

Załącznik 2
Mitoksantron (produkt leczniczy
Mitoxantron-Ebewe®)
w leczeniu chłoniaka
nieziarniczego
– analiza efektywności klinicznej

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, maj 2015



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Indeks skrótów.....	5
1. Streszczenie.....	7
2. Wynik wyszukiwania przeglądu systematycznego opublikowanych badań pierwotnych	12
3. Analiza porównawcza efektywności klinicznej Mitoksantronu w schemacie R-FM ze schematem R-CHOP oraz R-CVP w populacji pacjentów z indolentnym chłoniakiem nieziarnicznym	14
3.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	14
3.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	16
3.3. Charakterystyka interwencji.....	18
3.4. Skuteczność kliniczna.....	19
3.4.1. <i>Odpowiedź na leczenie</i>	21
3.4.1.1. Całkowita remisja (CR)	21
3.4.1.2. Odpowiedź ogółem	21
3.4.2. <i>Analiza przeżycia</i>	22
3.4.2.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	22
3.4.3. <i>Czas do wystąpienia zdarzenia</i>	22
3.4.3.1. Czas do wystąpienia niepowodzenia terapii.....	22
3.5. Bezpieczeństwo	23
3.5.1. <i>Zgony</i>	24
3.5.2. <i>Utrata z leczenia ogółem</i>	24
3.5.3. <i>Toksyczność hematologiczna</i>	24
3.5.3.1. Anemia (stopnia 3 i 4)	25
3.5.3.2. Neutropenia (stopnia 3 i 4).....	25
3.5.3.3. Trombocytopenia (stopnia 3 i 4)	26
3.5.4. <i>Toksyczność kardiologiczna</i>	26
3.5.5. <i>Inne zdarzenia niepożądane (AEs)</i>	27
3.5.5.1. Infekcje (stopnia 3 i 4).....	27
3.5.5.2. Wtórne nowotwory złośliwe	27
4. Analiza porównawcza efektywności klinicznej Mitoksantronu w schemacie R-CNOP z doksorubicyną w schemacie R-CHOP w populacji pacjentów z agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym	29
4.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	29
4.2. Heterogeniczność metodologiczna	35
4.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	36
4.4. Charakterystyka interwencji.....	39
4.5. Heterogeniczność kliniczna	42

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego
 – analiza efektywności klinicznej

4.6.	Skuteczność kliniczna.....	43
4.6.1.	<i>Odpowiedź na leczenie</i>	47
4.6.1.1.	Całkowita remisja/odpowiedź (CR).....	47
4.6.1.2.	Częściowa remisja/odpowiedź (PR), stabilizacja choroby, progresja choroby (PD).....	49
4.6.2.	<i>Analiza przeżycia</i>	50
4.6.2.1.	Całkowite przeżycie (OS).....	50
4.6.2.2.	Przeżycie wolne od choroby (czas trwania CR); DFS.....	51
4.6.3.	<i>Czas do wystąpienia zdarzenia</i>	52
4.6.3.1.	Czas do wystąpienia całkowitej remisji/odpowiedzi (TTCR).....	52
4.6.3.2.	Czas do wystąpienia progresji (TTP).....	53
4.6.3.3.	Czas do wystąpienia niepowodzenia terapii/zdarzenia (TTF).....	53
4.7.	Bezpieczeństwo.....	54
4.7.1.	<i>Zgony</i>	54
4.7.2.	<i>Utrata pacjentów z badania/terapii</i>	55
4.7.3.	<i>Toksyczność hematologiczna</i>	56
4.7.4.	<i>Toksyczność kardiologiczna</i>	57
4.7.5.	<i>AEs i poważne AEs ogółem</i>	59
4.7.6.	<i>Inne poważne zdarzenia niepożądane</i>	60
4.7.6.1.	Inne AEs stopnia 1 i 2 wg WHO.....	62
5.	Analiza porównawcza efektywności klinicznej mitoksantronu w schemacie R-CNOP z doksorubicyną w schemacie CHOP w populacji pacjentów starszych (od 60 r.ż.) z agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym	64
5.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji.....	64
5.2.	Heterogeniczność metodologiczna.....	67
5.3.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	67
5.4.	Charakterystyka interwencji.....	70
5.5.	Heterogeniczność kliniczna.....	71
5.6.	Skuteczność kliniczna.....	71
5.6.1.	<i>Odpowiedź na leczenie</i>	73
5.6.1.1.	Całkowita remisja/odpowiedź (CR).....	73
5.6.1.2.	Częściowa remisja/odpowiedź (PR), brak odpowiedzi.....	75
5.6.2.	<i>Analiza przeżycia</i>	75
5.6.2.1.	Przeżycie całkowite (OS).....	75
5.6.2.2.	Przeżycie wolne od choroby (DFS).....	76
5.6.3.	<i>Czas do wystąpienia zdarzenia</i>	77
5.6.3.1.	Czas do niepowodzenia terapii (TTF).....	77
5.7.	Bezpieczeństwo.....	78
5.7.1.	<i>Zgony</i>	78
5.7.2.	<i>Toksyczność hematologiczna</i>	78
5.7.3.	<i>Toksyczność kardiologiczna</i>	80
5.7.4.	<i>Inne poważne zdarzenia niepożądane (stopnia 3 i 4 wg WHO)</i>	81
5.7.5.	<i>Intensywność dawki</i>	83
6.	Wnioski	85
6.1.	Wnioski z analizy porównawczej efektywności klinicznej: R-FM vs R- CHOP i R-FM vs R-CVP w populacji pacjentów z indolentnym NHL.....	85

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego
 – analiza efektywności klinicznej

6.2. Wnioski z analizy porównawczej efektywności klinicznej: CNOP vs CHOP w populacji pacjentów z agresywnym NHL	88
7. Ograniczenia	93
7.1. Ograniczenia wyników	93
8. Dyskusja.....	95
8.1. Wyszukiwanie.....	95
8.2. Wybór komparatorów	95
8.3. Subpopulacje.....	97
8.4. Wiarygodność zewnętrzna.....	97
8.5. Wiarygodność wewnętrzna	101
8.6. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami.....	102
9. Załączniki.....	106
9.1. Ocena wiarygodności badań wg Jadad	106
10. Piśmiennictwo	109
Spis tabel	112
Spis Wykresów	115

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego
 – analiza efektywności klinicznej

INDEKS SKRÓTÓW

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AHQR	Agency for Healthcare Research and Quality
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
CHOP	cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, prednizon/prednizolon
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CNOP	cyklofosfamid, winkrystyna, mitoksantron, prednizon/prednizolon
CR	odpowieź/emisja całkowita (ang. <i>complete response/remission</i>)
DOX	doksorubicyna
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FLIPI	<i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i>
GRADE	Skala oceny siły dowodów (ang. <i>Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation Working Group</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MTX	mitoksantron
NCCHTA	<i>The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>
NHL	chłoniak nieziarniczny (ang. <i>Non-Hodgkin Lymphoma</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNH	(ang. <i>number needed to harm</i>) Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego, dodatkowego, niekorzystnego efektu klinicznego w określonym czasie.
NNT	(ang. <i>number needed to treat</i>) Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego, niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny w określonym czasie.
OR	iloraz szans (<i>odds ratio</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-Analyses</i>
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego
 – analiza efektywności klinicznej

PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
pts	pacjentów/pacjenteK
R-CHOP	rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
R-CVP	rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon
R-FM	rytuksymab, fludarabina, mitoksantron
RR	współczynnik ryzyka (<i>risk ratio</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	ważona średnia różnica (and. <i>weighted mean difference</i>)
vs	versus

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

1. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania jest przedstawienie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mitoksantronu (Mitoxantron-Ebewe®) podawanego:

- w schemacie R-FM (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron) w porównaniu z R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) oraz R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) w leczeniu pierwszej linii w przypadku pacjentów z chłoniakiem grudkowym (schemat dla chłoniaków indolentnych);
- w schemacie R-CNOP (rytuksymab, cyklofosfamid, mitoksantron, winkrystyna, prednizon) w porównaniu ze schematem R-CHOP (doksorubicyna zamiast mitoksantronu) w leczeniu indukującym w populacji pacjentów z agresywnym chłoniakiem nieziarniczym.

Niniejsza pozycja stanowi załącznik do dokumentu „Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza efektywności klinicznej” i stanowi integralną część raportu HTA dla produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe®).

Analiza efektywności klinicznej została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Sandoz-Novartis Group*.

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego uwzględniono badania z randomizacją porównujące schemat chemioterapeutyczny:

- R-FM zawierający mitoksantron ze schematami terapii R-CHOP oraz R-CVP w populacji dorosłych pacjentów z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym (chłoniakiem grudkowym). W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedną opublikowaną (*Federico 2013*), randomizowaną próbę kliniczną z grupami równoległymi (podtyp II A), w której bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania mitoksantronu podawanego w schemacie R-FM co 21 dni (w dawce 10 mg/m²) ze schematem terapii R-CHOP oraz R-CVP, w populacji dorosłych pacjentów z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym;
- CNOP (mitoksantron) ze schematem CHOP (doksorubicyna) w populacji pacjentów z agresywnym chłoniakiem nieziarniczym. W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 5 opublikowanych (*Bezwoda 1995, Pavlovsky 1992, Brusamolino 1988, Osby 2003 i Sonneveld 1995*), randomizowanych prób klinicznych z grupami równoległymi (podtyp II A), w których bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania mitoksantronu w schemacie CNOP z doksorubicyną w schemacie CHOP podawanych w postaci iniekcji dożylnych co 3 tygodnie (w 6 – 8 cyklach) w populacji pacjentów z agresywnym chłoniakiem nieziarniczym.

Analizę wyników badań *Osby 2003* i *Sonneveld 1995* przedstawiono oddzielnie w osobnym rozdziale z uwagi na zawężoną populację pacjentów starszych (od 60 r.ż.) z agresywnym chłoniakiem nieziarniczym.

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej: R-FM vs R-CHOP i R-FM vs R-CVP w populacji pacjentów z indolentnym NHL

W przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim był czas do wystąpienia niepowodzenia terapii (TTF) ryzyko względne wystąpienia niepowodzenia terapii w ciągu 3-letniego okresu w populacji docelowej dla porównania R-FM vs R-CVP wynosi $HR = 0,63$ (95% CI: 0,46; 0,87), co oznacza, że ryzyko wystąpienia niepowodzenia terapii w grupie leczonej immunochemioterapią o schemacie R-FM stanowi 63% tego ryzyka w grupie pacjentów leczonej immunochemioterapią o schemacie R-CVP. Wynik ten jest znamieny statystycznie na korzyść analizowanej interwencji. W przypadku oceny I-rzędowego punktu końcowego dla porównania R-FM vs R-CHOP, HR wynosi 1,05 (95% CI: 0,75; 1,48) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

W przypadku analizy punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie nie wykazano żadnych znamienych statystycznie różnic zarówno dla porównania leczenia R-FM vs R-CHOP, jak i R-FM vs R-CVP. W przypadku remisji/odpowiedzi całkowitej (CR) wartość ilorazu szans dla R-FM vs R-CHOP wyniosła 0,96 (95% CI: 0,60; 1,55), a dla R-FM vs R-CVP: 1,25 (95% CI: 0,78; 1,98). W przypadku odpowiedzi ogółem, definiowanej jako suma remisji/odpowiedzi całkowitej (CR) oraz częściowej (PR), OR dla porównań R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP wynosiły odpowiednio: 0,82 (95% CI: 0,37; 1,80) i 1,41 (95% CI: 0,69; 2,85).

Dla punktu końcowego jakim jest przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) HR dla porównania schematów terapii R-FM vs R-CVP wynosi 0,66 (95% CI: 0,47; 0,94) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść R-FM – ryzyko wystąpienia progresji choroby w tej grupie stanowi 66% ryzyka w grupie R-CVP. W przypadku porównania R-FM vs R-CHOP autorzy badania nie udostępnili odpowiednich danych, które umożliwiłyby autorom analizy obliczenie wartości HR dla rozważanego punktu końcowego.

Ocena bezpieczeństwa wskazała, że mitoksantron stosowany w schemacie R-FM wykazuje porównywalny profil bezpieczeństwa względem zarówno schematu leczenia R-CHOP, jak i R-CVP w zakresie takich punktów końcowych jak: utrata z leczenia ogółem, anemia 3 i 4 stopnia, kardi toksyczność 3 i 4 stopnia oraz infekcje 3 i 4 stopnia. W badaniu nie podano informacji, aby którykolwiek ze zgonów był związany bezpośrednio z zastosowaną terapią zawierającą MTX.

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa na korzyść schematów leczenia R-CHOP oraz R-CVP dla analizowanych porównań otrzymano w przypadku: toksyczności hematologicznej – dla takich punktów końcowych jak: neutropenia 3 i 4 stopnia oraz trombocytopenia 3 i 4 stopnia, oraz w przypadku występowania wtórnych nowotworów złośliwych.

Analiza efektywności klinicznej: CNOP vs CHOP w populacji pacjentów z agresywnym NHL

Populacja pacjentów z agresywnym NHL (pacjenci od 16 r.ż.)

W ocenie całkowitej remisji/odpowiedzi (CR): wyniki obu metaanaliz nie wykazały znamienności statystycznej (p od 0,052 do 0,088), a obliczone na ich podstawie ilorazy szans wyniosły 0,66 (95% CI: 0,43; 1,00) dla badań *Bezwoda 1995* i *Brusamolino 1988* oraz 0,53 (95% CI: 0,25; 1,10) dla badań *Pavlovsky 1992* i *Brusamolino 1988*. W ocenie częściowej remisji/odpowiedzi (PR), jak również w ocenie braku odpowiedzi również nie wykazano różnic znamienych statystycznie dla porównania CNOP vs

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego
– analiza efektywności klinicznej

CHOP (OR = 1,52 (95% CI: 0,85; 2,73) i 1,69 (95% CI: 0,51; 5,62) dla PR oraz OR = 1,17 (95% CI: 0,56; 2,44) dla stabilizacji choroby, OR = 1,40 (95% CI: 0,78; 2,54) dla PD). Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, więc że leczenie mitoksantronem w schemacie CNOP w populacji pacjentów z agresywnym NHL jest terapią o porównywalnej skuteczności względem chemioterapii w schemacie CHOP w zakresie całkowitej, częściowej remisji/odpowiedzi oraz braku odpowiedzi na leczenie.

Analiza przeżycia całkowitego (OS) wykazała brak różnic istotnych statystycznie dla porównania chemioterapii w schematach CNOP vs CHOP. Mediana OS (*Bezwoda 1995*) wyniosła 1801 dni dla grupy CNOP i 932 dni dla grupy CHOP ($p=0,62$). Obliczone HR wystąpienia zgonu dla porównania CNOP vs CHOP dla 5 i 4-letniego okresu obserwacji wyniosły odpowiednio 0,93 (95% CI: 0,68; 1,27) oraz 1,16 (95% CI: 0,62; 2,16) i nie wykazały znamienności statystycznej. Podobnie, porównywalną skuteczność CNOP vs CHOP uzyskano w analizie przeżycia wolnego od choroby (DFS), dla którego mediana jest dłuższa w grupie analizowanego schematu CNOP i wynosi 1833 dni (*Bezwoda 1995*) oraz nie została osiągnięta w badaniu *Pavlovsky 1992* w porównaniu do grupy leczonej schematem CHOP (667 dni – 793 dni). Obliczony, hazard względny wystąpienia rzutu choroby lub zgonu wynosi 0,54 (95% CI: 0,24; 1,22) i nie wykazuje znamienności statystycznej ($p=0,14$) dla porównania chemioterapii w schemacie CNOP vs CHOP.

W ocenie czasu do wystąpienia całkowitej remisji/odpowiedzi (TTCR) analizowanego w subpopulacji pacjentów z CR, choć mniejszy odsetek pacjentów (40%) leczonych CNOP miał całkowitą remisję w porównaniu do pacjentów w grupie CHOP (51%) u pacjentów w grupie CNOP odnotowano szybszą odpowiedź całkowitą (mediana = 77 dni) w porównaniu do pacjentów leczonych schematem CHOP (mediana = 104 dni). W ocenie czasu do wystąpienia progresji (TTP) oszacowane w badaniu *Bezwoda 1995* ryzyko względne wystąpienia progresji w grupie CNOP vs CHOP wyniosło 0,91 (95% CI: 0,69; 1,20) i nie wykazało znamienności statystycznej ($p=0,49$). Natomiast na podstawie analizy czasu do wystąpienia niepowodzenia terapii/zdarzenia (TTF) oszacowane HR wystąpienia niepowodzenia terapii w grupach CNOP vs CHOP wyniosło 0,94 (95% CI: 0,72; 1,22) w badaniu *Bezwoda 1995*. Brak znamienności statystycznej ($p=0,64$) widoczny był również w medianie TTF, która dla grupy CNOP wyniosła 282 dni a dla grupy CHOP 285 dni. Obliczony na podstawie dostępnych danych HR wystąpienia braku odpowiedzi, progresji, rzutu lub zgonu z dowolnej przyczyny dla 4-letniego okresu obserwacji (*Pavlovsky 1992*) wynosi 0,95 (95% CI: 0,57; 1,59) i także jest nieistotne statystycznie.

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii mitoksantronem (schemat CNOP) analizowano takie punkty końcowe, jak: zgony, utrata pacjentów z badania/leczenia, toksyczność hematologiczna i kardiologiczna, zdarzenia niepożądane i poważne AEs ogółem oraz inne poważne (stopnia 3 i 4 wg WHO) AEs oraz AEs stopnia 1 i 2 wg. WHO. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o włączone eksperymenty wskazuje, że w grupie pacjentów poddanych leczeniu mitoksantronem (schemat CNOP) znacząco rzadziej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w porównaniu z grupą CHOP (doksorubicyna) są: ≥ 1 poważne AEs (OR = 0,28 (95% CI: 0,18; 0,44)), spadek w frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) $>10\%$, łysienie stopnia 2 wg. WHO, a także poważne łysienie (stopnia 3 i 4 wg. WHO), poważne nudności/wymioty (stopnia 3 i 4 wg. WHO) oraz poważne zapalenie błony śluzowej (stopnia 3 i 4 wg. WHO). Spośród ww. AEs silny (*) lub bardzo silny (**) związek między interwencją a punktem końcowym odnotowano w przypadku: łysienia* oraz poważnego zapalenia błony śluzowej**. Natomiast istotnie częściej w grupie CNOP w porównaniu do CHOP występowały:

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

leukopenia stopnia 3 wg. WHO (OR = 1,74 (95% CI: 1,12; 2,68)), neutropenia stopnia 4 wg. WHO (OR = 1,59 (95% CI: 1,01; 2,48)) oraz łysienie stopnia 1 i 2 wg. WHO.

Populacja pacjentów starszych (od 60 r.ż.) z agresywnym NHL

Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań, iloraz szans wystąpienia całkowitej remisji/odpowiedzi (CR) dla porównania CNOP vs CHOP wynosi 0,54 (95% CI: 0,35; 0,83) i jest istotny statystycznie ($p=0,005$) na korzyść grupy leczonej schematem CHOP. A zatem szansa wystąpienia CR w grupie CNOP stanowi 54% analogicznej szansy w grupie CHOP. Korzyść względna wystąpienia CR w grupie CNOP stanowi 73% analogicznej korzyści w grupie kontrolnej. Oszacowana wartość NNT wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną obserwowanej różnicy. Porównywalną skuteczność analizowanych terapii uzyskano w ocenie częściowej remisji/odpowiedzi (PR), natomiast w ocenie braku odpowiedzi wykazano różnice znamienne statystycznie na korzyść grupy CHOP (OR = 2,91 (95% CI: 1,23; 6,88)). Ryzyko względne wystąpienia braku odpowiedzi wynosi 2,35 (95% CI: 1,16; 4,74) i jest znamienne statystycznie na korzyść grupy CHOP w porównaniu do CNOP. Oszacowana wartość parametru NNH [6 (95% CI: 4, 25)] wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną oszacowanej różnicy.

Analiza przeżycia całkowitego (OS) wykazała różnice istotne statystycznie na korzyść chemioterapii w schemacie CHOP. Mediana OS była istotnie dłuższa ($p=0,029$) w grupie leczonych schematem CHOP (26 miesięcy) w porównaniu do grupy leczonej schematem CNOP (12 miesięcy) na podstawie jednego badania (*Sonneveld 1995*). Porównywalną skuteczność CNOP vs CHOP uzyskano w analizie przeżycia wolnego od choroby (DFS), dla którego mediany czasu przeżycia wolnego od choroby u pacjentów z odpowiedzią CR (58 pts) w grupach CNOP vs CHOP wyniosły odpowiednio 15 i 27 miesięcy ($p=0,43$). W badaniu *Sonneveld 1995* obserwowano podobne odsetki chorych, u których wystąpił nawrót choroby lub zgon z dowolnej przyczyny tj. 87% vs 83% odpowiednio w grupach CNOP i CHOP. Obliczony hazard względny wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu w 3 letnim okresie obserwacji dla porównania CNOP vs CHOP wyniósł 1,32 (95% CI: 0,93; 1,87) i był nieistotny statystycznie ($p=0,12$).

Na podstawie analizy czasu do wystąpienia niepowodzenia terapii (TTF) niemożliwe było obliczenie hazardu względnego wystąpienia niepowodzenia terapii dla 3 letniego okresu obserwacji. Autorzy podają jedynie, iż u 73% pts w grupie CNOP i nieco mniej – 62% pts w grupie CHOP w 3 letnim okresie obserwacji wystąpiło niepowodzenie terapii. Jednak autorzy badania podsumowują, iż wyniki TTF wskazują na przewagę CHOP nad CNOP w analizowanym okresie obserwacji.

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii mitoksantronem (schemat CNOP) analizowano takie punkty końcowe, jak: zgony, toksyczność hematologiczna i kardiologiczna, inne poważne (stopnia 3 i 4 wg WHO/CTC) AEs oraz intensywność dawki (RDI, NDI). Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o włączone eksperymenty wskazuje na lepszy profil bezpieczeństwa mitoksantronu (schemat CNOP) w porównaniu do doksorubicyny (CHOP) w ocenie: poważnego łysienia (stopnia 3 i 4 wg. WHO) ogółem (OR = 0,16 (95% CI: 0,09; 0,30)), poważnego łysienia (stopnia 3 i 4 wg CTC) w 3 cyklu (OR = 0,18 (95% CI: 0,08; 0,42)) i w 6 cyklu (OR = 0,38 (95% CI: 0,17; 0,86)) oraz poważnych nudności (3 i 4 stopnia wg. CTC) w 3 cyklu (OR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,72)). Spośród ww. poważnych AEs silny (*) lub bardzo silny (**) związek między interwencją a punktem końcowym odnotowano w przypadku: łysienia stopnia 3 i 4 wg CTC w 3 cyklu* oraz poważnych nudności** (stopnia 3 i 4 wg CTC) w 3 cyklu.

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Wnioski

W świetle przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że leczenie mitoksantronem w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z indolentnym chłoniakiem nieziarnicznym wykazuje lepszą skuteczność względem schematu R-CVP w przypadku punktów końcowych: czas do niepowodzenia terapii (TTF) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Wyniki otrzymane w przypadku analizy odpowiedzi na leczenie nie wskazują na lepszą skuteczność żadnego z dwóch schematów.

W przypadku porównania schematów leczenia R-FM oraz R-CHOP w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z indolentnym chłoniakiem nieziarnicznym, analiza wskazuje na lepszą skuteczność terapii R-CHOP w przypadku I-rzędowego punktu końcowego, jakim jest czas do wystąpienia niepowodzenia terapii. W przypadku punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie, wyniki nie wskazują, aby jeden ze schematów był bardziej skuteczny. Z kolei dla przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza skuteczności pomiędzy schematami R-FM vs R-CHOP nie była możliwa ze względu na zbyt małą liczbę danych.

Należy dodać, iż w ocenie punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, takich jak: neutropenia 3 i 4 stopnia, trombocytopenia 3 i 4 stopnia oraz obecność wtórnych nowotworów złośliwych, schematy R-CHOP oraz R-CVP wykazują lepszy profil bezpieczeństwa niż R-FM w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z indolentnym chłoniakiem nieziarnicznym.

Leczenie mitoksantronem w schemacie chemioterapeutycznym CNOP w analizowanej populacji pacjentów z agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym jest terapią o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie względem doksorubicyny stosowanej w schemacie CHOP. Warto dodać, iż w ocenie niektórych AEs zwłaszcza poważnych tj. łysienie, nudności/wymioty, zapalenie błony śluzowej, ≥ 1 poważne AE oraz spadek LVEF $>10\%$, mitoksantron (CNOP) wykazuje lepszy profil bezpieczeństwa względem doksorubicyny (CHOP).

Leczenie mitoksantronem w schemacie chemioterapeutycznym CNOP w analizowanej subpopulacji pacjentów starszych z agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym jest terapią o gorszej skuteczności w ocenie CR i OS i porównywalnej skuteczności w ocenie DFS i PR oraz porównywalnym profilu bezpieczeństwa względem doksorubicyny stosowanej w schemacie CHOP. Warto dodać, iż w ocenie takich poważnych AEs jak łysienie i nudności, mitoksantron (CNOP) wykazuje lepszy profil bezpieczeństwa względem doksorubicyny (CHOP).

2. WYNIK WYSZUKIWANIA PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO OPUBLIKOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono sześć randomizowanych, opublikowanych prób klinicznych z grupami równoległymi (podtyp II A) spełniających kryteria PICOS włączenia do przeglądu:

- Badanie *Federico 2013* [1] – bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną immunochemioterapii w schemacie R-FM (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron) w porównaniu z R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) oraz z R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) w leczeniu pierwszej linii pacjentów z chłoniakiem grudkowym (indolentny NHL);
- Badanie *Bezwoda 1995* [2] – bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną leczenia mitoksantronem (schemat CNOP) z doksorubicyną (schemat CHOP) u pacjentów wcześniej nieleczonych z agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym (NHL);
- Badanie *Pavlovsky 1992* [3] – bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną leczenia mitoksantronem (schemat CNOP) z doksorubicyną (schemat CHOP) u pacjentów wcześniej nieleczonych z agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym (NHL);
- Badanie *Brusamolino 1988* [4] – bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną leczenia mitoksantronem (schemat CNOP) z doksorubicyną (schemat CHOP) u pacjentów z agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym (NHL);
- Badanie *Osby 2003* [5] – bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną leczenia mitoksantronem (schemat CNOP) z doksorubicyną (schemat CHOP) u pacjentów starszych (od 60 r.ż.) z agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym (NHL);
- Badanie *Sonneveld 1995* [6] – bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną leczenia mitoksantronem (schemat CNOP) z doksorubicyną (schemat CHOP) u pacjentów starszych (od 60 r.ż.) wcześniej nieleczonych z agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym (NHL).

Z uwagi na różnice dotyczące włączonych do badań populacji (pacjenci z NHL o przebiegu indolentnym, pacjenci z NHL o przebiegu agresywnym, pacjenci starsi z agresywnym NHL), oraz zastosowanych różnych schematów chemioterapeutycznych specyficznych dla danego stopnia złośliwości NHL (R-FM vs R-CHOP, R-FM vs R-CVP, R-CNOP vs R-CHOP), na podstawie odnalezionych prób (przedstawionych powyżej), analiza główna niniejszego raportu (tj. przeglądu systematycznego opublikowanych badań pierwotnych) we wnioskowanej populacji pacjentów będzie składać się z:

- analizy porównawczej efektywności klinicznej mitoksantronu w schemacie z RFM ze schematami: R-CHOP i R-CVP w populacji pacjentów z grudkowym NHL (indolentny):
 - badanie *Federico 2013* – okres obserwacji do prawie 6 lat;
- analizy porównawczej efektywności klinicznej mitoksantronu (schemat CNOP) z doksorubicyną (schemat CHOP) w populacji pacjentów z agresywnym NHL:

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego
– analiza efektywności klinicznej

- badanie *Bezwoda 1995* – okres obserwacji do 8 lat;
- badanie *Pavlovsky 1992* – okres obserwacji do 6 lat;
- badanie *Brusamolino 1988* (brak dostępu) – na podstawie danych przedstawionych w przeglądzie systematycznym *Bjorkholm 2008*;
- analizy porównawczej efektywności klinicznej mitoksantronu (schemat CNOP) z doksorubicyną (schemat CHOP) w populacji pacjentów starszych (od 60 r.ż.) z agresywnym NHL:
 - badanie *Osby 2003* – okres obserwacji do 6 lat;
 - badanie *Sonneveld 1995* – okres obserwacji do 5 lat.

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

3. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ MITOKSANTRONU W SCHEMACIE R-FM ZE SCHEMATEM R-CHOP ORAZ R-CVP W POPULACJI PACJENTÓW Z INDOLENTNYM CHŁONIAKIEM NIEZIARNICZYM

3.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono jedno pierwotne badanie III fazy z randomizacją (podtyp II A w klasyfikacji wytycznych HTA): *Federico 2013*, porównujące leczenie mitoksantronem (schemat R-FM) z doksorubicyną (schemat R-CHOP) oraz z winkrystyną (schemat R-CVP) u pacjentów wcześniej nieleczonych z chłoniakiem grudkowym (zaliczanym do chłoniaków nieziarniczych indolentnych).

Wyniki badania zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu (publikacja *Federico* z 2013 roku [1]) do którego dostępny był również załącznik do badania.

Badanie (*Federico 2013*) jest wieloośrodkowym badaniem klinicznym III fazy z randomizacją ze stratyfikacją.

W analizowanej próbie klinicznej efektywność kliniczną stosowania immunochemioterapii w schemacie R-FM (fludarabina w dawce 25 mg/m² podawana dożylnie w dniach terapii 1-3 oraz mitoksantron w dawce 10 mg/m² i rytuksymab w dawce 375 mg/m², również podawane dożylnie w 1 dniu terapii), porównywano z immunochemioterapią w schemacie R-CHOP (cyklofosfamid w dawce 750 mg/m², doksorubicyna w dawce 50 mg/m², winkrystyna w dawce 1,4 mg/m² (maksymalnie 2 mg) i rytuksymab w dawce 375 mg/m² podawane dożylnie w 1 dniu terapii oraz prednizon w dawce 100 mg/m² podawany doustnie w dniach 1-5) oraz z immunochemioterapią w schemacie R-CVP (cyklofosfamid w dawce 750 mg/m², winkrystyna w dawce 1,4 mg/m² (maksymalnie 2 mg) i rytuksymab w dawce 375 mg/m², podawane dożylnie w 1 dniu terapii oraz prednizon w dawce 40 mg/m² podawany doustnie w dniach 1-5). Wszystkie trzy schematy stosowane były co 3 tygodnie (21 dni) w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych z chłoniakiem grudkowym. W przypadku schematu R-CVP stosowano 8 cykli leczenia, natomiast w przypadku schematów R-CHOP oraz R-FM stosowano 6 cykli immunochemioterapii, a następnie podawano pacjentom 2 cykle terapii samym rytuksymabem. Celem badania *Federico 2013* było zidentyfikowanie najlepszego schematu chemioterapii łączonej z rytuksymabem, stosowanej w pierwszej linii leczenia chłoniaka grudkowego.

Dane uwzględnione w niniejszej analizie pochodzą z publikacji *Federico 2013*, która zawierała również załącznik [dane ze strony: <http://jco.ascopubs.org/content/31/12/1506/T4.expansion.html>].

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę badania *Federico 2013*.

Tabela 1. Charakterystyka badania włączonego do analizy: *Federico 2013*

Badanie	<i>Federico 2013 (II A)</i>
Ocena w skali Jadad	3/5 [^]

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Federico 2013 (II A)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 58 ośrodków we Włoszech
typ badania	RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych HTA).
randomizacja	Pacjentów poddano randomizacji do odpowiednich grup interwencyjnych: R-FM, R-CHOP oraz R-CVP. W badaniu zastosowano randomizację ze stratyfikacją.
Metodyka	
zaślepienie	Brak
hipoteza badawcza	Badanie pierwotnie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej wybranie jednego z trzech analizowanych, najlepszego pod względem skuteczności i bezpieczeństwa schematu chemioterapii połączonego z rytuksymabem.
Oceniane punkty końcowe	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do niepowodzenia terapii (ang. <i>time to treatment failure</i>; TTF) <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Remisja całkowita (CR) • Odpowiedź ogółem • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgony • Utrata z leczenia ogółem • Toksyczność hematologiczna • Toksyczność kardiologiczna • Inne zdarzenia niepożądane (AEs)
Utrata pacjentów z badania	Dane dotyczące utraty pacjentów z badania zostały podane szczegółowo i są opisane w dalszej części analizy badania.
Analiza ITT	Nie zachowana*
Źródła finansowania	Częściowo finansowany przez <i>Associazione Angela Serra per la Ricerca sul Cancro</i>
Publikacje do badania/Inne źródła danych	<i>Federico 2013</i> [1]

RCT – próba kliniczna z randomizacją; ^Badanie uzyskało 3 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje średnia wiarygodność (brak zaślepienia próby); *pacjenci, u których kryteria wykluczenia zostały stwierdzone po procesie randomizacji lub którzy wycofali zgodę na udział w badaniu, byli wykluczeni z analizy.

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi HTA w skali Jadad, badanie *Federico 2013* stanowi źródło danych o średniej wiarygodności w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii z uwagi na brak zaślepienia eksperymentów (3 punkty na 5 możliwych – opisana i prawidłowo przeprowadzona randomizacja, brak zaślepienia, informacja o utracie pacjentów z badania).

W próbie *Federico 2013* zastosowano procedurę randomizacji ze stratyfikacją pacjentów pod względem oceny według Międzynarodowego Wskaźnika Rokowniczego Chłoniaka Grudkowego (ang. *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*; FLIPI): 0-2 vs 3-5. Próbę zaprojektowano w schemacie *open-label* – nie zastosowano zaślepienia. Należy mieć zatem na uwadze, iż wyniki uzyskane w badaniu mogą być nieznacznie przeszacowane. W eksperymencie podano informacje na temat

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

utraty pacjentów z badania oraz leczenia. Skala utraty pacjentów z badania była zrównoważona w porównywanych grupach R-FM, R-CHOP oraz R-CVP.

W ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badania *Federico 2013* podstawowym zbiorem danych była populacja pacjentów poddanych procesowi randomizacji do grup z wyłączeniem pacjentów, u których po procesie randomizacji stwierdzono kryteria wykluczenia lub którzy wycofali zgodę na udział w badaniu (populacja niezgodna z regułą ITT (*intention-to-treat*)).

Według podręcznika *Cochrane Handbook* możliwość spełnienia wszystkich kryteriów ITT pozostaje kwestią sporną, a jako minimum zaleca się, aby do przeglądu systematycznego ekstrahować co najmniej wyniki dla wszystkich dostępnych przypadków (ang. *available case analysis*). W niniejszej analizie postępowano zgodnie z tym zaleceniem.

Mediana okresu obserwacji (*follow-up*) w badaniu *Federico 2013* wynosiła 34 miesiące (zakres od 1 do 70 miesięcy).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy przepływ pacjentów w badaniu *Federico 2013*.

Tabela 2. Przepływ pacjentów w badaniu *Federico 2013*

Populacje/zbiory danych do analizy statystycznej	<i>Federico 2013 (II A)</i>		
	R-FM, n (%)	R-CHOP, n (%)	R-CVP, n (%)
Pacjenci rozlosowani do grup (ang. <i>randomized</i>)	178 (100)	178 (100)	178 (100)
Pacjenci, którzy nie przyjęli żadnej dawki leku (ang. <i>untreated</i>)	7 (4*)	13 (7*)	10 (6*)
Pacjenci włączeni do analizy skuteczności klinicznej leczenia	171 (96*)	165 (93*)	168 (94*)
Pacjenci włączeni do analizy bezpieczeństwa leczenia (ang. <i>safety</i>)	170 (95,5*)	164 (92*)	166 (93*)
Pacjenci, którzy przerwali udział w badaniu przed jego ukończeniem (ang. <i>withdrawn</i>)	10 (6*)	7 (4*)	20 (11*)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

3.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania *Federico 2013*.

Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *Federico 2013*

Badanie	<i>Federico 2013 (II A)</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Wiek pacjentów: od 18 do 75 roku życia; Histologiczna diagnoza chłoniaka grudkowego stopnia 1, 2 lub 3a (według klasyfikacji WHO) oraz o stopniu zaawansowania wg Ann Arbor: II - IV; ze stanem sprawności według skali sprawności ECOG (skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group) od 0 do 2 oraz aktywną postacią choroby zgodnie z wytycznymi Włoskiego Towarzystwa Hematologii (ang. <i>Italian Society of Hematology</i>)
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> Chłoniak grudkowy stopnia 3b; I stopień zaawansowania choroby według Ann Arbor; Transformacja nowotworu w rozlanego chłoniaka z dużych komórek B

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Federico 2013 (II A)
	<ul style="list-style-type: none"> • Zajęcie centralnego układu nerwowego • Poważna choroba serca • Wcześniejsze występowanie nowotworów złośliwych innych niż rak szyjki macicy lub podstawnokomórkowy rak skóry • Zaburzenia czynności nerek lub wątroby niezwiązane z chłoniakiem • HIV • Wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C • Ciąża, laktacja • Kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące skutecznych metod antykoncepcyjnych

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *Federico 2013* zostały precyzyjnie określone (pacjenci w wieku od 18 do 75 lat ze stwierdzonym w badaniu histologicznym aktywnym chłoniakiem grudkowym w II-IV stopniu zaawansowania, ze stanem sprawności wg. skali ECOG od 0 do 2 oraz z brakiem wykrytych zaburzeń w funkcjonowaniu serca, nerek i wątroby). Wszyscy pacjenci włączeni do badania podpisali zgodę na swój udział w badaniu. W przypadku wycofania zgody po procesie randomizacji, pacjenci nie byli brani pod uwagę w analizie.

Do eksperymentu *Federico 2013* od marca 2006 roku do września 2010 roku w 58 ośrodkach we Włoszech włączono 534 pacjentów, których losowo przydzielono do trzech ramion terapeutycznych: po 178 pts do wszystkich trzech grup: R-FM, R-CHOP i R-CVP. 30 pacjentów zostało wykluczonych z badania po procesie randomizacji i do analizy zostało włączonych 504 pacjentów.

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanego badania *Federico 2013*

Cecha populacji/parametr	Federico 2013 (II A)			
	R-FM, n (%)	R-CHOP, n (%)	R-CVP, n (%)	
Liczebność, N	171 (100)	165 (100)	168 (100)	
Wiek, mediana w latach (zakres)	54 (30-75)	56 (33-75)	56 (31-75)	
Wiek ≥60 lat, n (%)	58 (34)	56 (34)	53 (32)	
Płeć męska (M), n (%)	94 (55)	83 (50)	87 (52)	
Histotyp, stopień n (%)	1	51 (30)	63 (38)	53 (32)
	2	90 (53)	59 (36)	77 (46)
	3a	21 (12)	26 (16)	21 (12)
	Niesklasyfikowany	9 (5)	17 (10)	17 (10)
Stopień zaawansowania według Ann Arbor	II	12 (7)	17 (10)	14 (8)
	III	46 (27)	42 (26)	57 (34)
	IV	113 (66)	106 (64)	97 (58)

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Cecha populacji/parametr		Federico 2013 (II A)		
		R-FM, n (%)	R-CHOP, n (%)	R-CVP, n (%)
Stan sprawności > 1 wg ECOG, n (%)		4 (2)	5 (3)	5 (3)
Ocena według FLIPI, n (%)	0-2	105 (61)	106 (64)	105 (62)
	3-5	66 (39)	59 (36)	63 (38)
Ocena według FLIPI2, n (%)	0	24 (14)	32 (19)	31 (18)
	1-2	94 (55)	88 (53)	100 (60)
	3-5	53 (31)	45 (27)	37 (22)
Zajęcie szpiku kostnego, n (%)		100 (58)	89 (54)	85 (51)

Na podstawie powyższych charakterystyk osób włączonych do badania *Federico 2013* można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach R-FM, R-CHOP i R-CVP były do siebie zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych.

Populacja uwzględniona w badaniu obejmowała pacjentów z chłoniakiem grudkowym w II-IV stopniu zaawansowania według Ann Arbor. Populacja docelowa objęta wnioskiem refundacyjnym zawiera populację określoną w analizowanym badaniu. W każdej z trzech grup terapeutycznych podobne odsetki pacjentów znajdowały się w odpowiednich przedziałach wiekowych: w przedziale ≥ 60 lat w każdej z grup znajdowało się ok. 30% pacjentów. Również zakres wiekowy pacjentów był podobny w każdej z grup. We wszystkich trzech ramionach eksperymentalnych mężczyźni stanowili około 50% pacjentów. Odsetki pacjentów z poszczególnymi histotypami oraz należących do poszczególnych grup według oceny zgodnej z FLIPI nie różniły się znacząco pomiędzy grupami terapeutycznymi.

3.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę zastosowanych interwencji (schematów immunochemioterapeutycznych: R-FM, R-CHOP i R-CVP) w badaniach *Federico 2013*.

Tabela 5. Charakterystyka interwencji w badaniach *Federico 2013*

Badanie	Interwencja (schemat)	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia	
<i>Federico 2013 (II A)</i>	R-FM:				
		fludarabina	25 mg/m ² w 1-3 dniu	Dożylnie	8 cykli leczenia, każdy cykl powtarzany był co 3 tygodnie
		mitoksantron (MTX)	10 mg/m ² w 1 dniu	Dożylnie	
		rytuksymab	375 mg/m ² w 1 dniu	Dożylnie	
	R-CHOP:				6 cykli leczenia, każdy cykl powtarzany był co 3 tygodnie;
		cyklofosfamid	750 mg/m ² w 1 dniu	Dożylnie	
		doksorubicyna (DOX)	50 mg/m ² w 1 dniu	Dożylnie	
		winkrystyna	1,4 mg/m ² (max. dawka	Dożylnie	

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja (schemat)	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
		2 mg) w 1 dniu		rytuksymab był podawany dwukrotnie po zakończeniu 6 cykli immunochemioterapii w odstępach 21-dniowych
	prednizon	100 mg/m ² w dniach 1-5	Doustnie	
	rytuksymab	375 mg/m ² w 1 dniu	Dożylnie	
	R-CVP:			
	cyklofosfamid	750 mg/m ² w 1 dniu	Dożylnie	
	winkrystyna	1,4 mg/m ² (max. dawka 2 mg) w 1 dniu	Dożylnie	
	prednizon	100 mg/m ² w dniach 1-5	Doustnie	
	rytuksymab	375 mg/m ² w 1 dniu	Dożylnie	

Pacjenci w grupie analizowanej interwencji (R-FM) byli poddani chemioterapii w schemacie: 25 mg/m² fludarabiny w 1-3 dniu terapii, 10 mg/m² mitoksantronu w 1 dniu terapii oraz 375 mg/m² rytuksymabu w 1 dniu terapii. Wszystkie leki podawane były dożylnie. Komparatorami dla analizowanej interwencji były schematy terapii R-CHOP oraz R-CVP. W grupie R-CHOP pacjenci byli poddani chemioterapii w schemacie: cyklofosfamid 750 mg/m² w 1 dniu, doksorubicyna 50 mg/m² w 1 dniu, winkrystyna 1,4 mg/m² (max. dawka 2 mg) w 1 dniu, prednizon 100 mg/m² w dniach 1-5 oraz rytuksymab 375 mg/m² w 1 dniu terapii. Natomiast u pacjentów z grupy R-CVP stosowano cyklofosfamid 750 mg/m² w 1 dniu, winkrystynę 1,4 mg/m² (max. dawka 2 mg) w 1 dniu, prednizon 100 mg/m² w dniach 1-5 oraz rytuksymab 375 mg/m² w 1 dniu terapii. Mediana całkowitego natężenia dostarczanej dawki wyniosła 0,918; 0,956 oraz 0,964 odpowiednio w grupach R-FM, R-CVP oraz R-CHOP.

Leczenie dodatkowe:

Czynniki wzrostu nie były podawane rutynowo. Czynniki stymulujący wzrost kolonii granulocytów został użyty co najmniej raz podczas całej terapii u 46% pacjentów: u 30% pacjentów z grupy R-CVP, 52% pacjentów z grupy R-CHOP oraz 57% pacjentów z grupy R-FM.

3.4. Skuteczność kliniczna

W badaniu *Federico 2013* jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano czas do niepowodzenia terapii (*time to treatment failure*; TTF). Wszystkie analizowane w badaniu *Federico 2013* punkty końcowe zostały podzielone następująco: (1) punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie: całkowita remisja/odpowiedź (*complete remission*; CR), odpowiedź ogółem (*overall response*; CR+PR)), (2) punkty końcowe dotyczące analizy przeżycia: przeżycie wolne od progresji choroby (*progression free survival*; PFS), (3) punkty końcowe dotyczące czasu do wystąpienia zdarzenia: czas do niepowodzenia terapii (TTF).

Odpowiedź na leczenie oceniano po 3 cyklu terapii oraz miesiąc po ostatniej infuzji rytuksymabu. Chorzy, u których stwierdzono progresję choroby albo z pacjenci z chorobą stabilną zaliczani byli do grupy pacjentów z niepowodzeniem terapii i poddawani byli terapii ratunkowej (leczenie doraźne) pod kontrolą lekarza. Podczas okresu obserwacji (*follow-up*) status choroby oceniany był w miesiącach: 3, 6, 12, 18, 24 oraz 36.

Dla pierwszorzędowego punktu końcowego TTF, autorzy badania analizowali krzywe przeżycia Kaplana-Meier'a. W publikacji podano dane odczytane z wykresów dla okresu 3 lat w postaci odsetków pacjentów, u których w tym okresie nie zaobserwowano niepowodzenia terapii. Na tej podstawie autorzy badania obliczyli również wartości hazardu względnego (HRs).

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Punkty końcowe CR oraz odpowiedź ogółem analizowane były po zakończeniu zaplanowanej terapii.

W przypadku przeżycia wolnego od progresji, analizowano krzywe przeżycia Kaplana-Meier'a i podano odsetki pacjentów wolnych od progresji choroby w okresie 3 lat oraz podano wartości dla HRs.

W analizowanym badaniu *Federico 2013* skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano więc w oparciu o poniższe wybrane punkty końcowe:

Odpowiedź na leczenie:

- Całkowita remisja/odpowiedź (CR);
- Odpowiedź ogółem;

Analiza przeżycia:

- Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Czas do wystąpienia zdarzenia:

- Czas do wystąpienia niepowodzenia terapii (TTF).

W ocenie skuteczności leczenia omawianymi schematami immunochemioterapeutycznymi reguła ITT (*intention-to-treat*) nie została zachowana.

Definicje ocenianych punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; CNOP vs CHOP (*Federico 2013*)

Bezwoda 1995 (II A)		
Punkt końcowy	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia a wyników
Odpowiedź na leczenie		
Całkowita remisja/odpowiedź (CR)	Ocena odpowiedzi na leczenie była przeprowadzana zgodnie z międzynarodowymi kryteriami i była oceniana poprzez badanie lekarskie, testy laboratoryjne, tomografię komputerową całego ciała z kontrastem. Biopsja szpiku kostnego była wymagana tylko w przypadku oceny odpowiedzi po zakończeniu terapii jeżeli wyjściowy wynik biopsji był pozytywny.	OR (95% CI)
Odpowiedź ogółem	suma remisji/odpowiedzi całkowitej (CR) oraz częściowej (<i>partial remission</i> ; PR)	OR (95% CI)
Analiza przeżycia		
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	PFS (<i>progression free survival</i>) – czas od momentu włączenia do badania do końca okresu obserwacji lub do wystąpienia jednego z następujących zdarzeń: progresji choroby, nawrotu choroby, śmierci z jakiegokolwiek powodu.	HR (95% CI)
Czas do wystąpienia zdarzenia		
Czas do wystąpienia niepowodzenia terapii (TTF)	TTF (<i>time to treatment failure</i>) – czas od momentu włączenia do badania do końca okresu obserwacji lub do wystąpienia: remisji mniejszej niż częściowa remisja (PR), przeniesienia pacjenta do innej grupy terapeutycznej po co najmniej jednym cyklu terapii wyjściowej, progresji lub nawrotu choroby lub śmierci.	HR (95% CI)

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Wyniki (różnice) oszacowane przez autorów badań zaznaczano odpowiednim indeksem i komentarzem; brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych.

3.4.1. Odpowiedź na leczenie

W ramach odpowiedzi na leczenie analizowano takie punkty końcowe, jak: całkowita remisja/odpowiedź na leczenie (CR) oraz odpowiedź na leczenie ogółem.

3.4.1.1. Całkowita remisja (CR)

We włączonym badaniu: *Federico 2013* autorzy przedstawiają wyniki dla oceny całkowitej remisji/odpowiedzi (CR) na leczenie. Poniżej w tabeli zebrano wyniki wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego dla porównania R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP.

Tabela 7. Liczby i odsetki pacjentów oraz ilorazy szans wystąpienia całkowitej remisji/odpowiedzi (CR); R-FM vs R-CHOP; R-FM vs R-CVP (*Federico 2013*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Całkowita remisja (CR)							
Federico 2013 (II A)	R-FM	171	123* (72)	0,96	-	-	Wysoka#
	R-CHOP	165	120* (73)	(0,60; 1,55)			
	R-FM	171	123* (72)	1,25	-	-	Wysoka#
	R-CVP	168	113* (67)	(0,78; 1,98)			

#nie zachowana analiza ITT

Odsetki pacjentów, u których nastąpiła remisja całkowita, w grupach R-FM, R-CHOP oraz R-CVP wyniosły odpowiednio 72% vs 73% vs 67%. Obliczone dla omawianego punktu końcowego ilorazy szans dla porównań: R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP wyniosły 0,96 (95% CI: 0,60; 1,55) oraz 1,25 (95% CI: 0,78; 1,98) i nie wykazały znamienności statystycznej na korzyść schematu R-FM.

3.4.1.2. Odpowiedź ogółem

W badaniu *Federico 2013* autorzy przedstawiają wyniki dla oceny odpowiedzi na leczenie ogółem, która jest sumą remisji/odpowiedzi całkowitej (CR) oraz częściowej (PR). Poniżej w tabeli zebrano wyniki wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego dla porównania R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP.

Tabela 8. Liczby i odsetki pacjentów oraz ilorazy szans wystąpienia odpowiedzi ogółem; R-FM vs R-CHOP; R-FM vs R-CVP (*Federico 2013*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Odpowiedź ogółem							
Federico 2013 (II A)	R-FM	171	156* (91)	0,82 (0,37;	-	-	Wysoka#
	R-CHOP	165	153* (93)	1,80)			
	R-FM	171	156* (91)	1,41 (0,69;	-	-	Wysoka#
	R-CVP	168	148* (88)	2,85)			

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;
#nie zachowana analiza ITT

Odsetki pacjentów, u których odnotowano odpowiedź ogółem, w grupach R-FM, R-CHOP oraz R-CVP wyniosły odpowiednio 91% vs 93% vs 88%. Obliczone dla omawianego punktu końcowego ilorazy szans dla porównań: R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP wyniosły 0,82 (95% CI: 0,37; 1,80) oraz 1,41 (95% CI: 0,69; 2,85) i nie wykazały znamienności statystycznej na korzyść schematu R-FM.

3.4.2. Analiza przeżycia

3.4.2.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W badaniu *Federico 2013* oceniano przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), definiowane jako czas od momentu włączenia pacjenta do badania do końca okresu obserwacji lub do wystąpienia jednego z następujących zdarzeń: progresji choroby, nawrotu choroby, śmierci z jakiegokolwiek powodu. Wyniki dla tego punktu końcowego otrzymano z analiz krzywych przeżycia *Kaplana-Meiera* i przedstawiono jako odsetki pacjentów leczonych R-FM, R-CHOP oraz R-CVP, u których nie doszło do progresji choroby w 3-letnim okresie obserwacji. Na podstawie danych z krzywych obliczono wartości HR.

Poniżej w tabeli zebrano wyniki dla ocenianego punktu końcowego.

Tabela 9. Odsetki pacjentów, u których doszło do progresji choroby w ciągu 3 lat z obliczonym hazardem względnym (HR); R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP (*Federico 2013*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	HR (95% CI)	p	GRADE
Progresja choroby						
<i>Federico 2013 (II A)</i>	R-FM	171	63* (37)	bd	bd	Średnia#
	R-CHOP	165	53* (32)			
	R-FM	171	63* (37)	0,66 (0,47; 0,94)^	bd	Wysoka##
	R-CVP	168	81* (48)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^obliczone przez autorów badania;

#Zbyt mała liczba danych lub nieprecyzyjne oszacowanie efektu; bd - brak danych; ## nie zachowana analiza ITT

Odsetki pacjentów wolnych od progresji choroby w okresie 3 lat, w grupach R-FM, R-CHOP oraz R-CVP wyniosły odpowiednio 63% vs 68% vs 52% i były najwyższe w grupie R-CHOP. Autorzy badania podali wartość hazardu względnego jedynie dla porównania schematów terapii R-FM vs R-CVP. Wartość HR dla porównywanych dwóch schematów wynosi 0,66 (95% CI: 0,47; 0,94) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść R-FM – ryzyko wystąpienia progresji choroby w tej grupie stanowi 66% ryzyka w grupie R-CVP.

3.4.3. Czas do wystąpienia zdarzenia

3.4.3.1. Czas do wystąpienia niepowodzenia terapii

W badaniu *Federico 2013* w ramach czasu do wystąpienia zdarzenia oceniano taki punkt końcowy jak czas do wystąpienia niepowodzenia terapii, definiowany jako czas od momentu włączenia do badania do końca okresu obserwacji lub do wystąpienia: remisji mniejszej niż częściowa remisja (PR),

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

przeniesienia pacjenta do innej grupy terapeutycznej po co najmniej jednym cyklu terapii wyjściowej, progresji albo nawrotu choroby lub śmierci. Wyniki dla tego punktu końcowego otrzymano z analiz krzywych przeżycia Kaplana-Meiera i przedstawiono jako odsetki pacjentów leczonych R-FM, R-CHOP oraz R-CVP, u których nie zaobserwowano niepowodzenia terapii w 3-letnim okresie obserwacji. Na podstawie danych z krzywych obliczono wartości HR niepowodzenia terapii dla porównania schematów R-FM i R-CVP, natomiast dla schematów R-FM vs R-CHOP HR wystąpienia niepowodzenia terapii obliczyli autorzy analizy.

Poniżej w tabeli zebrano wyniki dla ocenianego punktu końcowego.

Tabela 10. Odsetki pacjentów, u których w okresie 3 lat zaobserwowano niepowodzenie terapii wraz z obliczonym hazardem względnym (HR) niepowodzenia terapii; R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP (*Federico 2013*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	HR (95% CI)	p	GRADE
Niepowodzenie terapii						
Federico 2013 (II A)	R-FM	171	70* (41)	1,05 (0,75; 1,48)	0,763 [^]	Wysoka#
	R-CHOP	165	63* (38)			
	R-FM	171	70* (41)	0,63 (0,46; 0,87) [^]	0,006 [^]	Wysoka#
	R-CVP	168	91* (54)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; [^]obliczone przez autorów badania; # nie zachowana analiza ITT

Odsetki pacjentów wolnych od niepowodzenia terapii w okresie 3 lat, w grupach R-FM, R-CHOP oraz R-CVP wyniosły odpowiednio 59% vs 62% vs 46% i były najwyższe w grupie R-CHOP. Autorzy badania obliczyli wartość hazardu względnego dla porównania schematów terapii R-FM vs R-CVP. Wartość HR dla porównywanych dwóch schematów wynosi 0,63 (95% CI: 0,46; 0,87) i wskazuje na znamienność statystyczną na korzyść R-FM – ryzyko wystąpienia niepowodzenia terapii w tej grupie stanowi 63% ryzyka w grupie R-CVP. Obliczone przez autorów analizy HR dla porównania schematu R-FM vs R-CHOP wynosi 1,05 (95% CI: 0,75; 1,48) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

3.5. Bezpieczeństwo

W badaniu *Federico 2013* analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa takie jak:

- zgony;
- przerwanie leczenia (ogółem);
- toksyczność hematologiczna;
- toksyczność kardiologiczna;
- inne zdarzenia niepożądane (AEs).

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na populacji niezgodnej z regułą ITT (*intention-to-treat*), ponieważ uwzględniono populację pacjentów poddanych procesowi randomizacji, z wyłączeniem pacjentów, u których po procesie randomizacji stwierdzono niespełnione kryteria włączenia do badania, wycofanie zgody na udział w eksperymencie lub inne powody (dane z załącznika).

Według podręcznika *Cochrane Handbook* możliwość spełnienia wszystkich kryteriów ITT pozostaje kwestią sporną, a jako minimum zaleca się, aby do przeglądu systematycznego ekstrahować co

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

najmniej wyniki dla wszystkich dostępnych przypadków (ang. *available case analysis*). W niniejszej analizie postępowano zgodnie z tym zaleceniem.

Okres obserwacji dla parametrów oceny bezpieczeństwa wyniósł 36 miesięcy.

Mediana okresu obserwacji (*follow-up*) dla parametrów oceny bezpieczeństwa w badaniu *Federico 2013* wynosiła 34 miesiące (zakres od 1 do 70 m-cy).

3.5.1. Zgony

We włączonym badaniu *Federico 2013* autorzy przedstawili dane odnoszące się do zgonów dla pacjentów uczestniczących w eksperymencie ogółem, bez podziału na grupy terapeutyczne. Dane te odnoszą się do wszystkich zgonów, które miały miejsce w okresie obserwacji równym 3 lata.

Odnotowano 31 zgonów, z następujących przyczyn: progresja choroby lub jej nawrót – 19 pacjentów; wtórne nowotwory złośliwe – 5 pacjentów; zawał serca – 3 pacjentów; infekcja – 2 pacjentów; wyniszczenie organizmu niezwiązane z chłoniakiem – 1 pacjent; wypadek samochodowy – 1 pacjent.

3.5.2. Utrata z leczenia ogółem

W badaniu *Federico 2013* autorzy przedstawili dane odnoszące się do przerywania terapii przez pacjentów uczestniczących w eksperymencie ogółem. Dane te odnoszą się do wszystkich pacjentów, którzy przegrali leczenie, w tym pacjentów, którzy zostali utraceni przed odpowiedzią na leczenie.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższych punktów końcowych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Liczby i odsetki pacjentów utraconych z leczenia z obliczonym ilorazem szans (OR); R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP (*Federico 2013*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Utrata z leczenia							
Federico 2013 (II A)	R-FM	170	10 (6*)	1,40 (0,52; 3,78)	-	-	Wysoka#
	R-CHOP	164	7 (4*)				
	R-FM	170	10 (6*)	0,46 (0,21; 1,01)	-	-	Wysoka#
	R-CVP	166	20 (12*)				

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; # nie zachowana analiza ITT

Odsetki pacjentów utraconych z badania, w grupach R-FM, R-CHOP oraz R-CVP wyniosły odpowiednio 6% vs 4% vs 12%. Obliczone dla omawianego punktu końcowego ilorazy szans w przypadku porównań: R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP wyniosły 1,40 (95% CI: 0,52; 3,78) oraz 0,46 (95% CI: 0,21; 1,01) i nie wykazały znamienności statystycznej na korzyść schematu R-FM.

3.5.3. Toksyczność hematologiczna

W przypadku toksyczności hematologicznej autorzy niniejszego raportu analizowali takie zdarzenia niepożądane jak: anemia 3 i 4 stopnia, neutropenia 3 i 4 stopnia oraz trombocytopenia 3 i 4 stopnia.

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Analiza wymienionych zdarzeń niepożądanych znajduje się poniżej. Dane zostały przedstawione jako liczba i odsetek osób, u których obserwowano dane zdarzenie niepożądane w okresie obserwacji równym 3 lata.

3.5.3.1. Anemia (stopnia 3 i 4)

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla wystąpienia anemii stopnia 3 i 4 u pacjentów z poszczególnych grup terapeutycznych zestawiono w poniższej tabeli.

Dane dotyczące zdarzenia niepożądanego, jakim jest anemia, pochodzą z załącznika do badania *Federico 2013*.

Tabela 12. Liczby, odsetki i ilorazy szans wystąpienia anemii 3 i 4 stopnia; R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP (*Federico 2013*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Anemia 3 i 4 stopnia							
Federico 2013 (II A)	R-FM	170	7* (4)	1,37 (0,42; 4,39)	-	-	Wysoka#
	R-CHOP	164	5* (3)				
	R-FM	170	7* (4)	3,52 (0,72; 17,21)	-	-	Wysoka#
	R-CVP	166	2* (1)				

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; #nie zachowana analiza ITT

Odsetki pacjentów z anemią 3 i 4 stopnia, w grupach R-FM, R-CHOP oraz R-CVP wyniosły odpowiednio 4% vs 3% vs 1%. Obliczone dla omawianego punktu końcowego ilorazy szans w przypadku porównań: R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP wyniosły 1,37 (95% CI: 0,42; 4,39) oraz 3,52 (95% CI: 0,72; 17,21) i nie wykazały znamienności statystycznej na korzyść schematu R-FM.

3.5.3.2. Neutropenia (stopnia 3 i 4)

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla wystąpienia neutropenii stopnia 3 i 4 u pacjentów z poszczególnych grup terapeutycznych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Liczby, odsetki i ilorazy szans wystąpienia neutropenii 3 i 4 stopnia; R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP (*Federico 2013*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Neutropenia 3 i 4 stopnia							
Federico 2013 (II A)	R-FM	170	109* (64)	1,79 (1,15; 2,77)	1,28 (1,06; 1,55)	8 (5; 28)	Wysoka#
	R-CHOP	164	82* (50)				
	R-FM	170	109* (64)	4,66 (2,94; 7,40)	2,31 (1,77; 3,03)	3 (3; 4)	Wysoka#
	R-CVP	166	46* (28)				

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; # nie zachowana analiza ITT

Odsetki pacjentów z neutropenią 3 i 4 stopnia, w grupach R-FM, R-CHOP oraz R-CVP wyniosły odpowiednio 64% vs 50% vs 28%. Obliczone dla omawianego punktu końcowego ilorazy szans w przypadku porównań: R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP wyniosły 1,79 (95% CI: 1,15; 2,77) oraz 4,66 (95% CI: 2,94; 7,40) i wykazały znamienność statystyczną na niekorzyść schematu R-FM – szansa

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

wystąpienia neutropenii stopnia 3 i 4 w grupie pacjentów leczonych schematem immunochemioterapii R-FM jest 1,79 raza większa niż w grupie R-CHOP oraz 4,66 raza większa niż w grupie R-CVP. Oszacowany parametr NNH w przypadku obu porównań schematów wykazuje istotność kliniczną obserwowanej różnicy w przypadku ocenianego punktu końcowego.

3.5.3.3. Trombocytopenia (stopnia 3 i 4)

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla wystąpienia trombocytopenii stopnia 3 i 4 u pacjentów z poszczególnych grup terapeutycznych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Liczby, odsetki i ilorazy szans wystąpienia trombocytopenii 3 i 4 stopnia; R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP (Federico 2013)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Trombocytopenia 3 i 4 stopnia							
Federico 2013 (II A)	R-FM	170	14* (8)	2,85 (1; 8,11)	2,70 (1; 7,33)	20 (10; 348)	Wysoka#
	R-CHOP	164	5* (3)				
	R-FM	170	14* (8)	30,85 (1,82; 521,61)	28,32 (1,70; 470,97)	13 (9; 25)	Wysoka#
	R-CVP	166	0* (0)				

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; # nie zachowana analiza ITT

Odsetki pacjentów z trombocytopenią 3 i 4 stopnia, w grupach R-FM, R-CHOP oraz R-CVP wyniosły odpowiednio 8% vs 3% vs 0%. Obliczone dla omawianego punktu końcowego ilorazy szans w przypadku porównań: R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP wyniosły 2,85 (95% CI: 1; 8,11) oraz 30,85 (95% CI: 1,82; 521,61) i wykazały znamienność statystyczną (w przypadku porównania R-FM vs R-CHOP jest to granica znamienności statystycznej) na niekorzyść schematu R-FM – szansa wystąpienia negatywnego punktu końcowego, jakim jest trombocytopenia stopnia 3 i 4 w grupie pacjentów leczonych schematem immunochemioterapii R-FM jest 2,85 raza większa niż w grupie R-CHOP oraz 30,85 raza większa niż w grupie R-CVP. Oszacowany parametr NNH w przypadku porównania R-FM vs R-CHOP nie wykazuje istotności klinicznej obserwowanej różnicy w przypadku ocenianego punktu końcowego: 20 (95% CI: 10; 348), wykazuje natomiast istotność kliniczną w przypadku porównania R-FM vs R-CVP: 13 (95% CI: 9; 25).

3.5.4. Toksyczność kardiologiczna

W badaniu *Federico 2013* zdarzenia niepożądane związane z kardiotoxycnością opisane zostały ogólnie – autorzy badania podali informacje o wystąpieniu zdarzeń niepożądanych tego typu u 5 pacjentów ogółem. Kardiotoxycność stopnia 3 i 4 wystąpiła u dwóch pacjentów: jednego z grupy terapeutycznej R-CVP oraz jednego z grupy R-CHOP. Szczegółowe dane odnośnie kardiotoxycności przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia kardiotoxycności stopnia 3 i 4; R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP (Federico 2013)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Kardiotoxycność 3 i 4 stopnia							
Federico	R-FM	170	0* (0)	0,13 (0; 6,58)	-	-	Wysoka#

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
2013 (II A)	R-CHOP	164	1* (0,6)	0,13 (0; 6,66)	-	-	Wysoka#
	R-FM	170	0* (0)				
	R-CVP	166	1* (0,6)				

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; #Nie zachowana analiza ITT

Odsetki pacjentów, u których wystąpiła kardi toksyczność stopnia 3 i 4, w grupach R-FM, R-CHOP oraz R-CVP wyniosły odpowiednio 0% vs 0,6% vs 0,6%. Obliczone dla omawianego punktu końcowego ilorazy szans w przypadku porównań: R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP wyniosły 0,13 (95% CI: 0; 6,58) oraz 0,13 (95% CI: 0; 6,66) i nie wykazały znamienności statystycznej na korzyść schematu R-FM.

3.5.5. Inne zdarzenia niepożądane (AEs)

W badaniu *Federico 2013* poza zgonami, przerwaniem leczenia, toksycznością hematologiczną oraz kardi toksycznością, autorzy analizowali również zdarzenia niepożądane takie jak: infekcje 3 i 4 stopnia oraz wystąpienie wtórnych nowotworów złośliwych.

3.5.5.1. Infekcje (stopnia 3 i 4)

Szczegółowe dane dotyczące występowania infekcji 3 i 4 stopnia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Liczby, odsetki i ilorazy szans wystąpienia infekcji 3 i 4 stopnia; R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP (*Federico 2013*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Infekcje 3 i 4 stopnia							
Federico 2013 (II A)	R-FM	170	8* (4,7)	1,57 (0,50; 4,90)	-	-	Wysoka#
	R-CHOP	164	5* (3)				
	R-FM	170	8* (4,7)	2 (0,59; 6,77)	-	-	Wysoka#
	R-CVP	166	4* (2,4)				

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; # nie zachowana analiza ITT

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły infekcje stopnia 3 i 4, w grupach R-FM, R-CHOP oraz R-CVP wyniosły odpowiednio 4,7% vs 3% vs 2,4%. Obliczone dla omawianego punktu końcowego ilorazy szans w przypadku porównań: R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP wyniosły 1,57 (95% CI: 0,50; 4,90) oraz 2 (95% CI: 0,59; 6,77) i nie wykazały znamienności statystycznej na korzyść schematu R-FM.

3.5.5.2. Wtórne nowotwory złośliwe

Szczegółowe dane dotyczące występowania wtórnych nowotworów złośliwych u pacjentów w badaniu *Federico 2013* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Liczby, odsetki i ilorazy szans wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych; R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP (*Federico 2013*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Wtórne nowotwory złośliwe							
Federico	R-FM	170	14^ (8*)	2,85 (1; 8,11)	2,70	20	Wysoka#

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
2013 (II A)	R-CHOP	164	5 ^{^^} (3*)		(1; 7,33)	(10; 348)	
	R-FM	170	14 [^] (8*)	3,63	3,42	18 (10; 93)	Wysoka#
	R-CVP	166	4 ^{^^^} (2,4*)	(1,17; 11,28)	(1,15; 10,17)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; # nie zachowana analiza ITT; ^- 3 przypadki ostrej białaczki limfoblastycznej, 1 przewlekła białaczka mielomonocytoza, 2 nowotwory płaskonabłonkowe, 1 rak szyjki macicy, 1 rak macicy, 1 rak jelita grubego, 1 rak prostaty, 1 rak płuc, 1 guz Warthina, 1 rak piersi, 1 chłoniak Hodgkina; ^^- 3 nowotwory płuc, 1 1 glejak, 1 rak śluzówki macicy; ^^^- 1 rak jelita grubego, 1 rak prostaty, 1 mięsak Kaposiego, 1 rak piersi.

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły wtórne nowotwory złośliwe, w grupach R-FM, R-CHOP oraz R-CVP wyniosły odpowiednio 8% vs 3% vs 2,4%. Obliczone dla omawianego punktu końcowego ilorazy szans w przypadku porównań: R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP wyniosły 2,85 (95% CI: 1; 8,11) oraz 3,63 (95% CI: 1,17; 11,28) i wykazały znamienność statystyczną (w przypadku porównania R-FM vs R-CHOP jest to granica znamienności statystycznej) na niekorzyść schematu R-FM – szansa wystąpienia negatywnego punktu końcowego, jakim jest wystąpienie wtórnych nowotworów złośliwych w grupie pacjentów leczonych schematem immunochemioterapii R-FM jest 2,85 raza większa niż w grupie R-CHOP oraz 3,63 raza większa niż w grupie R-CVP. Oszacowany parametr NNH w przypadku obu porównań nie wykazuje istotności klinicznej obserwowanej różnicy

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

4. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ MITOKSANTRONU W SCHEMACIE R-CNOP Z DOKSORUBICYNĄ W SCHEMACIE R-CHOP W POPULACJI PACJENTÓW Z AGRESYWNYM CHŁONIAKIEM NIEZIARNICZYM

4.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań typu RCT bezpośrednio porównujących mitoksantron w schemacie R-CNOP ze schematem R-CHOP.

Schematy stosowane w chemioterapii NHL są skojarzone z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 – rytuksymabem, podawanym w dawce 375 mg/m² i.v. w pierwszym dniu leczenia. Rytuksymab cechuje się odmiennym mechanizmem działania niż leki cytostatyczne – działa w sposób zależny od ekspresji antygenów CD-20, z którymi łącząc się, doprowadza do lizy komórek B [7]. Udowodniono, że rytuksymab nie wpływa na parametry farmakokinetyczne m.in. fludarabiny i cyklofosfamidu [7]; można więc przypuszczać, że nie wchodzi on w interakcje z lekami przeciwnowotworowymi o innym mechanizmie działania. Wydaje się zatem, że dodanie rytuksymabu do schematów zastosowanych w badaniu wywołał podobny efekt kliniczny u leczonych pacjentów, niezależnie od schematu chemioterapii zastosowanego w poszczególnych ramionach.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz fakt, iż przed wprowadzeniem do praktyki klinicznej rytuksymabu schematy CHOP i CNOP stosowane były w leczeniu chłoniaków nieziarniczych, zasadne wydaje się uwzględnienie w analizie klinicznej porównania schematów CNOP vs CHOP nie zawierających rytuksymabu w obu ramionach.

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono trzy pierwotne badania III fazy z randomizacją (podtyp II A w klasyfikacji wytycznych AOTMiT): *Bezwoda 1995*, *Pavlovsky 1992* i *Brusamolino 1988* porównujące leczenie mitoksantronem (schemat CNOP) z doksorubicyną (schemat CHOP) u pacjentów wcześniej nieleczonych z agresywnym chłoniakiem nieziarniczym (o umiarkowanej i wysokiej złośliwości) w całym przedziale wiekowym.

Wyniki badań zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów (publikacja *Bezwoda* z 1995 roku [2], publikacja *Pavlovsky* z 1992 roku [3] oraz publikacja *Brusamolino* z 1988 roku, do której nie było dostępu, dlatego skorzystano z danych/wyników zaprezentowanych w przeglądzie systematycznym *Bjorkholm* z 2008 roku [4]).

Badania (*Bezwoda 1995* i *Pavlovsky 1992*) są wieloośrodkowymi badaniami klinicznymi III fazy z randomizacją ze stratyfikacją.

We wszystkich ww. analizowanych próbach klinicznych efektywność kliniczną stosowania chemioterapii w schemacie CNOP (cyklofosfamid w dawce 750 mg/m², winkrystyna w dawce 1,4 mg/m², mitoksantron w dawce 10 mg/m² (za wyjątkiem *Brusamolino 1988*, w którym zastosowano dawkę 12 mg/m²), wszystkie leki podawane dożylnie w 1 dniu oraz prednizon (prednizolon) w dawce 50 mg/m²

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego
– analiza efektywności klinicznej

doustnie w dniach 1 – 5), bezpośrednio porównywano z chemioterapią w schemacie CHOP (identyczny schemat, w którym zamiast mitoksantronu znajduje się doksorubicyna w dawce 50 mg/m² podawana dożylnie w 1 dniu), oba schematy stosowane co 3 tygodnie (21 dni) lub co 3-4 tygodnie (*Brusamolino 1988*) w 6 – 8 cyklach, w populacji pacjentów z agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym (o umiarkowanej i wysokiej złośliwości). Celem badań *Bezwoda 1995* i *Pavlovsky 1992* była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematów chemioterapii CNOP vs CHOP w długim okresie obserwacji (do 8 i do prawie 6 lat).

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę badań *Bezwoda 1995*, *Pavlovsky 1992* i *Brusamolino 1988* (na podstawie przeglądu *Bjorkholm 2008*).

Załącznik 2: Mitaksantran (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarnicznego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 18. Charakterystyka badań włączonych do analizy: **Bezwoda 1995**, **Pavlovsky 1992** i **Brusamolino 1988**

Badanie	Bezwoda 1995 (II A)	Pavlovsky 1992 (II A)	Brusamolino 1988 (II A) (na podstawie Björkholm 2008)
Ocena w skali Jadad	3/5 [^]	3/5 [^]	na
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 32 ośrodki w 14 krajach	Wieloośrodkowe: 4 ośrodki w 2 krajach	bd
typ badania	RCT	RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTMIT).	
randomizacja	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup terapeutycznych: CNOP i CHOP. Zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją względem histologii, stopnia zaawansowania nowotworu oraz obecności/nieobecności objawów.	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup terapeutycznych: CNOP i CHOP. Zastosowano stratyfikację względem histologii, stopnia zaawansowania nowotworu oraz obecności/nieobecności objawów.	Tak, brak dostępu do opisu randomizacji
zaślepienie	Brak zaślepienia (<i>open-label</i>)		bd
hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano metodzie <i>superiority</i> (H0 mówi o braku różnicy, a 2 stronnej test H1 o różnicy pomiędzy grupami w ocenie skuteczności, przeżycia, TTF, TTP i wskaźników remisji).	Brak informacji o metodzie badania	bd
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u> Odpowiedź na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowita remisja/odpowiedź (CR) • Częściowa remisja/odpowiedź (PR) • Stabilizacja choroby • Progresa choroby (PD) <p>Analiza przeżycia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowite przeżycie (OS) • Przeżycie wolne od choroby (czas trwania CR) (DFS) <p>Czas do wystąpienia zdarzenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas do wystąpienia niepowodzenia terapii (TTF) • Czas do wystąpienia progresji (TTP) • Czas do wystąpienia całkowitej remisji/odpowiedzi 	<p><u>Skuteczność:</u> Odpowiedź na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowita remisja/odpowiedź (CR) • Częściowa remisja/odpowiedź (PR) • Stabilizacja choroby • Progresa choroby (PD) <p>Analiza przeżycia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowite przeżycie (OS) • Przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) • Przeżycie wolne od choroby (czas trwania CR) (DFS) <p>Czas do wystąpienia zdarzenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas do wystąpienia niepowodzenia terapii/zdarzenia 	<p><u>Skuteczność:</u> Odpowiedź na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowita remisja/odpowiedź (CR) <p>Analiza przeżycia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowite przeżycie (OS) <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgony • Toksyczność hematologiczna • Toksyczność kardiologiczna • Inne AEs

Załącznik 2: Mitaksantran (produkt leczniczy Mitoxantran-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarnicznego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Bezwoda 1995 (II A)	Pavlovsky 1992 (II A)	Brusamolino 1988 (II A) (na podstawie Björkholm 2008)
	<p>(TTCR)</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgony • Toksyczność hematologiczna • Toksyczność kardiologiczna • AEs i poważne AEs ogółem • Inne poważne zdarzenia niepożądane 	<p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgony • Toksyczność hematologiczna • Toksyczność kardiologiczna • Inne poważne zdarzenia niepożądane • Inne zdarzenia niepożądane (AEs) stopnia 1 i 2 wg WHO 	
<p>Utrata pacjentów z badania</p>	<p>Informacje o utracie pacjentów z badania zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji. Randomizacji poddano 359 pacjentów: 181 pacjentów przydzielono do grupy CNOP, a 178 pacjentów do grupy CHOP. Leczenie otrzymało 349 pacjentów: 10 pts (po 5 pacjentów z każdej grupy) nie przyjęło żadnej dawki leku (włączeni do analizy). 34 pts (20 z grupy CNOP i 14 z grupy CHOP) naruszyło procedurę randomizacji w 2 centrach (wykluczeni z analizy). 62 pts nie spełniło kryteriów zgodności z protokołem (30 w grupie CNOP i 32 w grupie CHOP).</p> <p>Utrata pacjentów z badania przed ukończeniem terapii wyniosła 10/176 leczonych pts (6%) z grupy CNOP (toksyczność: 5 pts*, brak zgody na dalsze leczenie: 4 pts, chęć przyjęcia terapii alternatywnej: 1 pt) i 16/173 leczonych (9%) z grupy CHOP (toksyczność: 10 pts*, brak zgody na dalsze leczenie: 5 pts, utrata z okresu obserwacji: 1 pt). 23 zgony odnotowano w okresie 3 miesięcy od podania ostatniej dawki (12 w grupie CNOP i 11 w grupie CHOP). Łącznie odnotowano 75 zgonów/161 pts w grupie CNOP i 84 zgony/164 pts w grupie CHOP (luty 1994)</p>	<p>Informacje o utracie pacjentów z badania zostały przedstawione. Autorzy podają, że do badania włączono 97 pts z czego u 8 pts nie było możliwości oceny (<i>non-evaluable</i>): 5 pts z powodu naruszenia protokołu oraz 3 pts z powodu utraty z okresu obserwacji przed ukończeniem 6 cyklu; Randomizacji poddano 89 pacjentów (45 pts do grupy CNOP i 44 pts do grupy CHOP). Odnotowano 21 zgonów (46,7%) na 45 pts w grupie CNOP (15 pts – progresja choroby, 1 pt – niewydolność wątroby, 1 pt – krwawienie, 1 pt – marskość wątroby, 1 pt – niewydolność nerek, 1 pt – udar i 1 pt – nieznaną przyczyną) oraz 19 zgonów (43,2%) na 44 pts w grupie CHOP (16 pts – progresja choroby, 2 pts – sepsa i 1 pt – nieznaną przyczyną).</p>	<p>bd</p>
<p>Analiza ITT</p>	<p>Nie zachowana. W skuteczności analizowano wyniki dla 325 pts, którzy nie naruszyli procedury randomizacji oraz populacji PP (<i>per protocol</i>) 263 pts. W bezpieczeństwie analizowano wyniki dla pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (<i>safety</i>).</p>	<p>Zachowana analiza ITT</p>	<p>Zachowana ITT</p>

Załącznik 2: Mitaksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarnicznego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Bezwoda 1995 (II A)	Pavlovsky 1992 (II A)	Brusamolino 1988 (II A) (na podstawie Björkholm 2008)
Źródła finansowania	American Cyanamid Company	American Cyanamid Company	bd
Publikacje do badania/Inne źródła danych	Bezwoda 1995 [2]	Pavlovsky 1992 [3]	Brusamolino 1988 (brak dostępu), Björkholm 2008 [4]

RCT – próba kliniczna z randomizacją; na – niedostępna (brak oceny w skali Jadad wiąże się z brakiem dostępu do artykułu pełno tekstowego); bd – brak danych;

^ Badanie uzyskało 3 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje średnia wiarygodność (brak zaślepienia próby);

*Z każdej grupy 4 pts zostało utraconych z powodu toksyczności układu krążenia

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi HTA w skali Jadad, oba badania *Bezwoda 1995* i *Pavlovsky 1992* stanowią źródła danych o średniej wiarygodności w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii z uwagi na brak zaślepienia eksperymentów (3 punkty na 5 możliwych – dobrze opisana i prawidłowo przeprowadzona randomizacja, brak zaślepienia, informacja o utracie pacjentów z badania). Badanie *Brusamolino 1988* nie zostało ocenione w skali Jadad ze względu na brak dostępu do pełno tekstowego artykułu (brak informacji z zakresu metodyki badania).

W próbie *Bezwoda 1995* zastosowano blokową procedurę randomizacji w układzie blokowym zrównoważonym (po cztery). W obu eksperymentach zastosowano stratyfikację pacjentów pod względem: histologicznym choroby (umiarkowany i wysoki stopień złośliwości), stopnia zaawansowania choroby (liczba pacjentów z II i III vs IV stopniem), obecności lub nieobecności objawów systemowych. Próby zaprojektowano w schemacie *open-label* – brak zaślepienia próby. Autorzy publikacji nie przedstawili jednak informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji (*allocation concealment*). Należy mieć, zatem na uwadze, iż wyniki uzyskane w badaniu mogą być nieznacznie przeszacowane. W eksperymencie podano informacje na temat utraty pacjentów z badania oraz leczenia. Skala utraty pacjentów z badania była zrównoważona w porównywanych grupach CNOP vs CHOP.

W ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badania *Pavlovsky 1992* podstawowym zbiorem danych była populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji do grup (populacja ITT (*intention-to-treat*)). W próbie klinicznej *Bezwoda 1995* reguła ITT nie była zachowana, gdyż w ocenie skuteczności analizowano wyniki dla 325 pts, którzy nie naruszyli procedury randomizacji oraz populacji PP (*per protocol*) 263 pts (nie uwzględnionej w niniejszej analizie), a w ocenie bezpieczeństwa - wyniki dla pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli conajmniej jedną dawkę leku (*safety*).

Według podręcznika *Cochrane Handbook* możliwość spełnienia wszystkich kryteriów ITT pozostaje kwestią sporną, a jako minimum zaleca się, aby do przeglądu systematycznego ekstrahować co najmniej wyniki dla wszystkich dostępnych przypadków (ang. *available case analysis*). W niniejszej analizie postępowano zgodnie z tym zaleceniem. Dodatkowo należy mieć na uwadze, że w przypadku oceny bezpieczeństwa, analiza ITT nie jest właściwym, pierwszorzędowym podejściem we wnioskowaniu statystycznym, a jest nim populacja obejmująca pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, z podziałem na grupy odpowiednio do leku, jaki pacjent rzeczywiście otrzymał.

Badania zaplanowano na długi okres obserwacji (do ok. 8 lat i ok. 5 lat odpowiednio w badaniach *Bezwoda 1995* i *Pavlovsky 1992*). Mediana okresu obserwacji (*follow-up*) w badaniu *Pavlovsky 1992* wynosiła 40 miesięcy dla grupy CNOP (zakres od 4 do 56 m-cy) oraz 42 miesiące dla grupy CHOP (zakres od 7 do 69 m-cy).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy przepływ pacjentów w badaniach *Bezwoda 1995*, *Pavlovsky 1992* i *Brusamolino 1988* (na podstawie przeglądu systematycznego *Bjorkholm 2008*).

Tabela 19. Przepływ pacjentów w badaniach *Bezwoda 1995*, *Pavlovsky 1992* i *Brusamolino 1988*

Populacje/zbiory danych do analizy statystycznej	<i>Bezwoda 1995 (II A)</i>		<i>Pavlovsky 1992 (II A)</i>		<i>Brusamolino 1988 (II A)</i>	
	CNOP, n (%)	CHOP, n (%)	CNOP, n (%)	CHOP, n (%)	CNOP, n (%)	CHOP, n (%)
Pacjenci rozlosowani do grup (ang. <i>randomized</i>)	181 (100)	178 (100)	45 (100)	44 (100)	15 (100)	20 (100)

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Populacje/zbiory danych do analizy statystycznej	Bezwoda 1995 (II A)		Pavlovsky 1992 (II A)		Brusamolino 1988 (II A)	
	CNOP, n (%)	CHOP, n (%)	CNOP, n (%)	CHOP, n (%)	CNOP, n (%)	CHOP, n (%)
Pacjenci, którzy nie przyjęli żadnej dawki leku (ang. <i>untreated</i>)	5 (3*)	5 (3*)	0 (0)	0 (0)	bd	
Pacjenci, którzy naruszyli procedurę randomizacji	20 (11*)	14 (8*)	0 (0)	0 (0)	bd	
Pacjenci, którzy naruszyli protokół badania	30 (17*)	32 (18*)	0 (0)	0 (0)	bd	
Pacjenci włączeni do analizy skuteczności klinicznej leczenia	161 (89*) PP: 131 (72*)	164 (92*) PP: 132 (74*)	45 (100)	44 (100)	15 (100)	20 (100)
Pacjenci włączeni do analizy bezpieczeństwa leczenia (ang. <i>safety</i>)	176 (97*)	173 (97*)	45 (100)	44 (100)	15 (100)	20 (100)
Pacjenci, którzy ukończyli co najmniej 6 cykli chemioterapii	103 (66^)	112 (70^)	45 (100)	44 (100)	bd	
Pacjenci, którzy przerwali udział w badaniu przed jego ukończeniem (ang. <i>withdrawn</i>)	16/176 (9)** 12/176 (7*)- zgony& 75/161 (47*) -zgony&&	10/173 (6)** 11/173 (6*)- zgony& 84/164 (51*) -zgony&&	21 (47*) - zgony	19 (43*) - zgony	bd	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**Dotyczy pacjentów których utracono z badania przed ukończeniem terapii;

^Odsetki podano w odniesieniu do pacjentów którzy przyjęli leczenie i byli poprawnie zrandomizowani (156 pts w grupie CNOP i 159 pts w grupie CHOP);

& zgony w okresie 3 miesięcy od ukończenia chemioterapii;

&& łączna liczba zgonów - stan na luty 1994;

#oszacowano na podstawie liczby zgonów;

PP – populacja zgodna z protokołem badania (*per protocol*);

bd – brak danych;

4.2. Heterogeniczność metodologiczna

Wyniki badań *Bezwoda 1995* i *Pavlovsky 1992* były zawsze prezentowane oddzielnie, z uwagi na fakt, iż zawierały tę samą grupę pacjentów włączoną do badania *Pavlovsky 1992*. Przed podjęciem próby przeprowadzenia metaanalizy badań *Bezwoda 1995* i *Brusamolino 1988*, lub *Pavlovsky 1992* i *Brusamolino 1988*, przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodologicznej i klinicznej tych badań. Jednak z uwagi na brak dostępu do pełno tekstowej publikacji *Brusamolino 1988* ocena heterogeniczności badań była znacznie ograniczona.

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi AOTMIT w skali Jadad, oba badania *Bezwoda 1995* i *Pavlovsky 1992* są źródłami danych o średniej wiarygodności w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii, natomiast randomizowane badanie *Brusamolino 1988* nie zostało poddane takiej ocenie z uwagi na brak danych.

W ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa w badaniach *Pavlovsky 1992* i *Brusamolino 1988* podstawowym zbiorem danych była populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji do grup (zachowana reguła ITT (*intention-to-treat*) w niniejszej analizie).

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

We włączonych do analizy badaniach (*Bezwoda 1995 i Pavlovsky 1988*) nie zastosowano maskowania próby (ang. *open-label*). Brak informacji odnośnie zaślepienia w badaniu *Brusamolino 1988*.

Trudno jest też porównywać dane odnośnie utraty pacjentów z eksperymentów, gdyż podobnie brak jest takich informacji w próbie *Brusamolino 1988*.

Pomimo tak niewielu danych i w oparciu o przegląd systematyczny *Bjorkholm 2008* podsumowano, iż prawdopodobnie nie było istotnych różnic w zakresie metodologii pomiędzy porównywanymi badaniami (brak heterogeniczności metodologicznej). Przeprowadzone i uzasadnione metaanalizy wyników tych badań w ww. przeglądzie były podstawą do wykonania metaanaliz w niniejszej analizie efektywności klinicznej dla zbieżnych punktów końcowych.

4.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badań *Bezwoda 1995 i Pavlovsky 1992*.

Tabela 20. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań *Bezwoda 1995 i Pavlovsky 1992*

Badanie	<i>Bezwoda 1995 (II A)</i>	<i>Pavlovsky 1992 (II A)</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Wiek pacjentów: od 16 roku życia; Histologiczna diagnoza chłoniaka nieziarniczego o umiarkowanym lub dużym stopniu złośliwości wg. IWF oraz o stopniu zaawansowania wg Ann Arbor: II - IV; Stan sprawności wg. WHO ≤ 2; Klirens kreatyniny > 60 ml/min; Poziom SGOT, SGPT i fosfatazy zasadowej w zakresie 2-krotnej wartości ULN; Bezwzględna liczba granulocytów $> 1500/mm^3$; Bezwzględna liczba płytek krwi $> 100000/mm^3$; Pacjenci z udokumentowanym chłoniakiem zajmującym wątrobę lub szpik kostny mogli brać udział bez względu na wartości parametrów laboratoryjnych; Prawidłowa czynność serca w badaniu MUGA lub ECG Pisemna lub ustna zgoda na udział w badaniu; 	<ul style="list-style-type: none"> Wiek pacjentów: > 15 roku życia; Histologiczna diagnoza chłoniaka nieziarniczego o umiarkowanym lub dużym stopniu złośliwości wg. IWF oraz o stopniu zaawansowania wg. Ann Arbor: II (masa nowotworu > 5 cm) lub III i IV; Stan sprawności wg. WHO ≤ 2; Klirens kreatyniny > 60 ml/min; Liczba WBC $> 3 \times 10^9/l$; Liczba płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$; Bilirubina $< 1,5$ mg/dl; Kreatynina < 2 mg/dl; Pacjenci z nieprawidłowościami parametrów laboratoryjnych wskutek chłoniaka; Prawidłowa czynność serca; Pisemna zgoda na udział w badaniu;
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsza chemioterapia lub rozległa radioterapia; Stwierdzony w wywiadzie nowotwór złośliwy inny niż rak podstawnokomórkowy skóry lub rak <i>in situ</i> szyjki macicy 	<ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsze leczenie; Pacjenci z chłoniakiem limfoblastycznym;

IWF – International Working Formulation; WHO – *World Health Organization*; ULN – górna granica normy; SGOT – aminotransferaza asparaginowa; SGPT – aminotransferaza alaninowa; MUGA – angiografia bramkowa z zastosowaniem radionuklidu; ECG – echokardiogram; WBC – liczba leukocytów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badań *Bezwoda 1995 i Pavlovsky 1992* zostały precyzyjnie określone (pacjenci w wieku od 16 lat ze stwierdzonym w badaniu histologicznym NHL o

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

umiarkowanym lub dużym stopniu złośliwości i II-IV stopniu zaawansowania ze stanem sprawności wg WHO ≤ 2 oraz określonymi wartościami parametrów laboratoryjnych i prawidłową czynnością serca). Wszyscy pacjenci biorący udział w eksperymentach dostarczyli pisemną lub ustną zgodę na badanie.

Do eksperymentu *Bezwoda 1995* od lipca 1984 roku do października 1987 roku w 32 ośrodkach w 14 różnych krajach włączono 359 pacjentów, których losowo przydzielono do dwóch ramion terapeutycznych: 181 pts do grupy CNOP i 178 pts do grupy CHOP. Natomiast do próby *Pavlovsky 1992* zakwalifikowano 97 pacjentów od marca 1985 roku do sierpnia 1988 roku, z czego u 8 pacjentów nie możliwe było przeprowadzenie oceny (*non-evaluable*), z uwagi na naruszenie protokołu (5 pts) i utratę z okresu obserwacji przed ukończeniem 6 cyklu leczenia (3 pts), tak więc 89 pacjentów możliwych do oceny zrandomizowano do dwóch grup: 45 pts do grupy CNOP i 44 pts do grupy CHOP. Należy zwrócić uwagę, iż w próbie klinicznej *Bezwoda 1995* znajdują się ci sami pacjenci z 2 ośrodków w Meksyku i 2 ośrodków w Argentynie, którzy zostali włączeni do eksperymentu *Pavlovsky 1992*.

Do włoskiej próby klinicznej *Brusamolino 1988* włączano pacjentów z agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym (NHL). Brak danych odnośnie szczegółowych kryteriów włączenia i wykluczenia z badania *Brusamolino 1988*.

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy na podstawie badań *Bezwoda 1995* i *Pavlovsky 1992* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanych badań *Bezwoda 1995* i *Pavlovsky 1992*

Cecha populacji/parametr		Bezwoda 1995 (II A)		Pavlovsky 1992 (II A)	
		CNOP	CHOP	CNOP	CHOP
Liczebność, N		161	164	45	44
Wiek, średnia w latach (zakres)		54 (14-88)	55 (19-81)	58 (23 - 88)	51 (19 - 75)
Wiek, n (%)	<60 lat	90 (56) [^]	95 (58)	28 (62*) [#]	32 (73*) [#]
	≥60 lat	70 (43) [^]	69 (42)	17 (38*) ^{##}	12 (27*) ^{##}
Płeć męska (M), n (%)		88 (55)	86 (52)	25 (56*)	22 (50*)
Masa ciała w kg, średnia (zakres)		65 (40 - 102)	64 (39 - 123)	bd	bd
Rasa, n (%)	Biała	108 (67)	114 (70)	bd	bd
	Hiszpańska	37 (23)	40 (24)	bd	bd
	Czarna	6 (4)	5 (3)	bd	bd
	Inna	10 (6)	5 (3)	bd	bd
Stan sprawności wg WHO, n (%)	0	44 (27)	52 (32) [^]	9 (20*)	16 (36*)
	1	67 (42)	65 (40)	22 (49*)	18 (41*)
	2	45 (28)	41 (25)	14 (31*)	10 (23*)
	3	4 (2)	5 (3)	0 (0)	0 (0)
	4	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Cecha populacji/parametr		Bezwoda 1995 (II A)		Pavlovsky 1992 (II A)	
		CNOP	CHOP	CNOP	CHOP
Ocena histologiczna (stopień złośliwości), n (%)	umiarkowany	110 (68)**	119 (73)^ ^	30 (67*)	28 (64*)
	duży	51 (32)	45 (27)	15 (33*)	16 (36*)
Stan zaawansowania wg Ann Arbor, n (%)	II	49 (30)	32 (20)	9 (20*)	10 (23*)
	III	39 (24)	56 (34)	18 (40*)	19 (43*)
	IV	72 (45)	75 (46)	18 (40*)	15 (34*)
	nieznany	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Objawy, n (%)	Obecne	91 (57)	96 (59)	27 (60*)	23 (52*)
	Nieobecne	69 (43)	67 (41)	18 (40*)	21 (48*)
	Nieznane	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	Brak	64 (40)	57 (35)	30 (67*)	31 (70*)
Liczba miejsc pozawęzłowych, n (%)	1	57 (35)	66 (40)	12 (27*)	12 (27*)
	2	29 (18)	32 (20)	3 (7*)	1 (2*)
	3	9 (6)	8 (5)	0 (0)	0 (0)
	>3	2 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ 1 pt w grupie CNOP niesklasyfikowano (*unknown*);

**Zawiera 2 nowotwory o niskim stopniu złośliwości;

^^ Zawiera 1 nowotwór o niskim stopniu złośliwości;

#Dotyczy pacjentów w wieku do 60 lat włącznie;

Dotyczy pacjentów w wieku >60 lat

Na podstawie powyższych charakterystyk osób włączonych do badań *Bezwoda 1995* i *Pavlovsky 1992* można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach CNOP i CHOP były do siebie zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych.

Populacja uwzględniona w badaniu obejmowała pacjentów z agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym (o umiarkowanym 68% vs 73% (*Bezwoda 1995*) i 67% vs 64% (*Pavlovsky 1992*) oraz dużym stopniu złośliwości odpowiednio w grupach CNOP vs CHOP. W obydwu badaniach podobne odsetki pacjentów znajdowały się w odpowiednich przedziałach wiekowych: w grupie <60 lat znajdowało się ok. 57% pacjentów w eksperymencie *Bezwoda 1995*, a w grupie ≤60 lat było średnio ok. 66% pacjentów (*Pavlovsky 1992*). Populacja docelowa objęta wnioskiem refundacyjnym jest zgodna z populacją określoną w analizowanych badaniach. W grupie CNOP i CHOP w badaniach odpowiednio 55% - 56% oraz 50% - 52% pacjentów było płci męskiej, a średnia wieku wynosiła 54 - 55 lat. Największy odsetek pacjentów miał stan sprawności wg WHO równy 1 (40% - 49% pacjentów), a nieco mniejszy odsetek stan sprawności równy 0 (20% - 36%) i 2 (23% - 31%). Jedynie w badaniu *Bezwoda 1995* nieliczni pacjenci mieli 3 (2% - 3%) i 4 (1%) stopień sprawności wg WHO. Porównując grupy CNOP i CHOP nieco więcej pacjentów w obu badaniach miało stopień sprawności 1 i 2 w grupie CNOP, a nieco mniej pacjentów - stopień 0, w przeciwieństwie do grupy CHOP. Większość uczestników próby

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

miało obecne objawy (ok. 58% w badaniu *Bezwoda 1995* i od 52% - 60% w drugim badaniu). Stan zaawansowania nowotworu wg Ann Arbor: II miało 20% - 30%, III miało 24% - 34% (*Bezwoda 1995*) i 40% - 43% (*Pavlovsky 1992*), IV miało ok. 45 - 46% (*Bezwoda 1995*) i 34% - 40% (*Pavlovsky 1992*). Jedno miejsce pozawęzłowe odnotowano u 27% pacjentów (*Pavlovsky 1992*) i 35 - 40% pacjentów (*Bezwoda 1995*), dwa miejsca pozawęzłowe u ok. 19% pacjentów (*Bezwoda 1995*) i u 2 - 7% chorych (*Pavlovsky 1992*), a 3 lub więcej miejsc pozawęzłowych jedynie w badaniu *Bezwoda 1995* u 6 - 7% pacjentów. Więcej pacjentów, u których nie odnotowano miejsc pozawęzłowych było w badaniu *Pavlovsky 1992* (ponad 67%) niż w badaniu *Bezwoda 1995* (35% - 40%).

Na podstawie danych z *Bjorkholm 2008* wiadomo jedynie, iż do badania *Brusamolino 1988* włączono łącznie 35 pacjentów z NHL o umiarkowanym i dużym stopniu złośliwości: 15 pts do grupy CNOP ze średnią wieku wynoszącą 47 lat oraz 20 pts do grupy CHOP ze średnią wieku 57 lat.

Autorzy publikacji *Bezwoda 1995* przedstawili również charakterystyki wyjściowe dla populacji dodatkowej PP (*per protocol*), które są zbliżone do charakterystyki dla wszystkich poprawnie zrandomizowanych pacjentów przedstawionej powyżej (największe rozbieżności odnotowano w ocenie histologicznej, gdzie różnica pomiędzy grupami CNOP vs CHOP wyniosła 33% vs 23% pacjentów z chłoniakiem o dużym stopniu złośliwości oraz 67% vs 77% pacjentów z chłoniakiem o umiarkowanym stopniu złośliwości).

4.4. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę zastosowanych interwencji (schematów chemioterapeutycznych: CNOP vs CHOP) w badaniach *Bezwoda 1995*, *Pavlovsky 1992* i *Brusamolino 1988*.

Tabela 22. Charakterystyka interwencji w badaniach *Bezwoda 1995*, *Pavlovsky 1992* i *Brusamolino 1988*

Badanie	Interwencja (schemat)	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
<i>Bezwoda 1995</i> (II A)	CNOP:			
	cyklofosfamid (CFM)	750 mg/m ² w 1 dniu [^]	Dożylnie	Każdy cykl powtarzany był co 21 dni (maksymalnie 6-8 cykli)*
	mitoksantron (MTX)	10 mg/m ² w 1 dniu [^]	Dożylnie	
	winkrystyna (VIN)	1,4 mg/m ² w 1 dniu	Dożylnie	
	prednizolon (PRE)	50 mg/m ² w dniach 1-5	Doustnie	
	CHOP:			
	cyklofosfamid	750 mg/m ² w 1 dniu [^]	Dożylnie	
	doksorubicyna (DOX)	50 mg/m ² w 1 dniu [^]	Dożylnie	
winkrystyna	1,4 mg/m ² w 1 dniu	Dożylnie		
prednizolon	50 mg/m ² w dniach 1-5	Doustnie		
<i>Pavlovsky 1992</i> (II A)	CNOP:			
	cyklofosfamid	750 mg/m ² w 1 dniu [^]	Dożylnie	Każdy cykl powtarzany był co 21-28 dni (maksymalnie 6-8 cykli)**
	mitoksantron	10 mg/m ² w 1 dniu [^]	Dożylnie	
	winkrystyna	1,4 mg/m ² w 1 dniu	Dożylnie	
	prednizon	50 mg/m ² w dniach 1-5	Doustnie	
	CHOP:			
	cyklofosfamid	750 mg/m ² w 1 dniu [^]	Dożylnie	
	doksorubicyna	50 mg/m ² w 1 dniu [^]	Dożylnie	
winkrystyna	1,4 mg/m ² w 1 dniu	Dożylnie		
prednizon	50 mg/m ² w dniach 1-5	Doustnie		
<i>Brusamolino 1988</i> (II A)	CNOP:			
	cyklofosfamid	bd	Dożylnie	Każdy cykl powtarzany był co 21-28 dni
	mitoksantron	12 mg/m ² w 1 dniu	Dożylnie	
winkrystyna	bd	Dożylnie		

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja (schemat)	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
	prednizon	bd	Doustnie	
	CHOP:			
	cyklofosfamid	bd	Dożylnie	
	doksorubicyna	50 mg/m ² w 1 dniu	Dożylnie	
	winkrystyna	bd	Dożylnie	
	prednizon	bd	Doustnie	

^Dostosowanie dawki MTX, DOX i CFM zależało od nadirów WBC, neutrofilii i płytek krwi w poprzednim cyklu, oraz wyników testów funkcjonowania wątroby; w *Bezwoda 1995* stosowano 25% redukcję dawki MTX lub DOX i CFM jeśli WBC <1000/mm³ w poprzednim cyklu; modyfikacja dawki MTX i DOX o 25% stosowana przy zwiększonym poziomie bilirubiny 1,5 - 2-krotnym ULN; *Pacjenci, u których nastąpiła całkowita remisja (CR) byli leczeni przez 2 lub 3 dodatkowe cykle przed zakończeniem terapii; pacjenci z CR w 3 cyklu kontynuowali chemioterapię do 6 cykli; pacjenci z PR (częściową remisją) w okresie 3 cykli kontynuowali leczenie do 6 cykli; po ponownej ocenie na końcu cyklu 6, zarówno pacjenci z PR, jak i ci, którzy osiągnęli CR do 6 cykli kontynuowali terapię do 8 cykli; **pacjenci z CR w 3 cyklu kontynuowali chemioterapię do 6 cykli; pacjenci, którzy osiągnęli CR po 6 cyklach kontynuowali terapię do 8 cykli

Pacjenci w grupie analizowanej interwencji (CNOP) byli poddani chemioterapii w schemacie: 750 mg/m² cyklofosfamidu, 10 mg/m² mitoksantronu (za wyjątkiem badania *Brusamolino 1988*, w którym dawka MTX wynosiła 12 mg/m²), 1,4 mg/m² winkrystyny, wszystkie leki podawane w 1 dniu danego cyklu dożylnie oraz 50 mg/m² prednizolonu (prednizonu) podawanego w dniach od 1 do 5 tego cyklu doustnie. Natomiast pacjenci w grupie CHOP (komparator) byli poddani chemioterapii w podobnym schemacie z jedyną różnicą: w miejsce mitoksantronu podawana była doksorubicyna w dawce 50 mg/m² w 1 dniu dożylnie. Każdy cykl był powtarzany co 21 dni (*Bezwoda 1995*) i co 21 – 28 dni (*Pavlovsky 1992* i *Brusamolino 1988*) z łączną liczbą od 6 do maksymalnie 8 cykli.

W badaniach *Bezwoda 1995* i *Pavlovsky 1992* przed zastosowaniem chemioterapii wykonywano co tygodniowe testy hematologiczne, natomiast badania obejmujące funkcje nerek i wątroby wykonywano przed każdym cyklem chemioterapii (*Bezwoda 1995*) oraz co 4 tygodnie (*Pavlovsky 1992*). Inne badania obejmowały wywiad, badanie fizyczne, x-ray, limfografia kończyn dolnych i/lub skan TK klatki piersiowej, podbrzusza i miednicy, ECG, dwustronna aspiracja szpiku kostnego z grzebienia biodrowego, przez skórna biopsja wątroby, angiogram z radionuklidem lub dwuwymiarowy echokardiogram.

W obu badaniach dostosowanie dawki cyklofosfamidu, mitoksantronu i doksorubicyny zależało od nadirów WBC, neutrofilii i płytek krwi w poprzednim cyklu chemioterapii, jak również wyników testu funkcjonowania wątroby. W badaniu *Pavlovsky 1992* sprecyzowano, iż pełna dawka kolejnego cyklu chemioterapii mogła być zastosowana u pacjentów z następującym nadirem liczb: >1000 WBC x10⁹/l, >300 neutrofilii x10⁹/l, >50000 płytek krwi x10⁹/l. By rozpocząć kolejny cykl wymagane było minimum 3000 WBC x10⁹/l oraz >1500 granulocytów. W eksperymencie *Bezwoda 1995* stosowano 25% redukcję dawki mitoksantronu lub doksorubicyny i cyklofosfamidu jeśli WBC <1000/mm³ w poprzednim cyklu chemioterapii. Modyfikacja dawki mitoksantronu i doksorubicyny o 25% była również stosowana w przypadku zwiększonych poziomów bilirubiny pomiędzy 1,5 a 2-krotnym ULN. Kolejny cykl 21 dni później rozpoczynano gdy WBC wróciło do co najmniej 3000/mm³, a liczba płytek krwi do co najmniej 70000/mm³.

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

W próbie klinicznej *Bezwoda 1995*:

- pacjenci, u których nastąpiła całkowita remisja (CR) byli leczeni przez 2 lub 3 dodatkowe cykle przed zakończeniem terapii;
- pacjenci z CR w 3 cyklu kontynuowali chemioterapię do 6 cykli;
- pacjenci z PR (częściową remisją) w okresie 3 cykli kontynuowali leczenie do 6 cykli;
- po ponownej ocenie na końcu cyklu 6, zarówno pacjenci z PR, jak i ci, którzy osiągnęli CR do 6 cykli kontynuowali terapię do 8 cykli;
- pacjenci ze stabilizacją choroby na końcu 3 cyklu chemioterapii przerywali badanie i oferowano im leczenie alternatywne,
- jeśli podczas badania wystąpiła progresja choroby (PD), nietolerancja na terapię lub na życzenie pacjenta lub w dyskrekcji badacza pacjent przerywał badanie.

W próbie *Pavlovsky 1992*:

- pacjenci z CR w 3 cyklu kontynuowali chemioterapię do 6 cykli;
- pacjenci, którzy osiągnęli CR po 6 cyklach kontynuowali terapię do 8 cykli;
- pacjenci, u których PR się utrzymywało po 8 cyklach oraz pacjenci nieodpowiadający na leczenie (stabilizacja choroby/PD) po 3 cyklach przerywali badanie.

W badaniu *Bezwoda 1995* 315 pts było poddanych chemioterapii CNOP (156 pts) lub CHOP (159 pts), 10 pts (po 5 w każdej grupie) odmówiło leczenia w grupach do których zostali rozlosowani. 66% pacjentów w grupie CNOP (103/156) i 70% pts w grupie CHOP (112/159) ukończyło co najmniej 6 cykli chemioterapii. Średnia liczba cykli/pt wyniosła $5,5 \pm 2$ w grupie CNOP i $5,6 \pm 2$ w grupie CHOP. Poniżej w tabeli zestawiono liczby i odsetki cykli, w których zastosowano niezmodyfikowane dawki leków oraz zakresy średnich dawek/cykl podanych w % dawek protokołowych dla dwóch ramion terapeutycznych CNOP i CHOP w badaniu *Bezwoda 1995*.

Tabela 23. Podsumowanie dawek dla 315 pts w badaniu *Bezwoda 1995*

Badanie	Komponenta interwencji	CNOP (N = 156)		CHOP (N = 159)	
		Liczba cykli w dawce niezmodyfikowanej (%)	Zakres średniej dawki/cykl w % dawki protokołowej]	Liczba cykli w dawce niezmodyfikowanej	Zakres średniej dawki/cykl w % dawki protokołowej]
Bezwoda 1995 (II A)	CFM	577 (67)	93 - 100	623 (70)	93 - 100
	MTX	594 (69)	93 - 99	-	-
	DOX	-	-	6711 (76)	95 - 99
	VIN	210 (24)	80 - 93	266 (30)	82 - 93
	PRE	605 (70)	98 - 133	649 (73)	100 - 102

Z powyższej tabeli widać, iż wszystkie leki za wyjątkiem winkrystyny były podawane w niezmodyfikowanych dawkach dla około 70% cykli i z interwałem podania w granicach 27 dni od

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

poprzedniej chemioterapii. W przypadku winkrystyny jedynie około 24% i 30% cykli odpowiednio dla schematów CNOP i CHOP było przeprowadzonych w niezmodyfikowanych dawkach podawanych do 27 dni poprzedniego cyklu chemioterapii. Ograniczenie dawki winkrystyny do maksymalnej dawki 2 mg było główną przyczyną obserwowanego wysokiego odsetka cykli przeprowadzonych z modyfikacją dawki winkrystyny.

4.5. Heterogeniczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 opublikowane, randomizowane, badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu – *Bezwoda 1995*, *Pavlovsky 1992* i *Brusamolino 1988*, w których populacja obejmowała pacjentów w wieku od 16 lat z agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym.

Wyniki badań *Bezwoda 1995* i *Pavlovsky 1992* były zawsze prezentowane oddzielnie, z uwagi na fakt, iż zawierały tę samą grupę pacjentów włączoną do badania *Pavlovsky 1992*.

Kryteria włączenia do wielośrodkowych badań *Bezwoda 1995* i *Pavlovsky 1992* były bardzo precyzyjnie określone oraz zbieżne w zakresie kryteriów demograficznych oraz klinicznych. Natomiast brak szczegółowych informacji odnośnie kryteriów włączenia/wykluczenia do badania *Brusamolino 1988*, a także szczegółowej charakterystyki pacjentów ograniczają ocenę heterogeniczności klinicznej tych badań.

Średnia wieku pacjentów włączonych do grupy CNOP w badaniach *Brusamolino 1988* vs *Bezwoda 1995* i *Pavlovsky 1992* wynosiła 47 lat vs od 54 do 58 lat, natomiast w grupie CHOP: 57 lat vs od 55 do 51 lat, a więc była nieco niższa w grupie CNOP w badaniu *Brusamolino 1988* w porównaniu z dwoma pozostałymi badaniami.

Analizowane próby kliniczne nie różniły się pomiędzy sobą sposobem podawania oraz dawkowaniem leków (poza niewielką różnicą w stosowanej dawce MTX w schemacie CNOP: w *Bezwoda 1995* i *Pavlovsky 1992* dawka MTX wynosiła 10 mg/m², natomiast w próbie *Brusamolino 1988* dawka ta wynosiła 12 mg/m². Każdy cykl był powtarzany co 21 dni (*Bezwoda 1995*) i co 21 – 28 dni (*Pavlovsky 1992* i *Brusamolino 1988*) z łączną liczbą od 6 do maksymalnie 8 cykli.

Brak danych odnośnie okresu obserwacji w badaniu *Brusamolino 1988*.

Liczba pacjentów uczestniczących w badaniach była zbliżona w badaniach *Brusamolino 1988* (35 pts) i *Pavlovsky 1992* (89 pts). Próbę kliniczną *Bezwoda 1995* przeprowadzono na dużej populacji pacjentów (po ponad 160 pacjentów na grupę).

Autorzy raportu nie zidentyfikowali istotnej heterogeniczności klinicznej, która mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników. Podjęto więc próbę przeprowadzenia 2 osobnych metaanaliz wyników badania *Brusamolino 1988* z eksperymentem *Bezwoda 1995* oraz *Brusamolino 1988* z eksperymentem *Pavlovsky 1992* dla porównania MTX w schemacie CNOP vs doksorubicyna w schemacie CHOP dla zbieżnych punktów końcowych.

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

4.6. Skuteczność kliniczna

W badaniu *Bezwoda 1995* oceniano (1) punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie: całkowita remisja/odpowiedź (CR), częściowa remisja/odpowiedź (PR), brak odpowiedzi na leczenie (stabilizacja choroby oraz progresja choroby (PD)), (2) punkty końcowe dotyczące analizy przeżycia: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od choroby (DFS – czas trwania CR), oraz (3) punkty końcowe typu czas do wystąpienia zdarzenia: czas do wystąpienia całkowitej remisji/odpowiedzi (TTCR), czas do wystąpienia niepowodzenia terapii (TTF), czas do wystąpienia progresji (TTP).

Na końcu każdego cyklu chemioterapii oceniano odpowiedź na leczenie. Dodatkowo na końcu 3 i 6 cyklu oraz powtórnie w 8 cyklu u pacjentów otrzymujących więcej niż 6 cykli chemioterapii, wykonywano kompletną diagnostykę wtórną (testy hematologiczne, chemia krwi i analiza moczu).

Z kolei w próbie klinicznej *Pavlovsky 1992* oceniano (1) punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie: całkowita remisja/odpowiedź (CR), częściowa remisja/odpowiedź (PR), brak odpowiedzi na leczenie (stabilizacja choroby oraz progresja choroby (PD)), (2) punkty końcowe dotyczące analizy przeżycia: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od choroby (DFS – czas trwania CR), oraz (3) punkty końcowe typu czas do wystąpienia zdarzenia: czas do wystąpienia zdarzenia/niepowodzenia terapii (TTE/TTF), czyli inaczej czas trwania przeżycia wolnego od zdarzenia/niepowodzenia terapii.

Na podstawie przeglądu *Bjorkholm 2008* w badaniu *Brusamolino 1988* w analizie skuteczności chemioterapii w schemacie CNOP vs CHOP oceniano całkowitą remisję/odpowiedź (CR) oraz całkowite przeżycie (OS).

Zatem, w analizowanych badaniach *Bezwoda 1995*, *Pavlovsky 1992* i *Brusamolino 1988* skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano w oparciu o poniższe wybrane punkty końcowe:

Odpowiedź na leczenie:

- Całkowita remisja/odpowiedź (CR);
- Częściowa remisja/odpowiedź (PR);
- Stabilizacja choroby;
- Progresja choroby (PD);

Analiza przeżycia:

- Całkowite przeżycie (OS);
- Przeżycie wolne od choroby (czas trwania CR) (DFS)

Czas do wystąpienia zdarzenia:

- Czas do wystąpienia całkowitej remisji/odpowiedzi (TTCR);
- Czas do wystąpienia progresji (TTP);
- Czas do wystąpienia niepowodzenia terapii/zdarzenia (TTF);

Definicje ocenianych punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarnicznego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 24. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej: CNOP vs CHOP (Bezwoda 1995, Pavlovsky 1992, Brusamolino 1988, Brusamolino 1988 (II A))

Punkt końcowy	Bezwoda 1995 (II A)		Pavlovsky 1992 (II A)		Brusamolino 1988 (II A)	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawie- nia wyników	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawie- nia wyników	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawie- nia wyników
Całkowita remisja/ odpowiedź (CR)	CR (<i>complete remission</i>) – całkowite ustąpienie wszystkich objawów klinicznych i patologicznych nowotworu, trwających minimum 8 tyg.*	OR (95% CI)	CR (<i>complete remission</i>) – całkowite ustąpienie wszystkich objawów klinicznych choroby, oznak i symptomów oraz biochemicznych zmian związanych z nowotworem, trwających minimum 4 tyg. w czasie których nie zaobserwowano żadnych nowych zmian [^]	OR (95% CI)	CR (<i>complete remission</i>) – całkowite ustąpienie wszystkich objawów choroby trwające minimum 4 tygodnie	OR (95% CI)
Częściowa remisja/ odpowiedź (PR)	PR (<i>partial remission</i>) – co najmniej 50% zmniejszenie sumy wymiarów wszystkich mierzalnych ognisk (o średnicy > 1cm) trwających minimum 4 tyg. **	OR (95% CI)	PR (<i>partial remission</i>) – co najmniej 50% zmniejszenie sumy produktów dwóch najdłuższych prostopadłych średnic wszystkich mierzalnych ognisk trwających minimum 4 tyg. bez powiększenia się żadnej ze zmian oraz bez pogorszenia stanu sprawności	OR (95% CI)	bd	bd
Stabilizacja choroby	Stable disease – brak zmiany lub odpowiedź mniejsza niż PR	OR (95% CI)	Stable disease – <50% zmniejszenie i <25% zwiększenie sumy produktów dwóch prostopadłych średnic wszystkich mierzalnych ognisk i brak pojawienia się nowych ognisk przez okres dłuższy niż 8 tyg.	OR (95% CI)	bd	bd
Progresja choroby (PD)	PD (<i>progressive disease</i>) – co najmniej 25% zwiększenie się sumy wymiarów wszystkich	OR (95% CI)	PD (<i>progressive disease</i>) lub rzut – sygnalizowane jako pojawienie się ponowne starych ognisk, nowych	OR (95% CI)	bd	bd

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarnicznego
– analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Bezwoła 1995 (II A)		Pavlovsky 1992 (II A)		Brusamolino 1988 (II A)	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
	mierzalnych ognisk lub pojawienie się nowych ognisk		ognisk lub co najmniej 25% zwiększenie się zmian resztkowych ponad maksymalną wielkość dla regresji			
Analiza przeżycia						
Calkowite przeżycie (OS)	OS (<i>overall survival</i>) – czas od randomizacji do wystąpienia zgonu (lub daty ostatniej obserwacji ucięcia dla pacjentów, którzy przeżyli)	mediana, HR (95% CI)	OS (<i>overall survival</i>) – czas od daty włączenia do badania do daty zgonu (lub daty ostatniego kontaktu z pacjentem)	mediana, HR (95% CI)	OS (<i>overall survival</i>) – czas od daty włączenia do badania do daty zgonu	% pts
Przeżycie wolne od choroby (czas trwania CR) (DFS)	DFS (<i>disease free survival</i>) – czas od wystąpienia pierwszej udokumentowanej CR do wystąpienia rzutu****	mediana	<i>Duration of complete remission</i> – czas od daty wystąpienia pierwszej udokumentowanej CR do wystąpienia rzutu lub zgonu	mediana, HR (95% CI)	bd	bd
Czas do wystąpienia zdarzenia						
Czas do wystąpienia całkowitej remisji/ odpowiedzi (TTCR)	TTCR (<i>time to complete remission</i>) – czas od randomizacji do wystąpienia pierwszej udokumentowanej całkowitej remisji (CR)	mediana	-	-	bd	bd
Czas do wystąpienia progresji (TTP)	TTP (<i>time to progression</i>) – czas od momentu randomizacji do wystąpienia rzutu (wśród odpowiadających na leczenie) lub progresji choroby****	mediana, HR (95% CI)	-	-	bd	bd

Załącznik 2: Mitaksantran (produkt leczniczy Mitoxantran-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego
– analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Bezwoda 1995 (II A)		Pavlovsky 1992 (II A)		Brusamolino 1988 (II A)	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
	TTF (<i>time to treatment failure</i>) – czas od momentu randomizacji do wystąpienia: pierwszego rzutu (wśród odpowiadających na leczenie z CR), progresji (wśród częściowo odpowiadających PR lub z brakiem odpowiedzi (stabilizacja choroby/PD)), wcześniejszego przerwania wskutek toksyczności/nietolerancji, lub zgonu***					
Czas do wystąpienia niepowodzenia terapii (TTF)		mediana, HR (95% CI)	Czas do wystąpienia zdarzenia/niepowodzenia terapii czyli w badaniu czas trwania EFS (<i>event free survival</i>) – czas od rozpoczęcia leczenia do pierwszego udokumentowanego braku odpowiedzi, progresji, rzutu, zgonu z dowolnej przyczyny	HR (95% CI)	bd	bd

*pacjenci z naciekaniem chłoniaka na szpik kostny na wyjściu, u których leczenie skutkowało wystąpieniem CR, musieli być poddani powtórnej ocenie szpiku kostnego w celu potwierdzenia odpowiedzi na leczenie;

***w przypadku pacjentów z zajętej wątroby PR stanowiła 30% redukcja sumy wymiarów mierzalnych ognisk poniżej łuku żebrowego;

***pacjenci, którzy nie doznali żadnych z wymienionych zdarzeń byli ucięci z datą ich ostatniej obserwacji;

****Pacjenci, którzy nie doznali rzutu (mieli cały czas CR) byli ucięci z datą ostatniej obserwacji;

^pacjenci z niekompletną regresją dużych mas w śródpiersiu byli rozważani jako CR, jeśli masa w śródpiersiu gwałtownie uległa regresji a następnie stabilizacji z brakiem zmian w rozmiarze konturu śródpiersia przez co najmniej 2 dodatkowe cykle chemioterapii

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Wyniki (różnice) oszacowane przez autorów badań zaznaczano odpowiednim indeksem i komentarzem; brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych.

Wyniki włączonych badań *Pavlovsky 1992* i *Bezwoda 1995* analizowano oddzielnie, z uwagi na tych samych 99 pacjentów uwzględnianych w analizach, natomiast w przypadku zbieżnych punktów końcowych powyższych badań z badaniem *Brusamolino 1988* przeprowadzono dwie osobne metaanalizy wyników badań *Bezwoda 1995* i *Brusamolino 1988* oraz oddzielnie wyników prób *Pavlovsky 1992* i *Brusamolino 1988*.

4.6.1. Odpowiedź na leczenie

W ramach odpowiedzi na leczenie analizowano takie punkty końcowe, jak: całkowita remisja/odpowiedź (CR), częściowa remisja/odpowiedź (PR), brak odpowiedzi na leczenie (stabilizacja choroby oraz progresja choroby (PD)).

4.6.1.1. Całkowita remisja/odpowiedź (CR)

We włączonych badaniach: *Bezwoda 1995*, *Pavlovsky 1992* i *Brusamolino 1988* autorzy przedstawiają wyniki dla oceny całkowitej remisji/odpowiedzi (CR; *complete remission/response*), definiowanej jako całkowite ustąpienie wszystkich objawów klinicznych i patologicznych wskazujących na zmiany nowotworowe, trwające minimum 4 tygodnie od ostatniego cyklu leczenia oraz bez nowych zmian (*Pavlovsky 1992*, *Brusamolino 1988*) lub trwające minimum 8 tygodni (*Bezwoda 1995*).

Poniżej w tabeli zebrano wyniki wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego dla obu badań.

Tabela 25. Liczby i odsetki pacjentów oraz ilorazy szans wystąpienia całkowitej remisji (CR); CNOP vs CHOP (*Bezwoda 1995*, *Pavlovsky 1992*, *Brusamolino 1988*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Całkowita remisja (CR)							
Bezwoda 1995 (II A)	CNOP	161	64 (40)	0,66 (0,43; 1,00)	-	-	Wysoka#
	CHOP	164	83 (51)				
Brusamolino 1988 (II A)	CNOP	15	10 (66)	-	-	-	Średnia^
	CHOP	20	14 (70)				
Wynik metaanalizy		Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 0,66 (95% CI = 0,43; 1,00) Z test p (theta=1)=0,001					
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 1,1391(df = 1) p = 0,7092 I ² (inconsistency) = 0%					
GRADE		Wysoka					
Pavlovsky 1992 (II A)	CNOP	45	23 (51)	0,53 (0,25; 1,10)	-	-	Wysoka
	CHOP	44	31 (70)				
Brusamolino 1988 (II A)	CNOP	15	10 (66)	-	-	-	Średnia^
	CHOP	20	14 (70)				

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Wynik metaanalizy		Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 0,53 (95% CI = 0,25; 1,10) Z test p (theta=1)=0,0881					
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 0,6105(df =1) p = 0,4346 I ² (inconsistency) = 0%					
GRADE		Wysoka					

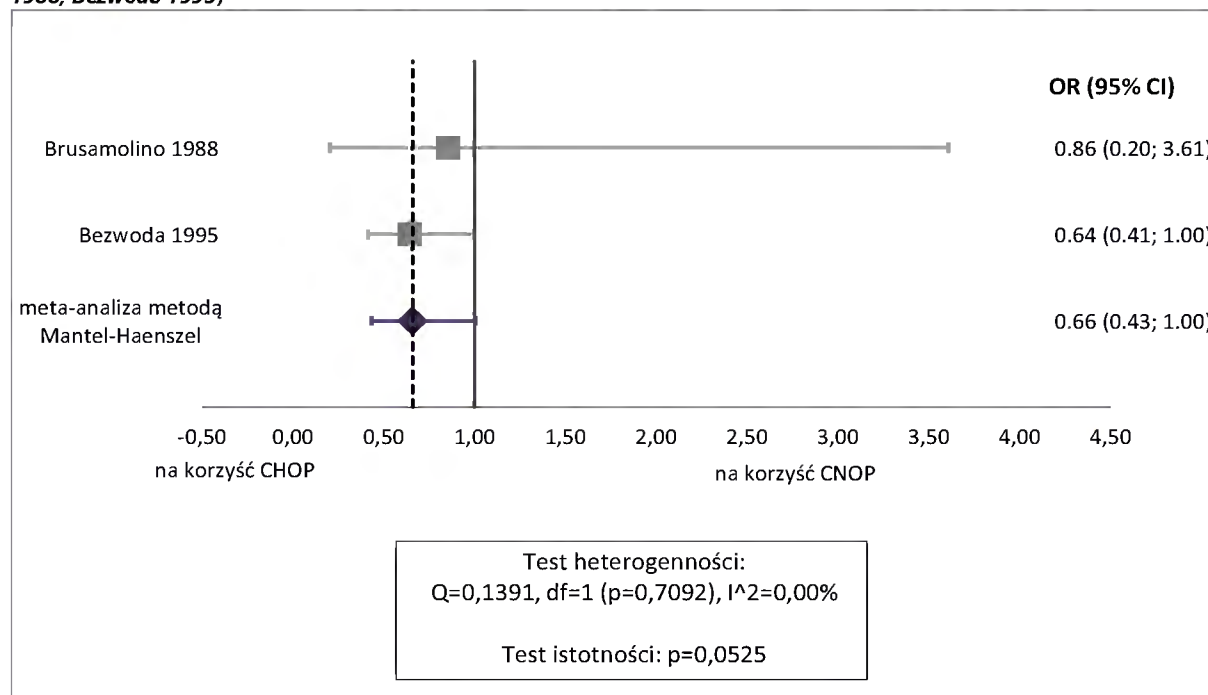
#Nie zachowana analiza ITT;

^Zbyt mała liczba danych lub nieprecyzyjne oszacowanie efektu

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż we wszystkich uwzględnionych próbach klinicznych odnotowano wyższe odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita remisja w grupie leczonych CHOP względem CNOP (odpowiednio: 51% - 70% vs 40% - 66%).

Poniżej przedstawiono metaanalizy łącznej liczby pacjentów, u których odnotowano całkowitą remisję/odpowiedź dla porównania CNOP vs CHOP. Z uwagi na tych samych pacjentów uwzględnionych w badaniach *Pavlovsky 1992* i *Bezwoda 1995* w pierwszej metaanalizie uwzględniono wyniki badań *Bezwoda 1995* i *Brusamolino 1988*, natomiast w drugiej wyniki badań *Pavlovsky 1992* i *Brusamolino 1988*. Należy jednak podkreślić, iż z uwagi na spójność definicji CR w próbach *Pavlovsky 1992* i *Brusamolino 1988* wynik z drugiej metaanalizy wydaje się być bardziej odpowiedni.

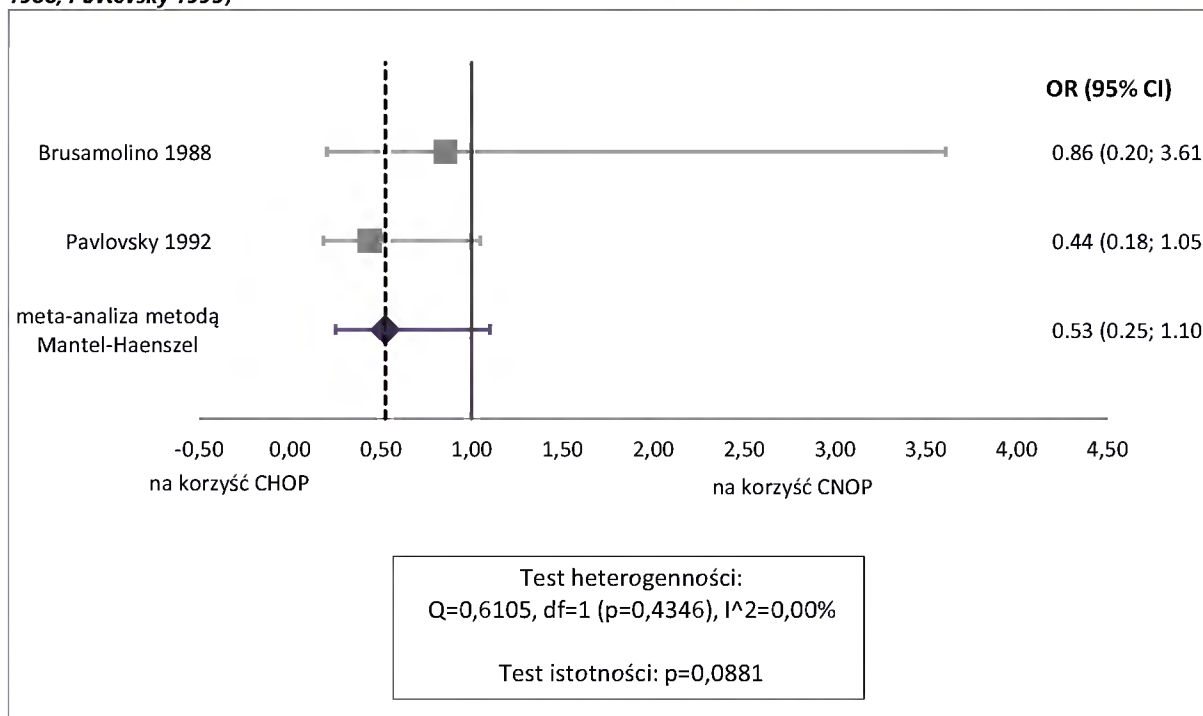
Rysunek 1. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła całkowita remisja/odpowiedź (CR); (*Brusamolino 1988*; *Bezwoda 1995*)



Obliczony w wyniku metaanalizy wyników dwóch badań: *Bezwoda 1995* i *Brusamolino 1988* iloraz szans wystąpienia całkowitej remisji/odpowiedzi (CR) wynosi 0,66 (95% CI: 0,43; 1,00) i jest nieznamienny statystycznie (p=0,0525). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Rysunek 2. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła całkowita remisja/odpowiedź (CR); (*Brusamolino 1988; Pavlovsky 1995*)



Obliczony w wyniku metaanalizy wyników dwóch badań: *Pavlovsky 1992* i *Brusamolino 1988* iloraz szans wystąpienia całkowitej remisji/odpowiedzi (CR) wynosi 0,53 (95% CI: 0,25; 1,10) i jest nieznamienne statystycznie (p=0,0881). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

4.6.1.2. Częściowa remisja/odpowiedź (PR), stabilizacja choroby, progresja choroby (PD)

W badaniach *Bezwoda 1995* i *Pavlovsky 1992* autorzy przedstawiają wyniki dla oceny odpowiedzi na leczenie - częściowej remisji/odpowiedzi (PR; *partial remission/response*) lub braku odpowiedzi na leczenie (*stabilizacja choroby/PD; progresja choroby*). PR definiowano jako co najmniej 50% zmniejszenie sumy wymiarów mierzalnych ognisk trwających minimum 4 tyg. W badaniu *Bezwoda 1995* autorzy precyzują, iż PR dotyczyła wszystkich mierzalnych ognisk (o średnicy >1cm), a w przypadku pacjentów z zajęłą wątrobą PR stanowiła 30% redukcja sumy wymiarów mierzalnych ognisk poniżej łuku żebrowego. W próbie klinicznej *Pavlovsky 1992* autorzy dodatkowo dodają, iż PR nie dotyczyło powiększenia się żadnej ze zmian oraz pogorszenia stanu sprawności pacjenta.

Poniżej w tabeli zebrano wyniki wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego dla obu badań.

Tabela 26. Liczby i odsetki pacjentów oraz ilorazy szans wystąpienia częściowej remisji/odpowiedzi (PR) oraz braku odpowiedzi (stabilizacja choroby i progresja choroby (PD)); CNOP vs CHOP (*Bezwoda 1995, Pavlovsky 1992*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Częściowa remisja/odpowiedź (PR)							
Bezwoda 1995 (II A)	CNOP	161	32 (20)	1,52 (0,85; 2,73)	-	-	Wysoka #
	CHOP	164	23 (14)				

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Pavlovsky 1992 (II A)	CNOP	45	8 (18*)	1,69 (0,51; 5,62)	-	-	Wysoka
	CHOP	44	5 (11*)				
Stabilizacja choroby							
Bezwoda 1995 (II A)	CNOP	161	17 (11)	1,17 (0,56; 2,44)	-	-	Wysoka #
	CHOP	164	15 (9)				
Progresja choroby (PD)							
Bezwoda 1995 (II A)	CNOP	161	30 (19)	1,40 (0,78; 2,54)	-	-	Wysoka #
	CHOP	164	23 (14)				
Częściowa remisja/odpowiedź (PR) lub brak odpowiedzi (PD)							
Pavlovsky 1992 (II A)	CNOP	45	19 (42*)	1,95 (0,80; 4,74)	-	-	Wysoka
	CHOP	44	12 (27*)				

#Nie zachowana analiza ITT;

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczone ilorazy szans wystąpienia częściowej remisji/odpowiedzi (PR) wyniosły w badaniach *Bezwoda 1995* i *Pavlovsky 1992* odpowiednio 1,52 (95% CI: 0,85; 2,73) i 1,69 (95% CI: 0,51; 5,62) i nie wykazały istotności statystycznej. Podobnie, w ocenie pozostałych punktów końcowych (braku odpowiedzi na leczenie (stabilizacja choroby i PD) oraz częściowej odpowiedzi lub jej braku otrzymane ilorazy szans nie wykazały znamienności statystycznej i wyniosły odpowiednio dla stabilizacji choroby: 1,17 (95% CI: 0,56; 2,44), PD: 1,40 (95% CI: 0,78; 2,54) i PR lub stabilizacja choroby/PD: 1,95 (95% CI: 0,80; 4,74).

4.6.2. Analiza przeżycia

4.6.2.1. Całkowite przeżycie (OS)

W badaniach *Bezwoda 1995*, *Pavlovsky 1992* i *Brusamolino 1988* oceniano całkowite przeżycie (OS; *overall survival*), definiowane jako czas od randomizacji/rozpoczęcia badania do wystąpienia zgonu (lub daty ostatniego kontaktu z pacjentem). Wyniki dla tego punktu końcowego otrzymano z analiz krzywych przeżycia Kaplana-Meiera i przedstawiono jako mediany czasu przeżycia w dniach (*Bezwoda 1995*) oraz jako odsetki pacjentów leczonych CNOP i CHOP, u których wystąpił zgon w danym okresie obserwacji: 5 lat (*Bezwoda 1995*), 4 lata (*Pavlovsky 1995*) i 2 lata (*Brusamolino 1988*), na podstawie których obliczono hazard względny wystąpienia zgonu.

Poniżej w tabeli zebrano wyniki wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego dla włączonych badań.

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 27. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli oraz, u których wystąpił zgon wraz z obliczonym hazardem względnym HR dla wystąpienia zgonu oraz mediana czasu przeżycia (OS); CNOP vs CHOP (Bezwoda 1995, Pavlovsky 1992, Brusamolino 1988)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	Okres obserwacji	Mediana [dni]	HR (95% CI)	p	GRADE
Całkowite przeżycie (OS)								
Bezwoda 1995 (II A)	CNOP	161	81* (50)	5 lat	1801	-	0,62	Wysoka#
	CHOP	164	66* (40)		932			
Pavlovsky 1992 (II A)	CNOP	45	23* (50)	4 lata	bd	-	0,64	Wysoka
	CHOP	44	23* (53)		bd			
Brusamolino 1988 (II A)	CNOP	15	11* (73)^	2 lata	bd	bd	bd	Niska^^
	CHOP	20	11* (56)^		bd			
Zgony								
Bezwoda 1995 (II A)	CNOP	161	75 (47*)	5 lat	-	0,93 (0,68; 1,27)**	0,62	Wysoka#
	CHOP	164	84 (51*)		-			
Pavlovsky 1992 (II A)	CNOP	45	21 (47*)	4 lata	-	1,16 (0,62; 2,16)	0,64	Wysoka
	CHOP	44	19 (43*)		-			

*Obliczone na podstawie dostępnych danych;

**Obliczone przez autorów badania;

^Zaczerpnięte z przeglądu systematycznego Bjorkholm 2008;

^^Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych;

#Nie zachowana analiza ITT

Mediana OS została podana jedynie w badaniu *Bezwoda 1995* i wyniosła 1801 dni dla grupy CNOP i 932 dni dla grupy CHOP. Różnica pomiędzy grupami nie była znamienna statystycznie (p=0,62).

Dostępne dane z badań włączonych pozwoliły na obliczenie hazardu względnego jedynie dla badań *Bezwoda 1995* i *Pavlovsky 1992*. HR wystąpienia zgonu dla porównania CNOP vs CHOP dla 5 i 4-letniego okresu obserwacji wyniosły odpowiednio 0,93 (95% CI: 0,68; 1,27) oraz 1,16 (95% CI: 0,62; 2,16) i nie wykazały znamienności statystycznej.

4.6.2.2. Przeżycie wolne od choroby (czas trwania CR); DFS

W badaniach *Bezwoda 1995* i *Pavlovsky 1992* oceniano także czas trwania całkowitej remisji/odpowiedzi, czyli przeżycie wolne od choroby (ang. *disease free survival*; DFS) u pacjentów, u których wystąpiła całkowita remisja/odpowiedź (CR). Wyniki analizowano na podstawie krzywych Kaplana-Meiera. Autorzy podają wyniki w postaci mediany DFS w poszczególnych grupach terapeutycznych lub odsetki pacjentów, u których wystąpił rzut choroby lub zgon.

Poniżej w tabeli zebrano dane jako liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił rzut choroby lub zgon wraz z obliczonym hazardem względnym oraz/lub mediany DFS. Autorzy dodają, iż po 36 miesiącach badania nie obserwowano już rzutów choroby.

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 28. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił rzut choroby lub zgon wraz z obliczonym hazardem względnym HR dla tego zdarzenia oraz mediana przeżycia wolnego of choroby (DFS); CNOP vs CHOP (*Bezwoda 1995, Pavlovsky 1992*)

Badanie	Interwencja	N	n (%); 4-letni follow up	Mediana [dni]	HR (95% CI)	p	GRADE
DFS							
Bezwoda 1995 (II A)	CNOP	64 ^{^^}	bd	1833	-	bd	Średnia #
	CHOP	83 ^{^^}	bd	667			
Pavlovsky 1992 (II A)	CNOP	23 ^{^^}	8 (35*)	NR	0,54 (0,24; 1,22)	0,14	Średnia #
	CHOP	31 ^{^^}	16 (52*)	793 [^]			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^]Autorzy podają medianę w miesiącach równą 26 miesięcy;

NR – nie osiągnięta

^{^^}Pacjenci z odpowiedzią CR;

#Nie zachowana analiza ITT

Mediana DFS podana przez autorów badań jest dłuższa w grupie analizowanego schematu CNOP i wynosi 1833 dni (*Bezwoda 1995*) oraz nie została osiągnięta w badaniu *Pavlovsky 1992* w porównaniu do grupy leczonej schematem CHOP (667 dni – 793 dni). Obliczony, hazard względny wystąpienia rzutu choroby lub zgonu wynosi 0,54 (95% CI: 0,24; 1,22) i nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,14) dla porównania chemioterapii w schemacie CNOP vs CHOP.

4.6.3. Czas do wystąpienia zdarzenia

4.6.3.1. Czas do wystąpienia całkowitej remisji/odpowiedzi (TTCR)

Jednym z pamaterów ocenianych w badaniu *Bezwoda 1995* był czas do wystąpienia całkowitej remisji/odpowiedzi (TTCR). Wyniki przedstawiono jako mediany czasu do wystąpienia CR u pacjentów z CR poddanych chemioterapii schematem CNOP oraz CHOP.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Czas do wystąpienia CR (TTCR); CNOP vs CHOP (*Bezwoda 1995*)

Badanie	Interwencja	N	Mediana czasu do CR [dni]	p	GRADE
TTCR					
Bezwoda 1995 (II A)	CNOP	64 [^]	77	bd	Średnia#
	CHOP	83 [^]	104		

[^]Pacjenci z CR;

#Nie zachowana analiza ITT

Choć mniejszy odsetek pacjentów (40%) leczonych CNOP miał całkowitą remisję w porównaniu do pacjentów w grupie CHOP (51%) analizując mediany czasu do wystąpienia tej odpowiedzi u tych pacjentów w grupie CNOP odnotowano szybszą odpowiedź całkowitą (mediana wynosiła 77 dni) w porównaniu do pacjentów leczonych schematem CHOP (mediana wynosiła 104 dni).

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

4.6.3.2. Czas do wystąpienia progresji (TTP)

Poniżej w tabeli zebrano wyniki próby klinicznej *Bezwoda 1995* dla czasu do wystąpienia progresji (TTP) wraz podanym hazardem względnym i wartością p dla ocenianego punktu końcowego (test log-rank).

Tabela 30. Czas do wystąpienia progresji (TTP); CNOP vs CHOP (*Bezwoda 1995*)

Badanie	Interwencja	N	Mediana TTP w dniach [zakres]	HR (95% CI)	p	GRADE
TTP						
Bezwoda 1995 (II A)	CNOP	161	564 [10 – 2836]	0,91 (0,69; 1,20)*	0,49	Wysoka#
	CHOP	164	449 [2 – 2682]			

*Obliczone przez autorów badania;

#Nie zachowana analiza ITT

Oszacowane w badaniu ryzyko względne wystąpienia progresji w grupie CNOP vs CHOP wyniosło 0,91 (95% CI: 0,69; 1,20) i nie wykazało znamienności statystycznej (p=0,49).

4.6.3.3. Czas do wystąpienia niepowodzenia terapii/zdarzenia (TTF)

W badaniu *Bezwoda 1995* analizowano czas do wystąpienia niepowodzenia terapii (TTF) definiowany jako czas od momentu randomizacji do wystąpienia: pierwszego rzutu (wśród odpowiadających na leczenie z CR), progresji (wśród częściowo odpowiadających PR lub z brakiem odpowiedzi (stabilizacja choroby/PD)), wcześniejszego przerwania wskutek toksyczności/nietolerancji, lub zgonu. Wyniki przedstawiono jako HR wystąpienia niepowodzenia terapii oraz mediany TTF wraz z podanym p. W badaniu *Pavlovsky 1992* autorzy analizowali czas do wystąpienia zdarzenia, definiowanego jako pojawienie się: braku odpowiedzi, progresji, rzutu lub zgonu z dowolnej przyczyny dla 4-letniego okresu obserwacji. Wyniki w tym badaniu analizowano na podstawie krzywych Kaplana-Meiera i przedstawiono jako liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło wyżej zdefiniowane zdarzenie w 4-letnim okresie obserwacji w poszczególnych grupach terapeutycznych. Obliczono HR wystąpienia zdarzenia w analizowanym okresie obserwacji na podstawie dostępnych danych.

Poniżej zestawiono szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.

Tabela 31. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie wraz z obliczonym hazardem względnym HR dla niepowodzenia terapii oraz mediany TTF; CNOP vs CHOP (*Bezwoda 1995, Pavlovsky 1992*)

Badanie	Interwencja	N	n (%); 4-letni follow up	Mediana TTF [dni]	HR (95% CI)	p	GRADE
TTF							
Bezwoda 1995 (II A)	CNOP	161	bd	282	0,94 (0,72; 1,22)^	0,64	Wysoka #
	CHOP	164	bd	285			
Pavlovsky 1992 (II A)	CNOP	45	30 (67*)	bd	0,95 (0,57; 1,59)	0,86	Wysoka
	CHOP	44	29 (66*)	bd			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^Obliczone przez autorów badania;

#Nie zachowana ITT

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Autorzy badania *Bezwoda 1995* oszacowali HR wystąpienia niepowodzenia terapii w grupach CNOP vs CHOP, który wyniósł 0,94 (95% CI: 0,72; 1,22) i nie wykazał znamienności statystycznej. Mediana TTF jest podobna w obu grupach terapeutycznych i wynosi 282 dni i 285 dni odpowiednio w grupie CNOP i CHOP. Obliczony na podstawie dostępnych danych HR wystąpienia braku odpowiedzi, progresji, rzutu lub zgonu z dowolnej przyczyny dla 4-letniego okresu obserwacji w drugim badaniu wynosi 0,95 (95% CI: 0,57; 1,59) i także jest nieistotny statystycznie. Autorzy *Pavlovsky 1992* dodatkowo podają informacje, iż łącznie przyczyną niepowodzenia terapii był brak odpowiedzi u 18 pts, wcześniejszy zgon u 4 pts, progresja choroby lub rzut u 35 pts oraz zgon u pacjentów z CR u 2 pts.

4.7. Bezpieczeństwo

W badaniach *Bezwoda 1995*, *Pavlovsky 1992* i *Brusamolino 1988* analizowano istotne (oraz dostępne) punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa takie jak:

- Zgony (w okresie 3 miesięcy od ostatniego leczenia – *Bezwoda 1995*, związane z leczeniem/chorobą – *Pavlovsky 1992*);
- Utrata pacjentów z badania/terapii (*Bezwoda 1995*)
- Toksyczność hematologiczna;
- Toksyczność kardiologiczna;
- AEs i poważne AEs ogółem (*Bezwoda 1995*)
- Inne poważne zdarzenia niepożądane (AEs stopnia 3 i 4 wg WHO);
- Inne AEs stopnia 1 i 2 wg WHO (*Pavlovsky 1992*)

Analiza bezpieczeństwa w badaniu *Bezwoda 1995* została przeprowadzona na populacji niezgodnej z regułą ITT (*intention-to-treat*), ponieważ uwzględniono populację pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. Natomiast w badaniu *Pavlovsky 1992* analiza ITT została zachowana, podobnie jak w badaniu *Brusamolino 1988*.

Według podręcznika *Cochrane Handbook* możliwość spełnienia wszystkich kryteriów ITT pozostaje kwestią sporną, a jako minimum zaleca się, aby do przeglądu systematycznego ekstrahować co najmniej wyniki dla wszystkich dostępnych przypadków (ang. *available case analysis*). W niniejszej analizie postępowano zgodnie z tym zaleceniem. Dodatkowo należy mieć na uwadze, że w przypadku oceny bezpieczeństwa, analiza ITT nie jest właściwym, pierwszorzędowym podejściem we wnioskowaniu statystycznym, a jest nim populacja obejmująca pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, z podziałem na grupy odpowiednio do leku, jaki pacjent rzeczywiście otrzymał.

4.7.1. Zgony

W badaniu *Bezwoda 1995* autorzy analizowali również zgony występujące w okresie 3 miesięcy od zakończenia chemioterapii CNOP vs CHOP w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku składającego się na schematy chemioterapii.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 32. Liczby i odsetki pacjentów oraz ilorazy szans wystąpienia zgonu w okresie 90 dni od ostatniego cyklu leczenia; CNOP vs CHOP (Bezwoda 1995)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Zgony w okresie 3 miesięcy od ostatniego cyklu chemioterapii						
Bezwoda 1995 (IIA)	CNOP	176	12 (7)	1,08 (0,46; 2,51)	-	Wysoka#
	CHOP	173	11 (6)			

#Nie zachowana analiza ITT

Na podstawie przedstawionych w tabeli danych obliczony iloraz szans wystąpienia zgonu w okresie 3 miesięcy od zakończenia ostatniego cyklu chemioterapii wynosi 1,08 (95% CI: 0,46; 2,51) i nie wykazuje znamienności statystycznej dla porównania CNOP vs CHOP.

W badaniu *Pavlovsky 1992* spośród 21 pts, u których odnotowano zgon w grupie CNOP i 19 pts u których wystąpił zgon w grupie CHOP autorzy badania podają, iż jedynie 4 zgony były związane z zastosowanym leczeniem lub były spowodowane komplikacjami związanymi z chorobą: 3 zgony w grupie CNOP (wskutek niewydolności nerki, sepsy i krwawienia) oraz 1 zgon w grupie CHOP (wskutek sepsy). Poniżej przedstawiono szczegółowe dane wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia zgonu związanego z zastosowanym leczeniem/chorobą.

Tabela 33. Liczby i odsetki pacjentów oraz ilorazy szans wystąpienia zgonu związanego z leczeniem lub chorobą; CNOP vs CHOP (Pavlovsky 1992)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Zgony związane z leczeniem lub chorobą						
Pavlovsky 1992 (IIA)	CNOP	45	3 (6,7*)	3,07 (0,31; 30,72)	-	Wysoka
	CHOP	44	1 (4,4*)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans wystąpienia zgonu związanego z leczeniem/chorobą dla porównania CNOP vs CHOP wynosi 3,07 (95% CI: 0,31; 30,72) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

4.7.2. Utrata pacjentów z badania/terapii

Jedynie w próbie klinicznej *Bezwoda 1995* dostępne były dane odnośnie utraty pacjentów z badania przed ukończeniem leczenia w poszczególnych grupach terapeutycznych. Poniżej zestawiono szczegółowe dane w tabeli wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia omawianego punktu końcowego.

Tabela 34. Liczby i odsetki pacjentów oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania badania/leczenia; CNOP vs CHOP (Bezwoda 1995)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Utrata pacjentów z badania/leczenia						
Bezwoda 1995 (IIA)	CNOP	176	10 (6)	0,59 (0,26; 1,34)	-	Wysoka#
	CHOP	173	16 (9)			

#Nie zachowana analiza ITT

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Obliczony na podstawie powyższych danych iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania przed ukończeniem całkowitego leczenia dla porównania CNOP vs CHOP wynosi 0,59 (95% CI: 0,26; 1,34) i nie wykazuje znamienności statystycznej. Autorzy dodają, iż spośród odnotowanych pacjentów, którzy przerwali badanie przyczyną tego przerwania była utrata z okresu obserwacji u 1 pt w grupie CHOP, toksyczność u 5 pts w grupie CNOP i 10 pts w grupie CHOP, odmowa kontynuacji leczenia u 4 pts w grupie CNOP i 5 pts w grupie CHOP oraz odmowa otrzymania alternatywnej terapii u 1 pt w grupie CNOP.

4.7.3. Toksyczność hematologiczna

We włączonych próbach klinicznych *Bezwoda 1995* i *Pavlovsky 1992* oceniano toksyczność hematologiczną związaną z obniżeniem poziomu leukocytów, neutrofilii oraz płytek krwi tj. występowanie leukopenii, neutropenii i małopłytkowości w grupach poddanych chemioterapii CNOP vs CHOP. Wyniki przedstawiono w badaniu *Bezwoda 1995* jako liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano ww. toksyczności stopnia 3 i 4 wg WHO, natomiast w badaniu *Pavlovsky 1992* podano średnie nadiry leukocytów, neutrofilii i płytek krwi w poszczególnych grupach terapeutycznych.

W przeglądzie *Bjorkholm 2008* zawarto informacje dotyczące toksyczności hematologicznej ocenianej w badaniu *Brusamolino 1988* – średniego nadiru granulocytów oraz infekcji/gorączki związanej z granulocytopenią.

Poniżej zebrano szczegółowe dane dotyczące toksyczności hematologicznej na podstawie ww. badań.

Tabela 35. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia toksyczności hematologicznej; CNOP vs CHOP (*Bezwoda 1995*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Leukopenia stopnia 3 wg WHO						
<i>Bezwoda 1995 (II A)</i>	CNOP	176	81 (46)	1,74 (1,12; 2,68)	8 (5; 35)	Wysoka#
	CHOP	173	57 (33)			
Leukopenia stopnia 4 wg WHO						
<i>Bezwoda 1995 (II A)</i>	CNOP	176	28 (16)	1,37 (0,74; 2,52)	-	Wysoka#
	CHOP	173	21 (12)			
Neutropenia stopnia 3 wg WHO						
<i>Bezwoda 1995 (II A)</i>	CNOP	176	51 (29)	1,45 (0,89; 2,36)	-	Wysoka#
	CHOP	173	38 (22)			
Neutropenia stopnia 4 wg WHO						
<i>Bezwoda 1995 (II A)</i>	CNOP	176	69 (39)	1,59 (1,01; 2,48)	10 (5; 238)	Wysoka#
	CHOP	173	50 (29)			
Małopłytkowość stopnia 3 wg WHO						
<i>Bezwoda 1995 (II A)</i>	CNOP	176	4 (2)	0,42 (0,13; 1,40)	-	Wysoka#
	CHOP	173	9 (5)			
Małopłytkowość stopnia 4 wg WHO						
<i>Bezwoda 1995 (II A)</i>	CNOP	176	4 (2)	1,99 (0,36; 11,00)	-	Wysoka#
	CHOP	173	2 (1)			

#Nie zachowana ITT;

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Analizując powyższe dane zaobserwowano znamienność statystyczną na korzyść grupy CHOP jedynie w ilorazie szans wystąpienia leukopenii stopnia 3 wg WHO (OR = 1,74 (95% CI: 1,12; 2,68)) oraz w ilorazie szans wystąpienia neutropenii stopnia 4 wg WHO (OR = 1,59 (95% CI: 1,01; 2,48)). A więc szanse wystąpienia leukopenii stopnia 3 i neutropenii stopnia 4 w grupie CNOP są odpowiednio 1,74 i 1,59 razy wyższe od tych szans w grupie CHOP. Oszacowane parametry NNH wynoszące odpowiednio 8 (95% CI: 5; 35) oraz 10 (95% CI: 5; 238) wskazują na umiarkowaną istotność kliniczną oraz jej brak (w drugim przypadku).

W ocenie pozostałych AEs związanych z toksycznością hematologiczną (leukopenia stopnia 4 wg WHO, neutropenia stopnia 3 wg WHO oraz małopłytkowość stopnia 3 i 4 wg WHO) nie zaobserwowano różnic znamiennych statystycznie w szansie ich wystąpienia.

W badaniu *Pavlovsky 1992* autorzy przedstawili, iż w grupie CNOP średni nadir leukocytów, neutrofilii oraz płytek krwi wyniósł odpowiednio: $1,8 \times 10^9/l$ (zakres: 0,3 – 5,0), $0,6 \times 10^9/l$ (zakres: 0,1 – 2,7) oraz $154 \times 10^9/l$ (zakres: 15 – 320), natomiast w grupie CHOP średnie nadiry wyniosły odpowiednio: $2 \times 10^9/l$ (zakres: 0,6 – 4,1), $0,7 \times 10^9/l$ (zakres: 0,1 – 2,0) oraz $150 \times 10^9/l$ (zakres: 10 – 252). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

W próbie *Brusamolino 1988* odnotowano znacząco niższe wartości średnich nadirów granulocytów w grupie leczonych CNOP w porównaniu do grupy CHOP. Jednakże nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w częstości występowania infekcji/gorączki związanej z granulocytopenią pomiędzy analizowanymi grupami.

4.7.4. Toksyczność kardiologiczna

W badaniach *Bezwoda 1995*, *Pavlovsky 1992* i *Brusamolino 1988* oceniano również toksyczność powstałą wskutek zaburzeń układu sercowo-naczyniowego (kardiologiczną) podczas trwania badań. W obu pierwszych badaniach podano liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła toksyczność kardiologiczna ogółem z podaniem stopnia toksyczności wg WHO. Dodatkowo w badaniu *Bezwoda 1995* wyodrębniono poszczególne zdarzenia (odsetki pacjentów) związane z analizowaną toksycznością. A na podstawie przeglądu *Bjorkholm 2008* wyodrębniono dane odnośnie redukcji LVEF >10%. W badaniu *Pavlovsky 1992* autorzy podają informacje, iż w obu grupach terapeutycznych wyznaczone wartości LVEF (frakcja wyrzutowa lewej komory) po zakończeniu chemioterapii CNOP oraz CHOP były w granicach normy.

Poniżej w tabeli zebrano szczegółowe dane odnośnie analizowanego punktu końcowego.

Tabela 36. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia toksyczności kardiologicznej; CNOP vs CHOP (*Bezwoda 1995*, *Pavlovsky 1992*, *Brusamolino 1988*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Toksyczność kardiologiczna ogółem						
<i>Bezwoda 1995</i> (II A)	CNOP	176	12 (7*)	0,77 (0,35; 1,70)	-	Wysoka#
	CHOP	173	15 (9*)			
<i>Pavlovsky 1992</i> (II A)	CNOP	45	3** (6,7*)	0,98 (0,19; 5,12)	-	Wysoka
	CHOP	44	3** (6,8*)			
Przedwczesny zgon (w okresie 30 dni)						

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Bezwoda 1995 (II A)	CNOP	176	3 [^] (1,7*)	1,48 (0,24; 8,98)	-	Wysoka#
	CHOP	173	2 ^{^^} (1,2*)			
Objawowa zastoinowa niewydolność serca						
Bezwoda 1995 (II A)	CNOP	176	3 (1,7*)&	0,73 (0,16; 3,32)	-	Wysoka#
	CHOP	173	4 (2,3*)&			
Bezobjawowy spadek w LVEF ≥10%@						
Bezwoda 1995 (II A)	CNOP	176	3 (1,7*)	0,31 (0,10; 1,00)	25 (14; 231)	Wysoka#
	CHOP	173	5 (2,9*)			
Brusamolino 1988 (II A)	CNOP	15	1* (7)			Średnia&&
	CHOP	20	8* (40)			
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 0,31 (95% CI = 0,10; 1,00) Z test p (theta=1)=0,049					
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 1,6033 (df = 1) p = 0,2054 I ² (inconsistency) = 37,63%					
GRADE	Wysoka					
Palpitacja i migotanie przedsionków						
Bezwoda 1995 (II A)	CNOP	176	0 (0*)	0,13 (0,01; 2,12)##	-	Wysoka#
	CHOP	173	2 (1,2*)			
Nadciśnienie						
Bezwoda 1995 (II A)	CNOP	176	0 (0*)	0,13 (0,00; 6,70)##	-	Wysoka#
	CHOP	173	1 (0,6*)			
Hipotonia ortostatyczna						
Bezwoda 1995 (II A)	CNOP	176	1 (0,6*)	7,26 (0,14; 366,17)##	-	Wysoka#
	CHOP	173	0 (0*)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**W grupie CNOP 2 pts miało toksyczność stopnia 1, a 1 pt stopnia 4 wg WHO, natomiast w grupie CHOP 3 pts miało toksyczność stopnia 1;

[^]Powodem zgonów był: ostry zawał serca, zastoinowa niewydolność serca oraz niewydolność nerek i serca;

^{^^}Oba zgony spowodowane udarem naczyniowym mózgu ;

&Po jednym pacjencie w każdej z grup miało objawową zastoinową niewydolność serca z arytmią (pozostałe bez arytmi);

&&Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych;

@W badaniu Brusamolino 1988 oceniano spadek LVEF > 10% (brak informacji o bezobjawowości);

#Nie zachowana ITT;

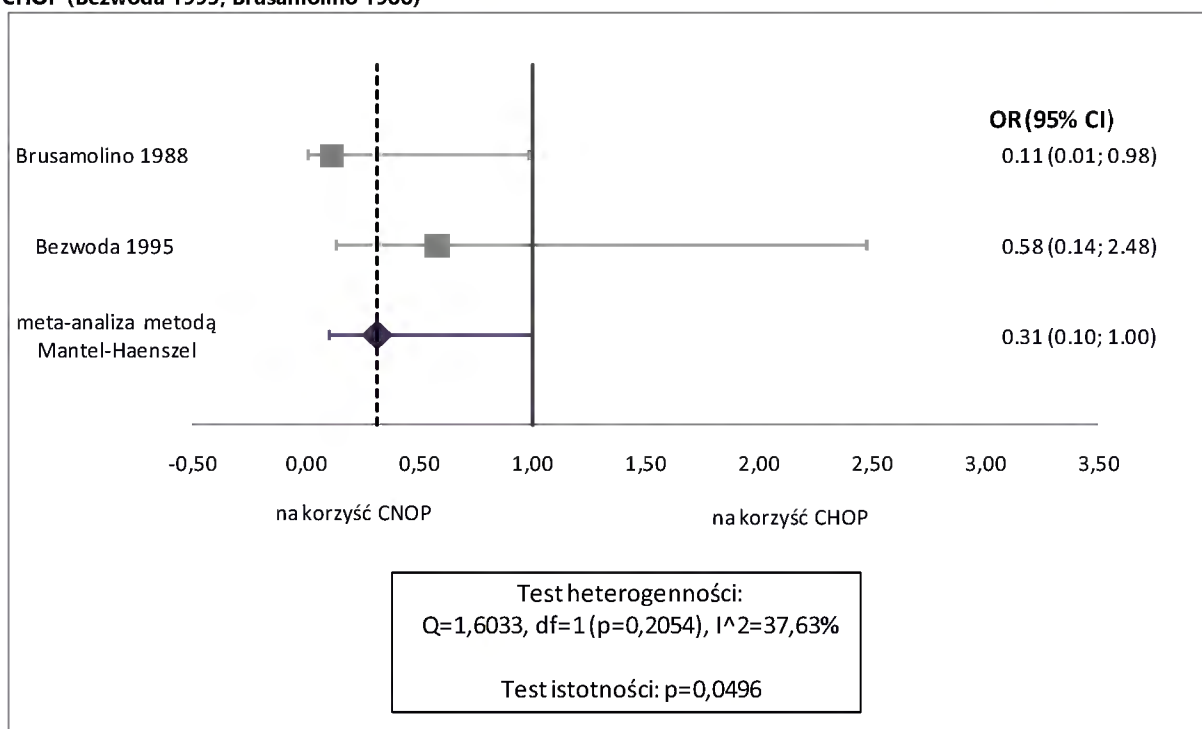
##Obliczono metodą Peto

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Zarówno obliczony iloraz szans wystąpienia toksyczności kardiologicznej ogółem, który wynosi 0,77 (95% CI: 0,35; 1,70) w badaniu *Bezwoda 1995* oraz 0,98 (95% CI: 0,19; 5,12) w badaniu *Pavlovsky 1992*, jak i obliczone ilorazy szans wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z toksycznością kardiologiczną (tj. przedwczesny zgon, objawowa zastoinowa niewydolność serca, bezobjawowy spadek w LVEF $\geq 10\%$, palpitacja i migotanie przedsionków, nadciśnienie oraz hipotonia ortostatyczna) nie wykazują znamienności statystycznej dla porównania chemioterapii w schemacie CNOP vs CHOP.

Poniżej przedstawiono wynik metaanalizy dwóch badań *Bezwoda 1995* i *Brusamolino 1988* dla zbieżnego punktu końcowego (niewielkie różnice w definicji).

Wykres 1. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła redukcja LVEF >10% dla porównania CNOP vs CHOP (Bezwoda 1995, Brusamolino 1988)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia redukcji frakcji wyrzutowej lewej komory >10% wynosi 0,31 (95% CI: 0,10; 1,00) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść grupy leczonej MTX (CNOP). Zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie CNOP stanowi 31% analogicznej szansy w grupie CHOP. Oszacowany parametr NNT wskazuje na brak istotności klinicznej otrzymanej różnicy. Nie odnotowano heterogeniczności statystycznej wyniku.

4.7.5. AEs i poważne AEs ogółem

Jedynie w próbie klinicznej *Bezwoda 1995* oceniano zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem oraz poważne AEs ogółem w postaci liczby i odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 1 z ww. punktów końcowych.

Szczegółowe dane wraz z obliczonymi ilorazami szans dla ww. punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 37. Liczby, odsetki pacjentów oraz ilorazy szans wystąpienia ≥ 1 AEs i ≥ 1 poważnego AEs ogółem; CNOP vs CHOP (Bezwoda 1995)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
≥ 1 AEs						
Bezwoda 1995 (II A)	CNOP	176	166 (94)	0,49 (0,17; 1,48)	-	Wysoka#
	CHOP	173	168 (97)			
≥ 1 poważne						
Bezwoda 1995 (II A)	CNOP	176	76 (43)	0,28 (0,18; 0,44)	4 (3; 6)	Wysoka#
	CHOP	173	126 (73)			

#Nie zachowana analiza ITT

Obliczony iloraz szans wystąpienia co najmniej 1 AEs dla porównania CNOP vs CHOP wynosi 0,49 (95% CI: 0,17; 1,48) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Obliczony iloraz szans wystąpienia co najmniej 1 poważnego AEs dla analizowanego porównania wynosi 0,28 (95% CI: 0,18; 0,44) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść grupy poddanej chemioterapii schematem CNOP. A zatem szansa wystąpienia co najmniej 1 poważnego zdarzenia niepożądanego w grupie leczonych schematem CNOP wynosi 28% tej szansy w grupie leczonych schematem CHOP. Oszacowany parametr NNT wynosi 4 (95% CI: 3; 6) i wskazuje na istotność kliniczną otrzymanej różnicy. A więc należy leczyć dodatkowo 4 pacjentów schematem CNOP zamiast CHOP aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku wystąpienia poważnego AE.

4.7.6. Inne poważne zdarzenia niepożądane

W analizowanych badaniach *Bezwoda 1995* i *Pavlovsky 1992* autorzy przedstawiają dane z zakresu bezpieczeństwa chemioterapii w schemacie CNOP i CHOP dotyczące występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, czyli AEs stopnia 3 i 4 wg WHO. W przeglądzie *Bjorkholm 2008* podano informacje odnośnie wystąpienia łysienia dla porównania CNOP vs CHOP.

Poniżej w tabeli zebrano szczegółowe dane wraz z obliczonym ilorazem szans występowania poszczególnych poważnych AEs.

Tabela 38. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia innych poważnych AEs (stopnia 3 i 4 wg WHO); CNOP vs CHOP (Bezwoda 1995, Pavlovsky 1992)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Łysienie (stopnia 3 i 4 wg WHO)						
Bezwoda 1995 (II A)	CNOP	176	25 (14)	0,11 (0,06; 0,18)	3 (2; 3)	Wysoka#& ¹
	CHOP	173	105 (61)			
Pavlovsky 1992 (II A)	CNOP	45	11 (24,4*)	0,20 (0,08; 0,51)	3 (2; 6)	Wysoka& ²
	CHOP	44	27 (61,4*)			
Nudności /wymioty (stopnia 3 i 4 wg WHO)						
Bezwoda 1995 (II A)	CNOP	176	19 (11)	0,44 (0,24; 0,81)	3 (2; 3)	Wysoka#
	CHOP	173	37 (21)			
Pavlovsky 1992 (II A)	CNOP	45	7 (15,6*)	0,97 (0,31; 3,05)	-	Wysoka
	CHOP	44	7 (15,9*)			

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego
 – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Zapalenie jamy ustnej (stopnia 3 i 4 wg WHO)						
<i>Pavlovsky 1992 (II A)</i>	CNOP	45	1 (2,2*)	0,48 (0,04; 5,46)	-	Wysoka
	CHOP	44	2 (4,5*)			
Zapalenie błony śluzowej (stopnia 3 i 4 wg WHO)						
<i>Bezwoda 1995 (II A)</i>	CNOP	176	1 (1)	0,10 (0,01; 0,83)	22 (13; 88)	Wysoka#&# ³
	CHOP	173	9 (5)			
Infekcje (stopnia 3 i 4 wg WHO)						
<i>Bezwoda 1995 (II A)</i>	CNOP	176	10 (6)	0,81 (0,34; 1,92)	-	Wysoka#
	CHOP	173	12 (7)			
<i>Pavlovsky 1992 (II A)</i>	CNOP	45	0 (0,0*)	0,19 (0,01; 4,00)	-	Wysoka
	CHOP	44	2 (4,5*)			
Biegunka (stopnia 3 i 4 wg WHO)						
<i>Bezwoda 1995 (II A)</i>	CNOP	176	7 (4)	7,12 (0,87; 58,53)	-	Wysoka#
	CHOP	173	1 (1)			
<i>Pavlovsky 1992 (II A)</i>	CNOP	45	1 (2,2*)	7,23 (0,14; 364,32) ^{^^}	-	Wysoka
	CHOP	44	0 (0,0*)			
Toksyczność skórna (stopnia 3 i 4 wg WHO)						
<i>Bezwoda 1995 (II A)</i>	CNOP	176	2 (1)	0,65 (0,11; 3,95)	-	Wysoka#
	CHOP	173	3 (2)			
<i>Pavlovsky 1992 (II A)</i>	CNOP	45	1 (2,2*)	0,98 (0,06; 16,13)	-	Wysoka
	CHOP	44	1 (2,3*)			
Toksyczność neurologiczna[^] (stopnia 3 i 4 wg WHO)						
<i>Bezwoda 1995 (II A)</i>	CNOP	176	3 (2)	1,48 (0,24; 8,98)	-	Wysoka#
	CHOP	173	2 (1)			
<i>Pavlovsky 1992 (II A)</i>	CNOP	45	3 (6,7*)	7,57 (0,77; 74,69) ^{^^}	-	Wysoka
	CHOP	44	0 (0,0*)			
Toksyczność nerkowa (stopnia 3 i 4 wg WHO)						
<i>Pavlovsky 1992 (II A)</i>	CNOP	45	0 (0,0*)	0,13 (0,00; 6,67) ^{^^}	-	Wysoka
	CHOP	44	1 (2,3*)			

[^]W badaniu *Bezwoda 1995* autorzy precyzują iż poważne AE dotyczy neuropatii obwodowej;

^{^^}Obliczono metodą Peto;

#Nie zachowana analiza ITT;

&Silny lub bardzo silny związek między interwencją a punktem końcowym: ¹RR = 0,23 (95% CI: 0,16; 0,34), ²RR = 0,40 (95% CI: 0,23; 0,70); ³RR = 0,11 (95% CI: 0,01; 0,85)

W analizie poważnych AEs (stopnia 3 i 4 wg WHO) odnotowano istotności statystyczne na korzyść grupy CNOP dla wystąpienia łysienia (OR = 0,11 (95% CI: 0,06; 0,18) i OR = 0,20 (95% CI: 0,08; 0,51), odpowiednio w badaniach *Bezwoda 1995* i *Pavlovsky 1992*), nudności/wymiotów (OR = 0,44 (95% CI: 0,24; 0,81) w badaniu *Bezwoda 1995*) oraz zapalenia błony śluzowej (OR = 0,10 (95% CI: 0,01; 0,83) w badaniu *Bezwoda 1995*). Zatem, szansa wystąpienia łysienia, nudności/wymiotów i zapalenia błony śluzowej w grupie leczonej schematem CNOP stanowi odpowiednio od 11% do 20%, 44% oraz 10% analogicznej szansy w grupie leczonej schematem CHOP. Ponadto odnotowano silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym dla wystąpienia łysienia i bardzo silny związek dla

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

wystąpienia zapalenia błony śluzowej. Oszacowane wartości parametrów NNT (3 (95% CI: 2; 3) i 3 (95% CI: 2; 6)) wskazują na istotność kliniczną otrzymanych wyników dla wystąpienia łysienia i nudności/wymiotów.

Dodatkowo w przeglądzie *Bjorkholm 2008* podano informacje, iż w próbie klinicznej *Brusamolino 1988* także odnotowano znamienne różnice na korzyść CNOP w ocenie wystąpienia łysienia w porównaniu do CHOP.

Obliczone ilorazy szans dla pozostałych poważnych AEs (stopnia 3 i 4 wg WHO: zapalenie jamy ustnej, infekcje, biegunka, toksyczność skórna, neurologiczna i nerkowa) nie wykazują różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi CNOP vs CHOP.

4.7.6.1. Inne AEs stopnia 1 i 2 wg WHO

Jedynie w badaniu *Pavlovsky 1992* przedstawiono dane dotyczące występowania AEs stopnia 1 i 2 w grupach CNOP i CHOP. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia innych AEs (stopnia 1 i 2 wg WHO); CNOP vs CHOP (*Pavlovsky 1992*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Łysienie (stopnia 1 i 2 wg WHO)						
<i>Pavlovsky 1992 (II A)</i>	CNOP	45	29 (64,4*)	3,17 (1,33; 7,54)	4 (3; 13)	Wysoka
	CHOP	44	16 (36,4*)			
Łysienie (stopnia 2 wg WHO)						
<i>Pavlovsky 1992 (II A)</i>	CNOP	45	4 (8,9*)	0,21 (0,06; 0,70)	5 (3; 15)	Wysoka ^
	CHOP	44	14 (31,8*)			
Nudności /wymioty (stopnia 1 i 2 wg WHO)						
<i>Pavlovsky 1992 (II A)</i>	CNOP	45	27 (60*)	0,78 (0,33; 1,84)	-	Wysoka
	CHOP	44	29 (65,9*)			
Zapalenie jamy ustnej (stopnia 1 i 2 wg WHO)						
<i>Pavlovsky 1992 (II A)</i>	CNOP	45	8 (17,8*)	0,52 (0,19; 1,40)	-	Wysoka
	CHOP	44	13 (29,5*)			
Infekcje (stopnia 1 i 2 wg WHO)						
<i>Pavlovsky 1992 (II A)</i>	CNOP	45	21 (46,7*)	1,39 (0,60; 3,23)	-	Wysoka
	CHOP	44	17 (38,6*)			
Biegunka (stopnia 1 i 2 wg WHO)						
<i>Pavlovsky 1992 (II A)</i>	CNOP	45	10 (22,2*)	0,97 (0,36; 2,63)	-	Wysoka
	CHOP	44	10 (22,7*)			
Alergia (stopnia 1 i 2 wg WHO)						
<i>Pavlovsky 1992 (II A)</i>	CNOP	45	0 (0,0*)	0,13 (0,01; 2,60)	-	Wysoka
	CHOP	44	3 (6,8*)			
Toksyczność skórna (stopnia 1 i 2 wg WHO)						
<i>Pavlovsky 1992 (II A)</i>	CNOP	45	10 (22,2*)	0,50 (0,20; 1,27)	-	Wysoka
	CHOP	44	16 (36,4*)			
Toksyczność neurologiczna (stopnia 1 i 2 wg WHO)						
<i>Pavlovsky</i>	CNOP	45	24 (53,3*)	1,14 (0,50; 2,63)	-	Wysoka

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
1992 (II A)	CHOP	44	22 (50,0*)			
Toksyczność ze strony płuc (stopnia 1 i 2 wg WHO)						
Pavlovsky	CNOP	45	4 (8,9*)	0,62 (0,16; 2,36)	-	Wysoka
1992 (II A)	CHOP	44	6 (13,6*)			

^Silny związek między interwencją a punktem końcowym: RR = 0,28 (95% CI: 0,10; 0,78),

Na podstawie powyższych danych obliczone ilorazy szans wystąpienia poszczególnych AEs stopnia 1 i 2 wg WHO nie wykazały znamienności statystycznej dla porównania CNOP vs CHOP za wyjątkiem wystąpienia łysienia stopnia 1 i 2 wg WHO (OR = 3,17 (95% CI: 1,33; 7,54)). A więc szansa wystąpienia łysienia stopnia 1 i 2 wg WHO w grupie CNOP jest 3,17 razy wyższa od tej szansy w grupie CHOP (wynik istotny klinicznie: NNH = 4 (95% CI: 3; 16)). Jednak, autorzy podają, iż wśród tych zdarzeń łysienie stopnia 2 wystąpiło tylko u 4 pts w grupie CNOP i u 14 pts w grupie CHOP, a więc obliczony OR dla tego punktu końcowego wynosi 0,21 (95% CI: 0,06; 0,70) i wykazuje znamienność statystyczna na korzyść grupy CNOP. A zatem szansa wystąpienia łysienia stopnia 2 w grupie CNOP stanowi 21% tej szansy w grupie komparatora. Na podstawie oszacowanego parametru NNT (5 (95% CI: 3; 15) wynik jest istotny klinicznie.

W ocenie pozostałych AEs stopnia 1 i 2 nie wykazano znamienności statystycznych dla porównania schematów chemioterapeutycznych CNOP vs CHOP u pacjentów z agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o eksperymenty *Bezwoda 1995*, *Pavlovsky 1992* i *Brusamolino 1988* wskazuje, że w grupie pacjentów poddanych leczeniu mitoksantronem (schemat CNOP) znacząco rzadziej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w porównaniu z grupą CHOP (doksorubicyna) są: ≥ 1 poważne AEs, spadek w frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) > 10%, łysienie stopnia 2 wg. WHO, a także poważne łysienie (stopnia 3 i 4 wg. WHO), poważne nudności/wymioty (stopnia 3 i 4 wg. WHO) oraz poważne zapalenie błony śluzowej (stopnia 3 i 4 wg. WHO). Spośród ww. zdarzeń niepożądanych silny (*) lub bardzo silny (**) związek między interwencją a punktem końcowym odnotowano w przypadku: łysienia* oraz poważnego zapalenia błony śluzowej**. Natomiast istotnie częściej w grupie CNOP w porównaniu do CHOP występowały: leukopenia stopnia 3 wg. WHO, neutropenia stopnia 4 wg. WHO oraz łysienie stopnia 1 i 2 wg. WHO.

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

5. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ MITOKSANTRONU W SCHEMACIE R-CNOP Z DOKSORUBICYNĄ W SCHEMACIE CHOP W POPULACJI PACJENTÓW STARSZYCH (OD 60 R.Ż.) Z AGRESYWNYM CHŁONIAKIEM NIEZIARNICZYM

5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań typu RCT bezpośrednio porównujących mitoksantron w schemacie R-CNOP ze schematem R-CHOP.

Schematy stosowane w chemioterapii NHL są skojarzone z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 – rytuksymabem, podawanym w dawce 375 mg/m² i.v. w pierwszym dniu leczenia. Rytuksymab cechuje się odmiennym mechanizmem działania niż leki cytostatyczne – działa w sposób zależny od ekspresji antygenów CD-20, z którymi łącząc się, doprowadza do lizy komórek B [7]. Udowodniono, że rytuksymab nie wpływa na parametry farmakokinetyczne m.in. fludarabiny i cyklofosfamidu [7]; można więc przypuszczać, że nie wchodzi on w interakcje z lekami przeciwnowotworowymi o innym mechanizmie działania. Wydaje się zatem, że dodanie rytuksymabu do schematów zastosowanych w badaniu wywołał podobny efekt kliniczny u leczonych pacjentów, niezależnie od schematu chemioterapii zastosowanego w poszczególnych ramionach.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz fakt, iż przed wprowadzeniem do praktyki klinicznej rytuksymabu schematy CHOP i CNOP stosowane były w leczeniu chłoniaków nieziarniczych, zasadne wydaje się uwzględnienie w analizie klinicznej porównania schematów CNOP vs CHOP nie zawierających rytuksymabu w obu ramionach.

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono dwa pierwotne badania z randomizacją (podtyp II A w klasyfikacji wytycznych AOTMiT): *Osby 2003* i *Sonneveld 1995*, porównujące leczenie mitoksantronem (schemat CNOP) z doksorubicyną (schemat CHOP) u pacjentów powyżej 60 r.ż. wcześniej nieleczonych z agresywnym chłoniakiem nieziarniczym.

Wyniki badań zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów (publikacja *Osby* z 2003 roku [5] oraz publikacja *Sonneveld* z 1995 roku [6]).

Obie próby kliniczne: *Osby 2003* i *Sonneveld 1995* są wielośrodkowymi badaniami klinicznymi z randomizacją. W próbie *Osby 2003* zastosowano automatyczną (przy pomocy systemu komputerowego) blokową procedurę randomizacji ze stratyfikacją względem regionu. Natomiast w eksperymencie *Sonneveld 1995* pacjentów losowo przypisano do grup CNOP i CHOP poprzez zastosowanie randomizacji centralnej.

W badaniu *Osby 2003* bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania chemioterapii o schemacie CNOP podawanej co 3 tygodnie z chemioterapią o schemacie CHOP podawaną również co 3 tygodnie, w populacji pacjentów powyżej 60 roku życia z chłoniakiem nieziarniczym o dużym

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

stopniu złośliwości. Pacjentom podawano 8 cykli terapii. Mediana okresu *follow-up* wyniosła 57 miesięcy, a zakres: 18-91 miesięcy.

W eksperymencie *Sonneveld 1995* bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania chemioterapii o schemacie CNOP i CHOP, podawanych w 28-dniowych cyklach w populacji pacjentów wcześniej nie leczonych powyżej 60 roku życia z agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym. Pacjentom podawano 6 lub 8 cykli terapii w zależności od odpowiedzi na leczenie sprawdzanej u chorych po 3 cyklach terapii. Mediana okresu *follow-up* wyniosła 14 miesięcy.

W badaniu *Osby 2003* analizowano także grupy pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię CNOP lub CHOP w połączeniu z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, ang. *granulocyte colony-stimulating factor*), a także pacjentów, którzy byli wcześniej hospitalizowani z powodu zastoinowej niewydolności serca klasy I lub II (CHF klasy I/II) i otrzymali wyłącznie leczenie CNOP lub CNOP w połączeniu z G-CSF. Wszystkie wymienione powyżej grupy pacjentów nie były przedmiotem niniejszej analizy lub nie zostały uwzględnione w analizie skuteczności z uwagi na brak zbieżności populacji z populacją w drugim badaniu (możliwość przeprowadzenia metaanalizy wyników obu badań). W analizie bezpieczeństwa dostępne były jedynie dane dla łącznej populacji hospitalizowanych i niehospitalizowanych pacjentów starszych z agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym.

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę badań *Osby 2003* i *Sonneveld 1995*.

Tabela 40. Charakterystyka badań włączonych do analizy: *Osby 2003* i *Sonneveld 1995*

Badanie	<i>Osby 2003 (II A)</i>	<i>Sonneveld 1995 (II A)</i>
Ocena w skali Jadad	3/5 [^]	3/5 [^]
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 53	Wieloośrodkowe
typ badania	RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTMiT).	
randomizacja	Pacjentów poddano randomizacji do odpowiednich grup interwencyjnych: CHOP, CNOP, CHOP + G-CSF, CNOP + G-CSF, a także CNOP oraz CNOP + G-CSF w populacji pacjentów z CHF klasy I/II; przy czym przedmiotem niniejszej analizy są tylko grupy CHOP i CNOP. W badaniu zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją.	Pacjentów poddano randomizacji do odpowiednich grup interwencyjnych: CNOP oraz CHOP. Nie podano informacji o rodzaju zastosowanej randomizacji
zaślepienie	Brak danych	
hipoteza badawcza	Badanie pierwotnie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej wykazanie wyższości CNOP + G-CSF oraz CHOP + G-CSF nad CNOP i CHOP, a także wyższości zastosowania terapii o schemacie CHOP nad CNOP, w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa.	Brak informacji
Oceniane punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u> Odpowiedź na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowita remisja/odpowiedź (CR) • Częściowa remisja/odpowiedź (PR) 	<p><u>Skuteczność:</u> Odpowiedź na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowita remisja/odpowiedź (CR)

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Osby 2003 (II A)	Sonneveld 1995 (II A)
	<p>Analiza przeżycia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowite przeżycie (OS) • Przeżycie wolne od choroby (czas trwania CR) (DFS) <p>Czas do wystąpienia zdarzenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas do niepowodzenia terapii (TTF) – pierwszorzędowy punkt końcowy <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgony • Toksyczność hematologiczna • Toksyczność kardiologiczna • Inne poważne zdarzenia niepożądane • Intensywność dawki (RDI) 	<ul style="list-style-type: none"> • Częściowa remisja/odpowiedź (PR) • Brak odpowiedzi <p>Analiza przeżycia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowite przeżycie (OS) • Przeżycie wolne od choroby (czas trwania CR) (DFS) <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgony • Toksyczność hematologiczna • Toksyczność kardiologiczna • Inne poważne zdarzenia niepożądane • Intensywność dawki (NDI)
Utrata pacjentów z badania	<p>Z 458 pts wcześniej nieleczonych > 60 r.ż., których zakwalifikowano do badania 3 wykluczono z powodu infekcji HIV (1 pt) i z powodu chłoniaka CNS (2 pts). A więc z 455 pts 47 pts wcześniej hospitalizowanych randomizowane do grup CNOP lub CNOP+G-CSF. Pozostałych 408 pts zrandomizowano do grup CNOP (100 pts), CHOP (104 pts), CNOP+G-CSF (103 pts) i CHOP+G-CSF (101 pts). Zgon odnotowano u 62 pts w grupie CHOP, a ogółem u 65% (296 pts z 455 pts).</p>	<p>Z 157 pts wcześniej nieleczonych włączonych do badania 9 pts nie zakwalifikowało się z powodu NHL stadium I (2 pts), chłoniaka o niskim stopniu złośliwości (2 pts), innych nowotworów (2 pts), braku NHL (2 pts) i zaburzeń czynności serca (1 pt). A więc zrandomizowano 148 pts do 2 grup CNOP (76 pts) i CHOP (72 pts). Odnotowano zgon u 52 pts z grupy CNOP (68%) i 43 pts z grupy CHOP (60%). Ze 148 pts 3 pts utraciono: 2 z powodu braku pełnej dokumentacji i 1 pt z powodu zgonu przed rozpoczęciem leczenia</p>
Analiza ITT	Nie zachowana**	Nie zachowana*
Źródła finansowania	Roche, Amgen, Wyeth-Lederle; the Swedish Cancer Society	The Dutch National Cancer Foundation
Publikacje do badania/Inne źródła danych	Osby 2003 [5]	Sonneveld 1995 [6]

RCT – próba kliniczna z randomizacją;

^Badanie uzyskało 3 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje średnia wiarygodność (brak zaślepienia próby);

*ITT nie zachowana za wyjątkiem analizy OS i DFS, oceny zgonów oraz zastoinowej niewydolności serca;

**3 pts nie uwzględniono w analizie (HIV lub chłoniak ośrodkowego układu nerwowego)

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi AOTMiT w skali Jadad, oba badania *Osby 2003* i *Sonneveld 1995* są źródłem danych o średniej wiarygodności w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (3 punkty na 5 możliwych – opisana i prawidłowo przeprowadzona randomizacja, dostępna, lecz niedokładna informacja o utracie pacjentów z badania oraz brak informacji o zaślepieniu). Warto dodać, iż randomizacja centralna zastosowana w badaniu *Sonneveld 1995* jest niezależna od ośrodka, zapewnia więc utajenie kodu randomizacji (ang. *allocation concealment*).

Badanie *Osby 2003* zaplanowano na 8 cykli leczenia, następujących po sobie z 3-tygodniowymi przerwami, z następującym okresem obserwacji (*follow-up*), którego mediana wynosiła 57 miesięcy

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

(zakres: 18-91), a badanie *Sonneveld 1995* zaplanowano na 6-8 cykli leczenia, trwających po 28 dni, z następującym okresem obserwacji (*follow-up*), którego mediana wyniosła 14 miesięcy.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy przepływ pacjentów w badaniach *Osby 2003* i *Sonneveld 1995*.

Tabela 41. Przepływ pacjentów w badaniach *Osby 2003* i *Sonneveld 1995*

Populacje/zbiory danych do analizy statystycznej	<i>Osby 2003 (II A)</i>		<i>Sonneveld 1995 (II A)</i>	
	CNOP, n (%)	CHOP, n (%)	CNOP, n (%)	CHOP, n (%)
Pacjenci rozlosowani do grup (ang. <i>randomized</i>)	100 [^] + 25 ^{^^} (100)**	104 (100)**	76 (100)	72 (100)
Pacjenci włączeni do analizy skuteczności klinicznej leczenia (<i>analyzed</i>)	100 (80*)**	104 (100)**	74 (97*)#	71 (99*)#
Pacjenci włączeni do analizy bezpieczeństwa (<i>safety</i>)	125 (100)**	104 (100)**	76 (100)##	72 (100)##
Pacjenci, u których wystąpił zgon w czasie badania	Bd	62 (60*)	52 (68)	43 (60)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.**Dodatkowo brak danych do przydzielenia do grup 3 pts z HIV lub chłoniakiem ośrodkowego układu nerwowego wyłączonych z analiz;[^]pacjenci zrandomizowani wcześniej nieleczeni (niehospitalizowani)
^{^^}Pacjenci zrandomizowani wcześniej hospitalizowani;#Za wyjątkiem oceny OS i DFS dla których 100% pts analizowanych;
 ##Za wyjątkiem oceny toksyczności hematologicznej, spadku LVEF>15%, NDI oraz innych poważnych AEs;
 Bd - brak danych.

5.2. Heterogeniczność metodologiczna

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi AOTMiT w skali Jadad, oba badania *Osby 2003* i *Sonneveld 1995* są źródłami danych o średniej wiarygodności w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (w obu badaniach nie zastosowano zaślepienia próby).

Obie zastosowane metody randomizacji: blokowa i centralna były prawidłowe. Utrata pacjentów z badania została przedstawiona w obu eksperymentach.

W ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa w badaniu *Osby 2003* nie zachowano reguły ITT (*intention-to-treat*) w niniejszej analizie, gdyż w próbie tej nie uwzględniono wyników dla 3 pts, a w analizie skuteczności analizowano jedynie pacjentów wcześniej niehospitalizowanych. Natomiast analiza skuteczności i bezpieczeństwa *Sonneveld 1995* za wyjątkiem oceny OS i DFS oraz zgonów i objawowej zastoinowej niewydolności serca, także była przeprowadzona na populacji niezgodnej z zasadą ITT.

Utrata pacjentów z badania była odnotowana w obu badaniach, jednakże w próbie *Osby 2003* nie podano dokładnych danych w poszczególnych ramionach terapeutycznych (brak informacji dotyczących zgonów w grupie CNOP).

Autorzy niniejszego przeglądu nie zidentyfikowali znaczących różnic w zakresie metodologii pomiędzy porównywanymi badaniami (brak heterogeniczności metodologicznej).

5.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badań *Osby 2003* i *Sonneveld 1995*.

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 42. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań *Osby 2003* i *Sonneveld 1995*

Badanie	<i>Osby 2003 (II A)</i>	<i>Sonneveld 1995 (II A)</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Wiek pacjentów: >60 r.ż.; Pacjenci wcześniej nie leczeni, ze zdiagnozowanymi histologicznie chłoniakami nieziarniczymi o dużym stopniu złośliwości w II-IV fazie klinicznej i ze stanem sprawności WHO ≤ 3. Pisemna zgoda na uczestnictwo w badaniu 	<ul style="list-style-type: none"> Wiek pacjentów: ≥ 60 r.ż.; Pacjenci wcześniej nie leczeni, ze zdiagnozowanymi histologicznie agresywnymi chłoniakami nieziarniczymi (o umiarkowanej i wysokiej złośliwości) w fazie II (wg klasyfikacji Ann Arbor) i ze stanem sprawności WHO ≤ 3; Pacjenci z zachowanymi funkcjami wątroby, nerek i płuc, frakcja wyrzutowa lewej komory serca większa niż 40%.
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> Wirus HIV; Chłoniak o niskim stopniu złośliwości lub inne nowotwory; Choroby ośrodkowego układu nerwowego; Zastoinowa niewydolność serca; Zaburzenia funkcjonowania wątroby; Niewydolność nerek; Inne poważne schorzenia medyczne lub zaburzenia psychiczne, które mogłyby uniemożliwić świadomą zgodę na leczenie lub postępowanie zgodne z protokołem badania. Pisemna zgodna na uczestnictwo w badaniu 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci wcześniej leczeni; Wirus HIV; Chłoniak o niskim stopniu złośliwości lub inne nowotwory.

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *Osby 2003* zostały precyzyjnie określone (pacjenci w wieku powyżej 60 lat ze zdiagnozowanym chłoniakiem nieziarnicznym o dużym stopniu złośliwości w II-IV fazie klinicznej i ze stanem sprawności WHO ≤ 3). W *Osby 2003* 455 pacjentów spełniających ww. kryteria włączenia losowo przydzielono do sześciu ramion terapeutycznych, z których dwa zostały szczegółowo uwzględnione w niniejszej analizie: 104 pacjentów w grupie CHOP oraz 100 pacjentów w grupie CNOP.

Również w przypadku badania *Sonneveld 1995* kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów zostały precyzyjnie określone (pacjenci w wieku ≥ 60 lat ze zdiagnozowanym agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym (o umiarkowanej i wysokiej złośliwości) w II fazie choroby (wg klasyfikacji Ann Arbor) i ze stanem sprawności WHO ≤ 3). W *Sonneveld 1995* 148 pacjentów spełniających ww. kryteria włączenia losowo przydzielono do dwóch ramion terapeutycznych: 76 do grupy CNOP oraz 72 do grupy CHOP.

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanych badań *Osby 2003* i *Sonneveld 1995*

Cecha populacji/parametr	<i>Osby 2003 (II A)</i>		<i>Sonneveld 1995 (II A)</i>	
	CNOP	CHOP	CNOP	CHOP
Liczebność, N	100	104	76	72
Wiek, mediana (zakres)	71	72	71 (60-84)	70 (60-82)

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Cecha populacji/parametr	Osby 2003 (II A)		Sonneveld 1995 (II A)	
	CNOP	CHOP	CNOP	CHOP
Płeć męska (M), n (%)	53*(53)	56*(54)	34 (45)	40 (56)
Faza kliniczna choroby, n (%)	II	35 (35*)	38 (37*)	13 (17)
	III	23 (23*)	22 (21*)	19 (25)
	IV	42 (42*)	40 (38*)	44 (58)
Stan sprawności wg WHO, n (%)	0 - 1	60*(60)	79*(76)	59 (80)
	2 - 3	40*(40)	25*(24)	15 (20)
Klasyfikacja według IPI (ang. International Prognostic Index)	0	16	12	
	1	24	40	
	2	36	36	Bd
	3	24	12	Bd
Lokalizacje pozawęzłowe (> 1), n (%)	13* (13)	14* (13)	30 (41)	32 (46)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; Bd - brak danych

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania *Osby 2003* oraz *Sonneveld 1995* można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanej grupie CNOP oraz CHOP były do siebie zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych, w obu badaniach.

Populacja uwzględniona w badaniu *Osby 2003* obejmowała pacjentów ze zdiagnozowanym chłoniakiem nieziarnicznym o dużym stopniu złośliwości w II-IV fazie klinicznej i ze stanem sprawności WHO ≤ 3 , w wieku powyżej 60 lat. Populacja docelowa objęta wnioskiem refundacyjnym obejmuje zatem populację określoną w badaniu *Osby 2003*. W obydwu grupach terapeutycznych blisko 50% pacjentów było płci żeńskiej, a średnia wieku wynosiła ok. 70 lat. Lokalizacje pozawęzłowe nowotworów w obu grupach stanowiły 13%. W obu grupach rozkład pacjentów w określonych fazach klinicznych choroby był zbliżony.

Populacja uwzględniona w badaniu *Sonneveld 1995* obejmowała pacjentów ≥ 60 r.ż. ze zdiagnozowanym agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym (o umiarkowanej i wysokiej złośliwości) w fazie II (wg klasyfikacji Ann Arbor) i ze stanem sprawności WHO ≤ 3 . Populacja docelowa objęta wnioskiem refundacyjnym obejmuje populację określoną w badaniu *Sonneveld 1995*. W obydwu grupach blisko 50% pacjentów było płci żeńskiej, a mediana wieku wynosiła ok. 70 lat. Lokalizacje pozawęzłowe nowotworów w obu grupach stanowiły około 30%. W obu grupach rozkład pacjentów w określonych fazach klinicznych choroby był zbliżony.

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

5.4. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę zastosowanych interwencji (schematów chemioterapeutycznych: CNOP vs CHOP) w badaniach *Osby 2003* i *Sonneveld 1995*.

Tabela 44. Charakterystyka interwencji w badaniach *Bezwoda 1995* i *Pavlovsky 1992*

Badanie	Interwencja (schemat)	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
<i>Osby 2003</i> (II A)	CNOP:			Każdy cykl powtarzany był co 3 tygodnie (8 cykli)
	cyklofosfamid (CFM)	750 mg/m ² w 1 dniu	Dożylnie	
	mitoksantron (MTX)	10 mg/m ² w 1 dniu	Dożylnie	
	winkrystyna (VIN)	1,4 mg/m ² (max. 2 mg) w 1 dniu	Dożylnie	
	prednizon (PRE)	50 mg/m ² w dniach 1-5	Doustnie	
	CHOP:			
	cyklofosfamid	750 mg/m ² w 1 dniu [^]	Dożylnie	
	doksorubicyna (DOX)	50 mg/m ² w 1 dniu [^]	Dożylnie	
winkrystyna	1,4 mg/m ² (max. 2 mg) w 1 dniu	Dożylnie		
prednizon (PRE)	50 mg/m ² w dniach 1-5	Doustnie		
<i>Sonneveld 1995</i> (II A)	CNOP:			Każdy cykl powtarzany był co 28 dni (planowo 6 lub 8 cykli terapii)
	cyklofosfamid	750 mg/m ² w 1 dniu [^]	Dożylnie	
	mitoksantron	10 mg/m ² w 1 dniu [^]	Dożylnie	
	winkrystyna	1,4 mg/m ² w 1 dniu	Dożylnie	
	prednizon (PRE)	50 mg/m ² w dniach 1-5	Doustnie	
	CHOP:			
	cyklofosfamid	750 mg/m ² w 1 dniu [^]	Dożylnie	
	doksorubicyna	50 mg/m ² w 1 dniu [^]	Dożylnie	
winkrystyna	1,4 mg/m ² w 1 dniu	Dożylnie		
prednizon (PRE)	50 mg/m ² w dniach 1-5	Doustnie		

Uwagi dotyczące leczenia: W przypadku badania *Osby 2003* pierwszy cykl terapii podawany był w 100% dawce, podczas kolejnych cykli możliwa była modyfikacja dawek terapii lub okresów pomiędzy kolejnymi cyklami terapii w przypadku wystąpienia u pacjentów infekcji lub zaburzeń hematologicznych. W wyżej wymienionych przypadkach redukowano dawki cyklofosfamidu i doksorubicyny/mitoksantronu do 75% dawki wyjściowej – jeżeli mimo to objawy nie ustępowały, kolejne cykle terapii były podawane w dawce stanowiącej 60% dawki wyjściowej (cyklofosfamid, doksorubicyna/mitoksantron). Jeżeli opóźnienie terapii przekroczyło 3 tygodnie, pacjent był wykluczony z badania. W badaniu *Sonneveld 1995* po trzech miesiącach terapii (po 3 cyklach), kolejne 3 cykle otrzymywali pacjenci, u których wystąpiła remisja całkowita (CR). Natomiast pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź częściowa (PR), otrzymywali łącznie 8 cykli terapii. Pacjenci, u których po 3 cyklach leczenia nie zaobserwowano odpowiedzi na terapię, byli wyłączani z badania i poddani terapii innymi lekami.

Interwencje podawano dożylnie, z wyjątkiem prednizonu, który pacjenci przyjmowali doustnie.

Leczenie dodatkowe: W przypadku badania *Osby 2003* w razie podejrzenia lub wystąpienia infekcji dozwolone było stosowanie odpowiednich antybiotyków. W czasie trwania badania zakazane było stosowanie innych leków przeciwnowotworowych, przeprowadzanie transfuzji, a także profilaktyczne stosowanie antybiotyków i leków przeciwgrzybiczych.

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

5.5. Heterogeniczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 opublikowane, randomizowane, badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu – *Osby 2003* i *Sonneveld 1995*, w których populacja obejmowała pacjentów starszych w wieku od 60 lat z agresywnym chłoniakiem nieziarniczym (NHL).

Kryteria włączenia do wieloośrodkowych badań *Osby 2003* i *Sonneveld 1995* były bardzo precyzyjnie określone (pacjenci w wieku powyżej 60 lat ze zdiagnozowanym chłoniakiem nieziarniczym o dużym stopniu złośliwości w II-IV fazie klinicznej i ze stanem sprawności WHO ≤ 3) oraz zbieżne w zakresie kryteriów demograficznych oraz klinicznych.

Analizowane próby kliniczne nie różniły się pomiędzy sobą sposobem podawania oraz dawkowaniem leków (poza niewielką różnicą w badaniu *Osby 2003* podawano łącznie 8 cykli w porównaniu do 6-8 cykli w drugim badaniu oraz w eksperymencie *Sonneveld 1995* cykl powtarzano co 28 dni natomiast w badaniu *Osby 2003* co 21 dni).

Okresy obserwacji w badaniach były zbliżone (maksymalnie od 5 do 6 lat).

Liczba pacjentów uczestniczących w badaniach była zbliżona w badaniu *Osby 2003* (ok 100 pts w grupie), a w badaniu *Sonneveld 1995* (ponad 70 pts /grupę).

Autorzy raportu nie zidentyfikowali istotnej heterogeniczności klinicznej, która mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników. Podjęto więc próbę przeprowadzenia metaanalizy wyników badań dla porównania MTX w schemacie CNOP vs doksorubicyna w schemacie CHOP dla zbieżnych punktów końcowych.

5.6. Skuteczność kliniczna

W badaniu *Osby 2003* autorzy jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniali czas do niepowodzenia terapii (TTF). Dodatkowo jako drugorzędowe punkty końcowe skuteczności oceniano całkowitą remisję/odpowiedź (CR), częściową remisję/odpowiedź (PR), przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od choroby (DFS).

Z kolei w badaniu *Sonneveld 1995* autorzy jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniali remisję całkowitą (CR) oraz częściową (PR), a także brak odpowiedzi. Autorzy oceniali także przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od choroby (DFS).

W analizowanych badaniach *Osby 2003* i *Sonneveld 1995* skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano w oparciu o poniższe wybrane punkty końcowe, dla których możliwe było wyekstrahowanie danych dla analizowanych grup terapeutycznych CNOP vs CHOP:

a) odpowiedź na leczenie:

- Całkowita remisja/odpowiedź (CR);
- Częściowa remisja/odpowiedź (PR);
- Brak odpowiedzi

b) analiza przeżycia

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

- Całkowite przeżycie (OS);
- Przeżycie wolne od choroby (DFS);

c) czas do wystąpienia zdarzenia:

- Czas do wystąpienia niepowodzenia terapii (TTF).

Z uwagi na brak heterogeniczności klinicznej i metodologicznej pomiędzy włączonymi badaniami przeprowadzono metaanalizę wyników dla zbieżnych punktów końcowych. W próbie klinicznej *Osby 2003* mediana okresu obserwacji dla wszystkich pacjentów, którzy przeżyli w badaniu (4 analizowane grupy) wynosiła 57 miesięcy (zakres od 18 do 91 miesięcy). Mediana okresu obserwacji w badaniu *Sonneveld 1995* wyniosła 14 miesięcy dla 148 analizowanych pts, a 23 miesiące dla 53 pts, którzy przeżyli w badaniu.

Analiza ITT nie została zachowana w badaniach za wyjątkiem oceny OS i DFS w badaniu *Sonneveld 1995*.

Definicje ocenianych punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; CNOP vs CHOP (*Osby 2003 i Sonneveld 1995*)

Punkt końcowy	<i>Osby 2003 (II A)</i>		<i>Sonneveld 1995 (II A)</i>	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Całkowita remisja/ odpowiedź (CR)	CR (<i>complete remission</i>) – całkowite ustąpienie wszystkich objawów choroby, trwających minimum 4 tyg.	OR (95% CI)	CR (<i>complete remission</i>) – całkowite ustąpienie wszystkich objawów choroby ocenianych w badaniu fizycznym i radiograficznym, trwających co najmniej 4 tyg.	OR (95% CI)
Częściowa remisja/ odpowiedź (PR)	PR (<i>partial remission</i>) – co najmniej 50% zmniejszenie sumy wymiarów największych prostopadłych średniczian wieloogniskowych	opisowo	PR (<i>partial remission</i>) – co najmniej 50% zmniejszenie rozmiarów wszystkich mierzalnych ognisk w dwóch wymiarach	OR (95% CI)
Brak odpowiedzi	-	-	Brak odpowiedzi (nonresponders) – pacjenci z mniej niż 50% zmniejszeniem rozmiarów wszystkich mierzalnych ognisk	OR (95% CI)
Całkowite przeżycie (OS)	OS (<i>overall survival</i>) – czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny	mediana, HR (95% CI)	OS (<i>overall survival</i>) – czas od daty włączenia do badania do daty zgonu	mediana, HR (95% CI)
Przeżycie wolne od choroby (DFS)	DFS (<i>disease free survival</i>) – czas od momentu pierwszej udokumentowanej remisji całkowitej do pierwszego nawrotu choroby lub zgonu	-	DFS (<i>disease free survival</i>) – czas trwania remisji – od wystąpienia CR do wystąpienia rzutu lub zgonu.	mediana, HR (95% CI)

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Osby 2003 (II A)		Sonneveld 1995 (II A)	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
	z dowolnej przyczyny. Brak danych dla analizowanej populacji CNOP vs CHOP		Rzut definiowano jako obecność NHL u pacjenta, który miał CR przez co najmniej 4 tygodnie	
Czas do niepowodzenia terapii (TTF)	TTF (<i>time to treatment failure</i>) - czas od momentu randomizacji do pierwszej obserwacji progresji, zgonu z dowolnej przyczyny lub wcześniejszego przerwania leczenia	% pts, którzy w okresie 3 lat nie doznali niepowodzenia terapii	-	-

Wyniki (różnice) oszacowane przez autorów badań zaznaczano odpowiednim indeksem i komentarzem; brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych.

5.6.1. Odpowiedź na leczenie

W badaniach Osby 2003 i Sonneveld 1995 autorzy przedstawiają wyniki dla oceny odpowiedzi na leczenie - całkowitej remisji/odpowiedzi (CR; *complete remission*), definiowanej jako całkowite ustąpienie wszystkich objawów choroby trwające minimum 4 tygodnie, oraz częściowej remisji/odpowiedzi (PR; *partial remission*) –definiowanej jakoco najmniej 50% zmniejszenie rozmiarów mierzalnych ognisk w dwóch wymiarach. W badaniu Sonneveld 1995 autorzy przedstawiają też dane dla braku odpowiedzi w dwóch analizowanych grupach.

5.6.1.1. Całkowita remisja/odpowiedź (CR)

Autorzy badań zaprezentowali odsetki pacjentów, u których odnotowano remisję/odpowiedź całkowitą definiowaną jako całkowite ustąpienie choroby, potwierdzone po co najmniej 1 miesiącu po ostatnim cyklu leczenia.

Szczegółowe dane wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia całkowitej remisji/odpowiedzi po zakończeniu terapii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia remisji całkowitej; CNOP vs CHOP (Osby 2003, Sonneveld 1995)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Całkowita remisja/odpowiedź (CR)							
Osby 2003 (II A)	CNOP	100	46*(46)				Wysoka#
	CHOP	104	61*(59)	0,54	0,73	7 (4; 22)	
Sonneveld 1995 (II A)	CNOP	74	23 (31)	(0,35; 0,83)	(0,58; 0,91)		Wysoka#
	CHOP	71	35(49)				
Wynik metaanalizy		Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 0,54 (95% CI = 0,35; 0,83) Z test p (theta=1)=0,005					

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

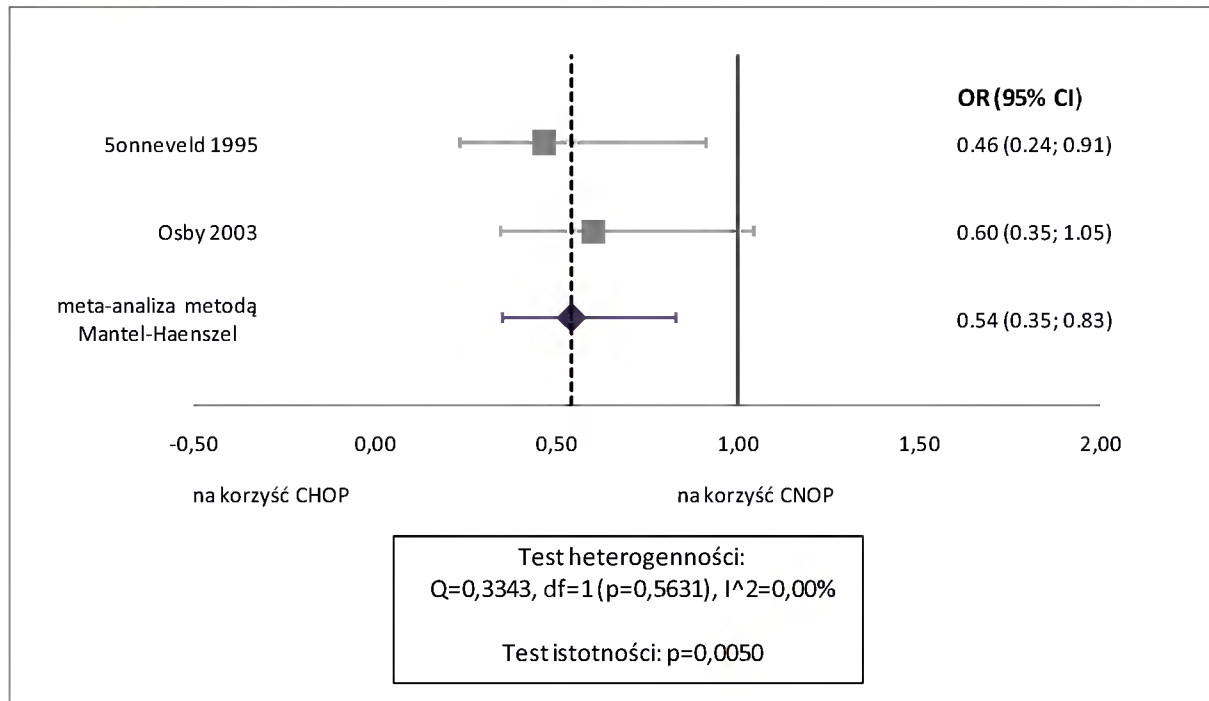
Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 0,3343 (df = 1) p = 0,5631 I ² (inconsistency) = 0,0%					
GRADE		Wysoka					

#Nie zachowana analiza ITT

Odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita remisja/odpowiedź, w grupach CNOP vs CHOP wyniosły odpowiednio 46% i 31% vs 59% i 49% kolejno w badaniach *Osby 2003* i *Sonneveld 1995* i były wyższe w grupie CHOP, wskazując na lepszą odpowiedź na leczenie.

Poniżej na wykresie zestawiono wynik metaanalizy łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła całkowita remisja/odpowiedź (CR) po zakończeniu leczenia w badaniach *Osby 2003* i *Sonneveld 1995* po zakończeniu terapii.

Wykres 2. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła całkowita remisja/odpowiedź (CR); *Osby 2003*, *Sonneveld 1995*



Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań, iloraz szans wystąpienia całkowitej remisji/odpowiedzi dla porównania CNOP vs CHOP po zakończeniu terapii wynosi 0,54 (95% CI: 0,35; 0,83). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie (p=0,005) na korzyść grupy leczonej schematem CHOP. A zatem szansa wystąpienia CR w grupie CNOP stanowi 54% analogicznej szansy w grupie CHOP. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Obliczony parametr RB (*relative benefit*) wynosi 0,73 (95% CI: 0,58; 0,91) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść komparatora. Oznacza to, że korzyść względna wystąpienia CR w grupie CNOP stanowi 73% analogicznej korzyści w grupie kontrolnej. Parametr NNH wynosi 7 (95% CI: 4; 22), co oznacza, iż lecząc 7 pacjentów chemioterapią w schemacie CNOP zamiast CHOP u jednego pacjenta nie da się uzyskać wystąpienia całkowitej remisji/odpowiedzi w całym okresie leczenia (maksymalnie do 8 cykli). Oszacowana wartość NNT wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

5.6.1.2. Częściowa remisja/odpowiedź (PR), brak odpowiedzi

Jedynie w badaniu *Sonneveld 1995* autorzy przedstawiają szczegółowe wyniki dla oceny częściowej remisji/odpowiedzi (PR; *partial remission*) oraz braku odpowiedzi na leczenie. PR definiowano jako co najmniej 50% zmniejszenie rozmiarów mierzalnych ognisk w dwóch wymiarach. Brak odpowiedzi był definiowany jako odsetki pacjentów z mniej niż 50% zmniejszeniem rozmiarów wszystkich mierzalnych ognisk.

W badaniu *Osby 2003* autorzy podają jedynie ogólne dane, iż odsetki pacjentów, u których wystąpiła częściowa odpowiedź (PR) wahały się w granicach od 7% do 13%.

Poniżej w tabeli zebrano wyniki wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego dla badania *Sonneveld 1995*.

Tabela 47. Liczby i odsetki pacjentów oraz ilorazy szans wystąpienia częściowej remisji/odpowiedzi (PR) lub braku odpowiedzi; CNOP vs CHOP (*Sonneveld 1995*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Częściowa remisja/odpowiedź (PR)							
Sonneveld 1995 (II A)	CNOP	74	20 (27)	0,88 (0,43; 1,82)	-	-	Wysoka#
	CHOP	71	21 (30)				
Brak odpowiedzi							
Sonneveld 1995 (II A)	CNOP	74	22 (30)	2,91 (1,23; 6,88)	2,35 (1,16; 4,74)	6 (4; 25)	Wysoka#
	CHOP	71	9 (13)				

#Nie zachowana analiza ITT;

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

W próbie *Sonneveld 1995* odsetki pacjentów, u których wystąpiła częściowa remisja/odpowiedź (PR) w grupach CNOP vs CHOP wyniosły odpowiednio 27% vs 30% i były porównywalne w obu grupach. Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,88 (95% CI: 0,43; 1,82) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Jednakże w ocenie braku odpowiedzi odnotowano istotne różnice na korzyść komparatora (30% vs 13% odpowiednio w grupach CNOP vs CHOP). Obliczony iloraz szans wystąpienia braku odpowiedzi wynosi 2,91 (95% CI: 1,23; 6,88) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść leczonych schematem CHOP. Szansa wystąpienia omawianego negatywnego punktu końcowego w grupie CNOP jest 2,91 razy wyższa od tej szansy w grupie CHOP. Ryzyko względne wystąpienia tego punktu końcowego wynosi 2,35 (95% CI: 1,16; 4,74) i jest znamienne statystycznie na korzyść grupy CHOP w porównaniu do CNOP. Oszacowana wartość parametru NNH [6 (95% CI: 4,25)] wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną oszacowanej różnicy.

5.6.2. Analiza przeżycia

5.6.2.1. Przeżycie całkowite (OS)

W badaniach *Osby 2003* i *Sonneveld 1995* oceniano przeżycie całkowite (OS; *overall survival*), definiowane jako czas od randomizacji/rozpoczęcia badania do wystąpienia zgonu. Wyniki dla tego punktu końcowego przedstawiono jako mediany czasu przeżycia w miesiącach lub/i odsetki pacjentów,

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

u których wystąpił zgon w 3 letnim okresie obserwacji. W miarę możliwości obliczono HR wystąpienia zgonu dla porównania CNOP vs CHOP.

Poniżej w tabeli zebrano wyniki wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego dla obu badań.

Tabela 48. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli oraz , u których wystąpił zgon wraz z obliczonym HR wystąpienia zgonu oraz mediana czasu przeżycia (OS); CNOP vs CHOP (Osby 2003, Sonneveld 1995)

Badanie	Interwencja	N	n (%); 3 lata follow-up	Mediana [m-ce]	HR (95% CI)	p	GRADE
Całkowite przeżycie (OS)							
Osby 2003 (II A)	CNOP	100	33* (33)	bd	-	bd	Wysoka#
	CHOP	104	53* (51)	bd			
Sonneveld 1995 (II A)	CNOP	76	20* (26)	12	-	0,029	Wysoka
	CHOP	72	30* (42)	26			
Zgony							
Osby 2003 (II A)	CNOP	100	67 (67)*	-	-	bd	Średnia^ #
	CHOP	104	51 (49)*	-			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych;

#Nie zachowana ITT

Z powyższych danych (Sonneveld 1995) wynika, iż mediana OS była istotnie dłuższa w grupie leczonych schematem CHOP (26 miesięcy) w porównaniu do grupy leczonej schematem CNOP (12 miesięcy). W badaniu Osby 2003 autorzy nie przedstawili danych odnośnie mediany OS w poszczególnych grupach, jedynie podając, iż mediana okresu obserwacji ogółem dla pacjentów, którzy przeżyli (159 pts z 455 pts (35%)) wyniosła 57 miesięcy (zakres od 18 do 91 miesięcy).

Odsetek zgonów był wyższy w grupie leczonych CNOP (67% do 68%) w porównaniu do tego odsetka w grupie leczonych CHOP (49% do 60%).

5.6.2.2. Przeżycie wolne od choroby (DFS)

Wyniki dla tego punktu końcowego przedstawiono jako mediany czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS) w miesiącach i odsetki pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby lub zgon z dowolnej przyczyny w 3-letnim okresie obserwacji wraz z obliczonym hazardem względnym dla tego zdarzenia.

Z uwagi, iż w badaniu Osby 2003 nie podano wyników dla tego punktu końcowego w analizowanych grupach pacjentów, lecz dla grup z lub bez G-CSF łącznie, autorzy niniejszego raportu nie analizowali wyników dla tego punktu końcowego z tego badania.

Poniżej w tabeli zebrano dane wraz z obliczoną różnicą średnich zmian dla ocenianego punktu końcowego.

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 49. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby lub zgon wraz z obliczonym hazardem względnym HR dla tego zdarzenia oraz mediana przeżycia wolnego of choroby (DFS); CNOP vs CHOP (Sonneveld 1995)

Badanie	Interwencja	N	n (%); 3 lata follow-up	Mediana [m-ce]	HR (95% CI)	p	GRADE
DFS							
Sonneveld 1995 (II A)	CNOP	76	66 (87)*	15 [^]	1,32 (0,93; 1,87)	0,43 [^] 0,12	Wysoka
	CHOP	72	60 (83)*	27 [^]			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^]Analizowane dla pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź CR (23 pts w grupie CNOP i 35 pts w grupie CHOP)

Mediany czasu przeżycia wolnego od choroby u pacjentów z odpowiedzią CR (58 pts) w grupach CNOP vs CHOP wyniosły odpowiednio 15 i 27 miesięcy. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie (p=0,43).

W badaniu *Sonneveld 1995* obserwowano podobne odsetki chorych, u których wystąpił nawrót choroby lub zgon z dowolnej przyczyny tj. 87% vs 83% pacjentów odpowiednio w grupach CNOP i CHOP. Obliczony hazard względny wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu w 3 letnim okresie obserwacji dla porównania CNOP vs CHOP wynosi: 1,32 (95% CI:0,93; 1,87) i jest nieistotny statystycznie (p=0,12).

5.6.3. Czas do wystąpienia zdarzenia

5.6.3.1. Czas do niepowodzenia terapii (TTF)

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu *Osby 2003* był czas do niepowodzenia terapii (TTF; ang. *time to treatment failure*), definiowany jako czas od momentu randomizacji do pierwszej obserwacji progresji, zgonu z dowolnej przyczyny lub wcześniejszego przerwania leczenia. Autorzy tego badania analizowali TTF na podstawie krzywych Kaplana-Meiera. Wyniki dla tego punktu końcowego przedstawiono w badaniu jako odsetki pacjentów, u których w 3 letnim okresie obserwacji wystąpiło niepowodzenie terapii w ocenianych ramionach terapeutycznych.

Ponizej zestawiono szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.

Tabela 50. Liczby i odsetki pacjentów, u których w 3 letnim okresie obserwacji nie wystąpiło niepowodzenie terapii; CNOP vs CHOP (*Osby 2003*)

Badanie	Interwencja	N	n (%); 3 lata follow-up	HR (95% CI)	p	GRADE
Osby 2003 (II A)	CNOP	100	73 (73)*	-	bd	Średnia [^] #
	CHOP	104	42 (62)*			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^]Nieperezyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych;

#Nie zachowana ITT

Jak widać z powyższych danych u 73% pts w grupie CNOP i nieco mniej – 62% pts w grupie CHOP w 3 letnim okresie obserwacji wystąpiło niepowodzenie terapii. Z uwagi na brak danych dla p niemożliwe było obliczenie hazardu względnego wystąpienia niepowodzenia terapii dla 3 letniego okresu obserwacji. Jednak autorzy badania podsumowują, iż wyniki TTF wskazują na przewagę CHOP nad CNOP w analizowanym okresie obserwacji.

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

5.7. Bezpieczeństwo

W badaniach *Osby 2003* i *Sonneveld 1995* analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa takie jak:

- zgony;
- toksyczność hematologiczna;
- toksyczność kardiologiczna;
- inne poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious AEs*) – AEs stopnia 3 i 4 wg WHO/CTC;
- intensywność dawki (RDI (*relative dose intensity*), NDI (*normalized dose-intensity*))

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na populacji niezgodnej z regułą ITT (*intention-to-treat*), ponieważ w analizie *Osby 2003* nie uwzględniono 3 pts z powodu HIV lub chłoniaka ośrodkowego układu nerwowego, natomiast w badaniu *Sonneveld 1995* analizowano wybranych pacjentów z grupy ryzyka (wyjątek stanowiła ocena zgonów oraz zastoinowej niewydolności serca, gdzie zachowaną regułą ITT).

5.7.1. Zgony

W badaniach *Osby 2003* i *Sonneveld 1995* analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon w czasie trwania badania. Autorzy badania *Osby 2003* podają jedynie dane dla grupy CHOP i informację, iż 35% pacjentów (159 pts z 455 pts) w okresie obserwacji równym 57 miesięcy (mediana) przeżyło, w związku z czym nie możliwe było przeprowadzenie dalszych obliczeń dla tego badania.

Tabela 51. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zgonu; CNOP vs CHOP (*Osby 2003, Sonneveld 1995*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Zgony						
Osby 2003 (II A)	CNOP	100	bd	-	-	Niska [^] #
	CHOP	104	62 (60*)			
Sonneveld 1995 (II A)	CNOP	76	52 (68)	1,46 (0,74; 2,87)	-	Wysoka
	CHOP	72	43 (60)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^]Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych;

#Nie zachowana analiza ITT

Na podstawie danych z badania *Sonneveld 1995* obliczony iloraz szans wystąpienia zgonu wynosi 1,46 (95% CI: 0,74; 2,87) i nie wykazuje znamienności statystycznej. Autorzy dodatkowo podają przyczyny zaobserwowanych zgonów w grupach CNOP vs CHOP: chłoniak (35 pts vs 27 pts), sepsa (1 pt vs 3 pts), sercowo-naczyniowe (2 pts vs 4 pts), toksyczność (8 pts vs 4 pts), inne przyczyny nie związane z chorobą/leczeniem (6 pts vs 5 pts).

5.7.2. Toksyczność hematologiczna

We włączonych próbach klinicznych *Osby 2003* i *Sonneveld 1995* oceniano toksyczność hematologiczną. W badaniu *Osby 2003* analizowano obniżenie poziomu granulocytów, tj. występowanie poważnej granulocytopenii (pomiar liczby granulocytów w 8 lub 9, 11 lub 12, 14 lub 15 i

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

22 dniu) i związanej z nią infekcji wymagającej hospitalizacji (definiowanej jako gorączka - mierzona doustnie temperatura $>38,5^{\circ}\text{C}$ w jednym lub $>38^{\circ}\text{C}$ w 2 pomiarach z minimalnym interwałem 4h, oraz liczba granulocytów poniżej $0,5 \times 10^9/\text{l}$) stopnia 4 wg WHO. Natomiast w drugim badaniu analizowano spadek liczby leukocytów oraz płytek krwi (w dniach 7, 10, 14 i 28 w 1, 3 i 6 cyklu chemioterapii), tj. występowanie leukopenii i małopłytkowości w grupach poddanych chemioterapii CNOP vs CHOP. Autorzy próby *Sonneveld 1995* przedstawiają dane jako mediany nadiru leukocytów i płytek krwi wraz z podaniem p dla porównania grup CNOP vs CHOP.

Poniżej zebrano szczegółowe dane z badania *Osby 2003* dotyczące toksyczności hematologicznej.

Tabela 52. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia toksyczności hematologicznej; CNOP vs CHOP (*Osby 2003*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Poważna granulocytopenia $<0,5 \times 10^9/\text{l}$						
Osby 2003 (II A)	CNOP	125**	108* (86)	0,75 (0,34; 1,68)	-	Wysoka#
	CHOP	104	93* (89)			
Gorączka związana z granulocytopenią stopnia 4 wg WHO (wymagająca hospitalizacji)						
Osby 2003 (II A)	CNOP	125**	63* (50)	1,02 (0,60; 1,71)	-	Wysoka#
	CHOP	104	52* (50)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**Analiza obejmowała także 25 pacjentów z/II zastoinową niewydolnością serca wcześniej hospitalizowanych;

#Nie zachowana analiza ITT

Podczas badania odnotowano podobne odsetki pacjentów z granulocytopenią (86% - 89%) oraz z gorączką związaną z granulocytopenią (50%) w obu analizowanych grupach terapeutycznych. Obliczone ilorazy szans wystąpienia tych ww. punktów końcowych wynoszą odpowiednio 0,75 (95% CI: 0,34; 1,68) i 1,02 (95% CI: 0,60; 1,71) i nie wykazują znamienności statystycznej. Autorzy badania *Osby 2003* dodają, iż najwyższe odsetki pacjentów z gorączką związaną z granulocytopenią wymagającą hospitalizacji odnotowano podczas pierwszego cyklu chemioterapii we wszystkich grupach, gdyż w tym cyklu nie możliwa była redukcja dawki.

Autorzy badania *Sonneveld 1995* analizując występowanie leukocytopenii u 53 losowo wybranych pacjentów (27 pts w grupie CNOP i 26 pts w grupie CHOP) zaobserwowali takie zdarzenia u większości tych pts (91%). Poniżej przedstawiono w tabeli dane odnośnie nadirów leukocytów i płytek krwi w poszczególnych grupach terapeutycznych u 58 analizowanych pacjentów dla 1, 3 i 6 cyklu chemioterapii.

Tabela 53. Mediany nadirów leukocytów i płytek krwi w 1, 3 i 6 cyklu chemioterapii; CNOP vs CHOP (*Sonneveld 1995*)

Badanie	Interwencja	N	Mediana nadiru leukocytów ($\times 10^9/\text{l}$) [zakres]	Mediana nadiru płytek krwi ($\times 10^9/\text{l}$) [zakres]	p	GRADE
1 cykl						
Sonneveld 1995 (II A)	CNOP	30	1,4 [0,1 – 7,3]	101 [17 – 223]	$>0,1$	Średnia#^
	CHOP	28	1,3 [0,5 – 5,5]	105 [23 – 301]		
3 cykl						

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	Mediana nadiru leukocytów (x10 ⁹ /l) [zakres]	Mediana nadiru płytek krwi (x10 ⁹ /l) [zakres]	p	GRADE
Sonneveld 1995 (II A)	CNOP	24	1,8 [0,3 – 12,4]	88 [10 – 219]	>0,1	Średnia#^
	CHOP	27	1,7 [0,5 – 5,8]	89 [44 – 381]		
6 cykl						
Sonneveld 1995 (II A)	CNOP	19*	1,1 [0,4 – 3,7]	73 [44 – 295]	>0,1	Średnia#^
	CHOP	25	1,4 [0,5 – 4,5]	88 [48 – 329]		

*Nadir płytek krwi analizowany był u 17 pts;

^Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

Na podstawie powyższych danych widać, iż nie odnotowano żadnych różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami CNOP i CHOP w ocenie nadirów leukocytów i płytek krwi (p>0,1).

5.7.3. Toksyczność kardiologiczna

W badaniach analizowano również poważną toksyczność kardiologiczną ogółem (stopnia 3 i 4 wg WHO) - *Osby 2003* i zdarzenia niepożądane związane z toksycznością kardiologiczną tj. objawowa zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia i mogąca być związana z chemioterapią oraz ponad 15% zmniejszenie LVEF - *Sonneveld 1995*.

Poniżej w tabeli zebrano szczegółowe dane odnośnie analizowanego punktu końcowego.

Tabela 54. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia toksyczności kardiologicznej; CNOP vs CHOP (*Bezwođa 1995, Pavlovsky 1992*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Toksyczność kardiologiczna ogółem (stopnia 3 i 4 wg WHO)						
Osby 2003 (II A)	CNOP	100^	1* (1)	0,34 (0,03; 3,33)	-	Średnia#
	CHOP	104	3* (3)			
Objawowa zastoinowa niewydolność serca						
Sonneveld 1995 (II A)	CNOP	76	2 (2,6*)	0,46 (0,08; 2,59)	-	Wysoka#
	CHOP	72	4 (5,6*)			
Spadek w LVEF > 15%						
Sonneveld 1995 (II A)	CNOP	23^^	9 (39,1*)	0,77 (0,24; 2,52)	-	Średnia#
	CHOP	22^^	10 (45,5*)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^Z analizy wykluczono pacjentów z zastoinową niewydolnością serca klasy I/II wg NYHA, (25 pts z grupy CNOP);

^^LVEF analizowano u 45 pts, z których 31 pts otrzymało 6 cykli chemioterapii, a 14 pts 3 cykle;

#Nie zachowana ITT;

Dla wszystkich ww. negatywnych punktów końcowych dotyczących toksyczności kardiologicznej odnotowano wyższe odsetki ich wystąpienia w grupie leczonych schematem CHOP w porównaniu do CNOP.

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Obliczony iloraz szans wystąpienia toksyczności kardiologicznej ogółem (stopnia 3 i 4 wg WHO) dla porównania CNOP vs CHOP wynosi 0,34 (95% CI: 0,03; 3,33) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Dla analizowanych toksyczności kardiologicznych w badaniu *Sonneveld 1995* obliczone ilorazy szans wystąpienia objawowej zastoinowej niewydolności serca oraz spadku >15% frakcji wyrzutowej lewej komory również nie wykazały istotności statystycznej pomiędzy porównywanymi ramionami terapeutycznymi (odpowiednio, OR = 0,46 (95% CI: 0,08; 2,59) i OR = 0,77 (95% CI: 0,24; 2,52)).

5.7.4. Inne poważne zdarzenia niepożądane (stopnia 3 i 4 wg WHO)

W analizowanym badaniu *Osby 2003* oceniano częstość występowania innych poważnych zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i 4 wg WHO w całej populacji pacjentów w grupach CNOP vs CHOP. W badaniu *Sonneveld 1995* autorzy przedstawiają dane dla pacjentów z grup ryzyka wystąpienia poszczególnych poważnych i zagrażających życiu AEs (stopnia 3 i 4 wg CTC) w kolejnych cyklach chemioterapii dla grup CNOP vs CHOP. Z uwagi na różne sposoby przedstawienia danych w powyższych badaniach: odsetki pacjentów ogółem, u których wystąpiło poważne AE (*Osby 2003*) oraz odsetki pacjentów w grupie ryzyka u których wystąpiły dane stopnie toksyczności przedstawione na dany cykl chemioterapii (*Sonneveld 1995*), autorzy niniejszego przeglądu nie wykonali metaanaliz, lecz obliczenia ilorazów szans wystąpienia danego poważnego AE dla tych badań oddzielnie.

Poniżej w tabeli zebrano szczegółowe dane wraz z obliczonym ilorazem szans występowania poszczególnych poważnych AEs.

Tabela 55. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia innych poważnych AEs (stopnia 3 i 4 wg WHO); CNOP vs CHOP (*Osby 2003, Sonneveld 1995*)

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Łysienie (stopnia 3 i 4 wg WHO[^]/CTC^{^^})						
<i>Osby 2003</i> (II A)	CNOP	125	51* (41)	0,16 (0,09; 0,30)	3 (2; 4)	Wysoka#
	CHOP	104	84* (81)			
<i>Sonneveld 1995</i> (II A)	3 cykl	CNOP	61**	0,18 (0,08; 0,42)	3 (3; 6)	Wysoka#& ¹
		CHOP	63**			
	6 cykl	CNOP	46**	0,38 (0,17; 0,86)	5 (3; 23)	Wysoka#
		CHOP	55**			
Toksyczność ze strony przewodu pokarmowego (stopnia 3 i 4 wg WHO)						
<i>Osby 2003</i> (II A)	CNOP	125	6* (5)	0,47 (0,17; 1,35)	-	Wysoka#
	CHOP	104	10* (10)			
Nudności (stopnia 3 i 4 wg CTC)						
<i>Sonneveld 1995</i> (II A)	3 cykl	CNOP	61**	0,04 (0,00; 0,72)	7 (5; 15)	Wysoka#& ²
		CHOP	63**			
	6 cykl	CNOP	46**	0,07 (0,00; 1,25)	-	Wysoka#
		CHOP	55**			
Pogorszenie sprawności (stopnia 3 i 4 wg CTC)						
<i>Sonneveld 1995</i> (II A)	3 cykl	CNOP	61**	0,51 (0,04; 5,76)	-	Wysoka#
		CHOP	63**			

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	I	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE	
1995 (II A)	6 cykl	CNOP	46**	3* (7)	3,77 (0,38; 37,52)	-	Wysoka#
		CHOP	55**	1* (2)			
Zapalenie błony śluzowej (stopnia 3 i 4 wg WHO[^]/CTC^{^^})							
Osby 2003 (II A)		CNOP	125	3* (2)	0,61 (0,13; 2,81)	-	Wysoka#
		CHOP	104	4* (4)			
Sonneveld 1995 (II A)	6 cykl	CNOP	46**	1* (2)	8,99 (0,18; 460,04)&&	-	Wysoka#
		CHOP	55**	0* (0)			
Ból mięśniowo-szkieletowy (stopnia 3 i 4 wg WHO)							
Osby 2003 (II A)		CNOP	125	1* (1)	0,41 (0,04; 4,60)	-	Wysoka#
		CHOP	104	2* (2)			
Gorączka (stopnia 3 i 4 wg CTC)							
Sonneveld 1995 (II A)	6 cykl	CNOP	46**	1* (2)	1,20 (0,07; 19,73)	-	Wysoka#
		CHOP	55**	1* (2)			
Infekcje ogółem							
Sonneveld 1995 (II A)	3 cykl	CNOP	61**	3* (5)	0,76 (0,16; 3,56)	-	Wysoka#
		CHOP	63**	4* (6)			
Sonneveld 1995 (II A)	6 cykl	CNOP	46**	5* (11)	1,55 (0,39; 6,17)	-	Wysoka#
		CHOP	55**	4* (8)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**Pacjenci z grupy ryzyka;

[^]Stopień toksyczności wg WHO stosowany w badaniu Osby 2003;

^{^^}Stopień toksyczności oceniany wg CTC (*Common Toxicity Criterio*) w badaniu Sonneveld 1995;

&&Silny lub bardzo silny związek między interwencją a punktem końcowym; ¹RR = 0,30 (95% CI: 0,16; 0,58); ²RR = 0,05 (95% CI: 0,0; 0,82); &&Obliczone metodą Peto;#Nie zachowana ITT

Obliczone na podstawie dostępnych danych ilorazy szans wystąpienia poważnego łysienia wynoszą 0,16 (95% CI: 0,09; 0,30) w badaniu Osby 2003 (stopnia 3 i 4 wg WHO) oraz 0,18 (95% CI: 0,08; 0,42) i 0,38 (95% CI: 0,17; 0,86), odpowiednio w 3 i 6 cyklu leczenia badania Sonneveld 1995 (stopnia 3 i 4 wg CTC) i wykazały znamienności statystyczne w każdym przypadku. A zatem szansa wystąpienia poważnego łysienia w grupie CNOP badania Osby 2003 stanowi 16% analogicznej szansy w grupie CHOP. Natomiast szansy wystąpienia łysienia stopnia 3 i 4 wg CTC wśród pacjentów z grupy ryzyka w grupie CNOP dla 3 i 6 cyklu stanowią odpowiednio 18% i 38% analogicznej szansy w grupie CHOP. Oszacowane parametry NNT wskazują na istotności kliniczne wszystkich powyższych wyników.

Obliczony iloraz szans wystąpienia nudności stopnia 3 i 4 wg CTC w 3 i 6 cyklu terapii dla porównania CNOP vs CHOP wynosi odpowiednio 0,04 (95% CI: 0,00; 0,72) i 0,07 (95% CI: 0,00; 1,25) i wykazuje znamienność statystyczną jedynie w 3 cyklu chemioterapii na korzyść schematu CNOP. Zatem szansa

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

wystąpienia poważnych nudności w grupie CNOP w 3 cyklu terapii stanowi 4% analogicznej szansy w grupie CHOP. Oszacowany parametr NNT wskazuje na istotność kliniczną wyniku.

W ocenie pozostałych poważnych AEs nie wykazano różnic znamienych statystycznie w szansie ich wystąpienia.

5.7.5. Intensywność dawki

W badaniu *Osby 2003* obliczano RDI (*relative dose intensity*) przedstawioną w mg/m² p.c./tydzień dla cyklofosfamidu w połączeniu z doksorubicyną lub mitoksantronem, definiowaną jako stosunek otrzymanej intensywności dawki do intensywności zgodnej z protokołem. Wyniki przedstawiono jako średnie (SD) RDI/cykl oraz średnie (SD) kumulacyjne RDI. W niniejszym raporcie przedstawiono wyniki dla 3, 6 i 8 cyklu leczenia.

W badaniu *Sonneveld 1995* autorzy przedstawiają NDI (*normalized dose-intensity*) dla każdego cyklu obliczone jako iloraz % dawki cyklofosfamidu, doksorubicyny i mitoksantronu oraz aktualnego czasu leczenia jako frakcji planowanego leczenia trwającego 4 tygodnie. Kumulacyjna NDI obliczana była w podobny sposób przy użyciu średniej dawki i kumulacyjnego czasu leczenia danego i wcześniejszych cykli. Dane zaprezentowano dla 3 i 6 cyklu leczenia i przedstawiono, jako średnie (SD) NDI/cykl i kumulacyjnego NDI. Szczegółowe dane z badania *Osby 2003* przedstawiono poniżej.

Tabela 56. Średnia RDI zależna od cyklu oraz kumulacyjna wraz z obliczona różnicą średnich końcowych; CNOP vs CHOP (*Osby 2003*)

Badanie	I	N	Średnia (SD) [mg/m ² p.c. /tydzień]	MD (95% CI)	p	GRADE
RDI/cykl: 3 cykl						
<i>Osby 2003</i> (II A)	CNOP	125	92,2 (14,68)	0,20 (-3,37; 3,77)	0,91	Wysoka#
	CHOP	104	92,0 (12,88)			
RDI/cykl: 6 cykl						
<i>Osby 2003</i> (II A)	CNOP	125	87,0 (17,10)	2,40 (-2,37; 7,17)	0,32	Wysoka#
	CHOP	104	84,6 (19,31)			
RDI/cykl: 8 cykl						
<i>Osby 2003</i> (II A)	CNOP	125	86,3 (15,54)	-0,40 (-4,38; 3,58)	0,84	Wysoka#
	CHOP	104	86,7 (15,13)			
Kumulacyjny RDI: 3 cykl						
<i>Osby 2003</i> (II A)	CNOP	125	93,0 (8,39)	-1,30 (-3,43; 0,83)	0,23	Wysoka#
	CHOP	104	94,3 (8,05)			
Kumulacyjny RDI: 6 cykl						
<i>Osby 2003</i> (II A)	CNOP	125	90,2 (9,99)	-0,10 (-2,60; 2,40)	0,94	Wysoka#
	CHOP	104	90,3 (9,31)			
Kumulacyjny RDI: 8 cykl						
<i>Osby 2003</i> (II A)	CNOP	125	89,8 (10,17)	1,00 (-1,63; 3,63)	0,46	Wysoka#
	CHOP	104	88,8 (10,09)			

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego
 – analiza efektywności klinicznej

Obliczone na podstawie wyników badania Osby 2003 różnice średnich końcowych RDI/cykl oraz kumulacyjnego RDI dla 3, 6 i 8 cyklu nie wykazują znamienności statystycznych dla porównania dwóch schematów chemioterapii CNOP vs CHOP (p od 0,23 do 0,94).

Szczegółowe dane z badania *Sonneveld 1995* przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 57. Średnia NDI zależna od cyklu oraz kumulacyjna wraz z obliczona różnicą średnich końcowych; CNOP vs CHOP (*Sonneveld 1995*)

Badanie	I	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	p	GRADE
NDI/cykl: 3 cykl						
<i>Sonneveld 1995</i> (II A)	CNOP	61	93 (15)	0,00 (-6,21; 6,21)	1,00	Wysoka#
	CHOP	63	93 (20)			
NDI/cykl: 6 cykl						
<i>Sonneveld 1995</i> (II A)	CNOP	46	86 (22)	0,00 (-4,97; 4,97)	1,00	Wysoka#
	CHOP	55	90 (16)			
Kumulacyjny NDI: 3 cykl						
<i>Sonneveld 1995</i> (II A)	CNOP	61	96 (12)	-4,00 (-11,64; 3,64)	0,30	Wysoka#
	CHOP	63	96 (16)			
Kumulacyjny NDI: 6 cykl						
<i>Sonneveld 1995</i> (II A)	CNOP	46	90 (12)	-2,00 (-6,88; 2,88)	0,42	Wysoka#
	CHOP	55	92 (13)			

Obliczone na podstawie danych z badania *Sonneveld 1995* różnice średnich końcowych NDI/cykl oraz NDI kumulacyjnych dla 3 i 6 cyklu nie wykazały znamienności statystycznej dla porównania CNOP vs CHOP.

Dodatkowo autorzy przedstawili, iż 23 pts/74 pts (31%) leczonych schematem CNOP ukończyło 6 cykli leczenia bez redukcji dawki w porównaniu do 32 pts/71 pts (45%) leczonych CHOP. Nie wykazano jednak różnic istotnych statystycznie pomiędzy tymi grupami w ocenie ukończenia 6 cykli bez redukcji dawki (p=0,09).

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

6. WNIOSKI

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono sześć randomizowanych, opublikowanych prób klinicznych z grupami równoległymi (podtyp II A) spełniających kryteria PICOS włączenia do przeglądu. Ostatecznie, z uwagi na różnice dotyczące: włączonych do badań populacji (pacjenci z NHL o przebiegu indolentnym, pacjenci z NHL o przebiegu agresywnym, pacjenci starsi z agresywnym NHL) oraz zastosowanych różnych schematów chemioterapeutycznych specyficznych dla danego stopnia złośliwości NHL (R-FM vs R-CHOP, R-FM vs R-CVP, CNOP vs CHOP), analiza główna niniejszego przeglądu systematycznego opublikowanych badań pierwotnych we wnioskowanej populacji pacjentów będzie składać się z:

- analizy porównawczej efektywności klinicznej mitoksantronu w schemacie z RFM ze schematami: R-CHOP i R-CVP w populacji pacjentów z grudkowym NHL (indolentny):
 - badanie *Federico 2013* – okres obserwacji do prawie 6 lat;
- analizy porównawczej efektywności klinicznej mitoksantronu (schemat CNOP) z doksorubicyną (schemat CHOP) w populacji pacjentów z agresywnym NHL:
 - badanie *Bezwoda 1995* – okres obserwacji do 8 lat;
 - badanie *Pavlovsky 1992* – okres obserwacji do 6 lat;
 - badanie *Brusamolino 1988* (brak dostępu) – na podstawie danych przedstawionych w przeglądzie systematycznym *Bjorkholm 2008*;
- analizy porównawczej efektywności klinicznej mitoksantronu (schemat CNOP) z doksorubicyną (schemat CHOP) w populacji pacjentów starszych (od 60 r.ż.) z agresywnym NHL:
 - badanie *Osby 2003* – okres obserwacji do 6 lat;
 - badanie *Sonneveld 1995* – okres obserwacji do 5 lat.

6.1. Wnioski z analizy porównawczej efektywności klinicznej: R-FM vs R- CHOP i R-FM vs R-CVP w populacji pacjentów z indolentnym NHL

Celem niniejszego przeglądu była ocena efektywności klinicznej mitoksantronu (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w schemacie terapii R-FM, w porównaniu ze schematami terapii R-CHOP oraz R-CVP, w leczeniu dorosłych pacjentów z indolentnym chłoniakiem nieziarnicznym (chłoniakiem grudkowym).

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego uwzględniono badania z randomizacją porównujące schemat terapii R-FM zawierający mitoksantron ze schematami terapii R-CHOP oraz R-CVP w populacji dorosłych pacjentów z indolentnym chłoniakiem nieziarnicznym (chłoniakiem grudkowym). W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedną opublikowaną (*Federico 2013* [1]), randomizowaną próbę kliniczną z grupami równoległymi (podtyp II A), w której bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania mitoksantronu podawanego w

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

schemacie R-FM co 21 dni (w dawce 10 mg/m²) ze schematem terapii R-CHOP oraz R-CVP, w populacji dorosłych pacjentów z indolentnym chłoniakiem nieziarnicznym.

Włączone do analizy badanie cechowało się wysoką wiarygodnością wewnętrzną (3 pkt. w skali Jadad na 5 możliwych do zdobycia) oraz dużą liczebnością próby. Łącznie analizą objęto 504 pacjentów, z czego 171 pts przypisano do grupy poddanej terapii mitoksantronem, 165 pts do grupy R-CHOP oraz 168 pts do grupy R-CVP. Długość okresu leczenia (8 cykli terapii R-CVP oraz 6 cykli terapii R-FM oraz R-CHOP, po których następowały dwa cykle terapii rituksymabem) oraz liczebność badanych populacji pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że leczenie mitoksantronem w populacji dorosłych pacjentów z indolentnym chłoniakiem nieziarnicznym (chłoniakiem grudkowym) jest terapią o lepszej skuteczności (w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim był **czas do wystąpienia niepowodzenia terapii (TTF)**) względem schematu leczenia R-CVP. Obliczone przez autorów badania ryzyko względne wystąpienia niepowodzenia terapii w ciągu 3-letniego okresu w populacji docelowej wynosi HR = 0,63 (95% CI: 0,46; 0,87), co oznacza, że ryzyko wystąpienia niepowodzenia terapii w grupie leczonej immunochemioterapią o schemacie R-FM stanowi 63% tego ryzyka w grupie pacjentów leczonej immunochemioterapią o schemacie R-CVP. Wynik ten jest znamieny statystycznie na korzyść analizowanej interwencji. W przypadku oceny I-rzędowego punktu końcowego dla porównania R-FM vs R-CHOP, obliczone przez autorów analizy HR wynosi 1,05 (95% CI: 0,75; 1,48) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

W przypadku analizy punktów końcowych związanych z **odpowiedzią na leczenie** nie wykazano żadnych znamiennych statystycznie różnic zarówno dla porównania leczenia R-FM vs R-CHOP, jak i R-FM vs R-CVP. W przypadku **remisji/odpowiedzi całkowitej (CR)** wartość ilorazu szans dla R-FM vs R-CHOP wyniosła 0,96 (95% CI: 0,60; 1,55), a dla R-FM vs R-CVP: 1,25 (95% CI: 0,78; 1,98). W przypadku **odpowiedzi ogółem**, definiowanej jako suma remisji/odpowiedzi całkowitej (CR) oraz częściowej (PR), OR dla porównań R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP wynosiły odpowiednio: 0,82 (95% CI: 0,37; 1,80) i 1,41 (95% CI: 0,69; 2,85).

Mitoksantron w schemacie immunochemioterapii R-FM okazał się skuteczniejszy od schematu leczenia R-CVP w ocenie analizy przeżycia na podstawie punktu końcowego jakim jest **przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)**. Obliczone przez autorów badania HR dla porównania wymienionych schematów terapii wynosi 0,66 (95% CI: 0,47; 0,94) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść R-FM – ryzyko wystąpienia progresji choroby w tej grupie stanowi 66% ryzyka w grupie R-CVP. W przypadku porównania R-FM vs R-CHOP autorzy badania nie udostępnili odpowiednich danych, które umożliwiłyby autorom analizy obliczenie wartości HR dla rozważanego punktu końcowego.

Ocena bezpieczeństwa wskazała, że mitoksantron stosowany w schemacie R-FM wykazuje porównywalny profil bezpieczeństwa względem zarówno schematu leczenia R-CHOP, jak i R-CVP w zakresie takich punktów końcowych jak: utrata z leczenia ogółem, anemia 3 i 4 stopnia, kardiotoxyczność 3 i 4 stopnia oraz infekcje 3 i 4 stopnia. W badaniu nie podano informacji, aby którykolwiek ze zgonów był związany bezpośrednio z zastosowaną terapią zawierającą MTX.

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa na korzyść schematów leczenia R-CHOP oraz R-CVP dla analizowanych porównań otrzymano w przypadku: toksyczności hematologicznej – dla takich punktów

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

końcowych jak: neutropenia 3 i 4 stopnia oraz trombocytopenia 3 i 4 stopnia, oraz w przypadku występowania wtórnych nowotworów złośliwych.

W przypadku neutropenii 3 i 4 stopnia iloraz szans dla porównania R-FM vs R-CHOP wynosi 1,79 (95% CI: 1,15; 2,77) i wykazuje znamienność statystyczną na niekorzyść mitoksantronu zastosowanego w schemacie R-FM. Oszacowany dla tego porównania parametr NNH wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną obserwowanej różnicy dla ocenianego punktu końcowego. W przypadku porównania R-FM vs R-CVP OR wynosi 4,66 (95% CI: 2,94; 7,40), a więc szansa wystąpienia negatywnego punktu końcowego jest 4,66 raza wyższa u pacjentów poddanych leczeniu R-FM. Oszacowany parametr NNH w tym przypadku wskazuje na istotność kliniczną uzyskanego wyniku (NNH: 3 (95% CI: 3; 4)).

Obliczone dla trombocytopenii 3 i 4 stopnia ilorazy szans w przypadku porównań R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP wyniosły 2,85 (95% CI: 1; 8,11) oraz 30,85 (95% CI: 1,82; 521,61) i wykazały znamienność statystyczną (w przypadku porównania R-FM vs R-CHOP jest to granica znamienności statystycznej) na niekorzyść schematu R-FM – szansa wystąpienia negatywnego punktu końcowego, jakim jest trombocytopenia stopnia 3 i 4 w grupie pacjentów leczonych schematem immunochemioterapii R-FM jest 2,85 raza większa niż w grupie R-CHOP oraz 30,85 raza większa niż w grupie R-CVP. Oszacowany parametr NNH w przypadku porównania R-FM vs R-CHOP nie wykazuje istotności klinicznej obserwowanej różnicy w przypadku ocenianego punktu końcowego: 20 (95% CI: 10; 348). Z kolei w przypadku porównania R-FM vs R-CVP NNH wykazuje istotność kliniczną dla obserwowanej różnicy: 13 (95% CI: 9; 25).

W przypadku analizy punktu końcowego dotyczącego występowania u pacjentów wtórnych nowotworów złośliwych ilorazy szans w przypadku porównań: R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP wyniosły 2,85 (95% CI: 1; 8,11) oraz 3,63 (95% CI: 1,17; 11,28) i wykazały znamienność statystyczną (w przypadku porównania R-FM vs R-CHOP jest to granica znamienności statystycznej) na niekorzyść schematu R-FM. Szansa wystąpienia negatywnego punktu końcowego, jakim jest wystąpienie wtórnych nowotworów złośliwych w grupie pacjentów leczonych schematem immunochemioterapii z mitoksantronem (R-FM) jest 2,85 raza większa niż w grupie R-CHOP oraz 3,63 raza większa niż w grupie R-CVP. Oszacowane dla obu porównań parametry NNH nie wykazały istotności klinicznej obserwowanej różnicy.

W świetle przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że leczenie mitoksantronem w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z indolentnym chłoniakiem nieziarnicznym jest terapią o lepszej skuteczności względem schematu R-CVP w przypadku punktów końcowych: czas do niepowodzenia terapii (TTF) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Wyniki otrzymane w przypadku analizy odpowiedzi na leczenie nie wskazują na lepszą skuteczność żadnego z dwóch schematów.

W przypadku porównania schematów leczenia R-FM oraz R-CHOP, analiza wskazuje na lepszą skuteczność terapii R-CHOP w przypadku I-rzędowego punktu końcowego, jakim jest czas do wystąpienia niepowodzenia terapii. W przypadku punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie, wyniki nie wskazują, aby jeden ze schematów był bardziej skuteczny. Z kolei dla przeżycia wolnego od progresji choroby, analiza skuteczności pomiędzy schematami R-FM vs R-CHOP nie była możliwa ze względu na zbyt małą liczbę danych.

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Należy dodać, iż w ocenie punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, takich jak: neutropenia 3 i 4 stopnia, trombocytopenia 3 i 4 stopnia oraz obecność wtórnych nowotworów złośliwych, schematy R-CHOP oraz R-CVP wykazują lepszy profil bezpieczeństwa niż R-FM.

6.2. Wnioski z analizy porównawczej efektywności klinicznej: CNOP vs CHOP w populacji pacjentów z agresywnym NHL

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego uwzględniono badania z randomizacją, porównujące mitoksantron (w schemacie CNOP) z doksorubicyną (w schemacie CHOP) i przeprowadzone w populacji pacjentów z agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym (NHL).

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono łącznie pięć opublikowanych, randomizowanych prób klinicznych z grupami równoległymi (podtyp II A w klasyfikacji wytycznych AOTMiT): *Bezwoda 1995*, *Pavlovsky 1992*, *Brusamolino 1988*, *Osby 2003* oraz *Sonneveld 1995* spełniające kryteria PICOS włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego. Z uwagi, iż dwa ostatnie badania (*Osby 2003* i *Sonneveld 1995* obejmowały jedynie subpopulację pacjentów starszych (od 60 r.ż.) zostały one przedstawione w osobnej analizie porównawczej CNOP vs CHOP.

Populacja pacjentów z agresywnym NHL (pacjenci od 16 r.ż.)

W niniejszej części analizy uwzględniono 3 badania (*Bezwoda 1995*, *Pavlovsky 1992*, *Brusamolino 1988*). We wszystkich ww. próbach klinicznych efektywność kliniczną stosowania chemioterapii w schemacie CNOP (cyklofosfamid w dawce 750 mg/m², winkrystyna w dawce 1,4 mg/m², mitoksantron w dawce 10 mg/m² (12 mg/m² w *Brusamolino 1988*), wszystkie leki podawane dożylnie w 1 dniu oraz prednizon (prednizolon) w dawce 50 mg/m² doustnie w dniach 1 – 5), bezpośrednio porównywano z chemioterapią w schemacie CHOP (identyczny schemat, w którym zamiast mitoksantronu podawano dożylnie doksorubicynę w dawce 50 mg/m² w 1 dniu), oba schematy stosowane co 3 tygodnie (21 dni) lub co 3-4 tygodnie (*Brusamolino 1988*) w 6 – 8 cyklach, w populacji pacjentów (od 16 r. ż.) z agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym (o umiarkowanym i wysokim stopniu złośliwości).

Analizowane próby kliniczne *Bezwoda 1995* i *Pavlovsky 1992* są wieloośrodkowymi, randomizowanymi, poprawnie zaprojektowanymi próbami klinicznymi przeprowadzonymi w schemacie grup równoległych w długim okresie obserwacji (do 8 i do prawie 6 lat), które otrzymały po 3 pkt. w skali Jadad (na 5 możliwych do zdobycia), co świadczy o ich średniej wiarygodności wewnętrznej w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii z uwagi na brak zaślepienia eksperymentów.

Badanie *Brusamolino 1988* nie zostało ocenione w skali Jadad ze względu na brak dostępu do pełno tekstowego artykułu, a więc brak informacji z zakresu metodyki badania (dane w oparciu o przegląd systematyczny *Bjorkholm 2008*).

Wyniki badań *Bezwoda 1995* i *Pavlovsky 1992* były zawsze prezentowane oddzielnie, z uwagi na fakt, iż zawierały tę samą grupę pacjentów włączoną do badania *Pavlovsky 1992*. Natomiast w przypadku zbieżnych punktów końcowych ww. badań z punktami w badaniu *Brusamolino 1988* przeprowadzono osobne metaanalizy wyników badań *Bezwoda 1995* i *Brusamolino 1988* oraz oddzielnie dla prób *Pavlovsky 1992* i *Brusamolino 1988*.

Długość okresu leczenia (6 – 8 cykli powtarzanych w 21 – 28-dniowych interwałach) oraz liczebność badanych populacji pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

łącznie analizą dotyczącą pacjentów z agresywnym NHL (od 16 r.ż.) objęto 473 pacjentów z 483 pts zrandomizowanych do grup: 241 pts – do grupy leczonej schematem CNOP, oraz 242 pts do grupy poddanej chemioterapii w schemacie CHOP. Analiza była przeprowadzona zgodnie z regułą ITT dla badań *Pavlovsky 1992* i *Brusamolino 1988*, natomiast w badaniu *Bezwoda 1995* skuteczność analizowano dla populacji pacjentów, którzy nie naruszyli procedury randomizacji, a bezpieczeństwo dla populacji safety, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (nie zachowano reguły ITT).

Oceniane w zakresie skuteczności punkty końcowe obejmowały: odpowiedź na leczenie (całkowita remisja/odpowieź (CR), częściowa remisja/odpowieź (PR), brak odpowiedzi na leczenie (stabilizacja choroby oraz progresja choroby (PD)), analizę przeżycia (przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od choroby (DFS – czas trwania CR)) oraz czas do wystąpienia zdarzenia (całkowitej remisji (TTCR), progresji (TTP) oraz niepowodzenia terapii (TTF)).

W ocenie **całkowitej remisji/odpowiezi (CR)**: wyniki obu metaanaliz nie wykazały znamienności statystycznej (p od 0,052 do 0,088), a obliczone na ich podstawie ilorazy szans wyniosły 0,66 (95% CI: 0,43; 1,00) dla badań *Bezwoda 1995* i *Brusamolino 1988* oraz 0,53 (95% CI: 0,25; 1,10) dla badań *Pavlovsky 1992* i *Brusamolino 1988*. W ocenie **częściowej remisji/odpowiezi (PR)**, jak również w ocenie **braku odpowiedzi** również nie wykazano różnic znamiennych statystycznie dla porównania CNOP vs CHOP (OR = 1,52 (95% CI: 0,85; 2,73) i 1,69 (95% CI: 0,51; 5,62) dla PR oraz OR = 1,17 (95% CI: 0,56; 2,44) dla stabilizacji choroby, OR = 1,40 (95% CI: 0,78; 2,54) dla PD). Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, więc że leczenie mitoksantronem w schemacie CNOP w populacji pacjentów z agresywnym NHL jest terapią o porównywalnej skuteczności względem chemioterapii w schemacie CHOP w zakresie całkowitej, częściowej remisji/odpowiezi oraz braku odpowiedzi na leczenie.

Analiza **przeżycia całkowitego (OS)** wykazała brak różnic istotnych statystycznie dla porównania chemioterapii w schematach CNOP vs CHOP. Mediana OS (*Bezwoda 1995*) wyniosła 1801 dni dla grupy CNOP i 932 dni dla grupy CHOP (p=0,62). Obliczone HR wystąpienia zgonu dla porównania CNOP vs CHOP dla 5 i 4-letniego okresu obserwacji wyniosły odpowiednio 0,93 (95% CI: 0,68; 1,27) oraz 1,16 (95% CI: 0,62; 2,16) i nie wykazały znamienności statystycznej. Podobnie, porównywalną skuteczność CNOP vs CHOP uzyskano w analizie **przeżycia wolnego od choroby (DFS)**, dla którego mediana jest dłuższa w grupie analizowanego schematu CNOP i wynosi 1833 dni (*Bezwoda 1995*) oraz nie została osiągnięta w badaniu *Pavlovsky 1992* w porównaniu do grupy leczonej schematem CHOP (667 dni – 793 dni). Obliczony, hazard względny wystąpienia rzutu choroby lub zgonu wynosi 0,54 (95% CI: 0,24; 1,22) i nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,14) dla porównania chemioterapii w schemacie CNOP vs CHOP.

W ocenie **czasu do wystąpienia całkowitej remisji/odpowiezi (TTCR)** analizowanego w subpopulacji pacjentów z CR, choć mniejszy odsetek pacjentów (40%) leczonych CNOP miał całkowitą remisję w porównaniu do pacjentów w grupie CHOP (51%) u pacjentów w grupie CNOP odnotowano szybszą odpowiedź całkowitą (mediana = 77 dni) w porównaniu do pacjentów leczonych schematem CHOP (mediana = 104 dni). W ocenie **czasu do wystąpienia progresji (TTP)** oszacowane w badaniu *Bezwoda 1995* ryzyko względne wystąpienia progresji w grupie CNOP vs CHOP wyniosło 0,91 (95% CI: 0,69; 1,20) i nie wykazało znamienności statystycznej (p=0,49). Natomiast na podstawie analizy **czasu do wystąpienia niepowodzenia terapii/zdarzenia (TTF)** oszacowane HR wystąpienia niepowodzenia terapii w grupach CNOP vs CHOP wyniosło 0,94 (95% CI: 0,72; 1,22) w badaniu *Bezwoda 1995*. Brak znamienności statystycznej (p=0,64) widoczny był również w medianie TTF, która

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

dla grupy CNOP wyniosła 282 dni a dla grupy CHOP 285 dni. Obliczony na podstawie dostępnych danych HR wystąpienia braku odpowiedzi, progresji, rzutu lub zgonu z dowolnej przyczyny dla 4-letniego okresu obserwacji (Pavlovsky 1992) wynosi 0,95 (95% CI: 0,57; 1,59) i także jest nieistotne statystycznie.

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii mitoksantronem (schemat CNOP) analizowano takie punkty końcowe, jak: zgony, utrata pacjentów z badania/leczenia, toksyczność hematologiczna i kardiologiczna, zdarzenia niepożądane i poważne AEs ogółem oraz inne poważne (stopnia 3 i 4 wg WHO) AEs oraz AEs stopnia 1 i 2 wg. WHO. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o włączone eksperymenty wskazuje, że w grupie pacjentów poddanych leczeniu mitoksantronem (schemat CNOP) znaczaco rzadziej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w porównaniu z grupą CHOP (doksorubicyna) są: ≥ 1 poważne AEs (OR = 0,28 (95% CI: 0,18; 0,44)), spadek w frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) $>10\%$, łysienie stopnia 2 wg. WHO, a także poważne łysienie (stopnia 3 i 4 wg. WHO), poważne nudności/wymioty (stopnia 3 i 4 wg. WHO) oraz poważne zapalenie błony śluzowej (stopnia 3 i 4 wg. WHO). Spośród ww. AEs silny (*) lub bardzo silny (**) związek między interwencją a punktem końcowym odnotowano w przypadku: łysienia* oraz poważnego zapalenia błony śluzowej**. Natomiast istotnie częściej w grupie CNOP w porównaniu do CHOP występowały: leukopenia stopnia 3 wg. WHO (OR = 1,74 (95% CI: 1,12; 2,68)), neutropenia stopnia 4 wg. WHO (OR = 1,59 (95% CI: 1,01; 2,48)) oraz łysienie stopnia 1 i 2 wg. WHO ().

Oceniana interwencja (CNOP) wykazuje porównywalny profil bezpieczeństwa względem grupy CHOP w zakresie takich punktów końcowych, jak: zgony występujące w okresie 3 miesięcy od ostatniego cyklu chemioterapii, zgony związane z leczeniem lub chorobą, utrata pacjentów z badania/leczenia, leukopenia stopnia 4 wg WHO, neutropenia stopnia 3 wg WHO oraz małopłytkowość stopnia 3 i 4 wg WHO, toksyczność kardiologiczna ogółem oraz poszczególne związane z nią AEs (przedwczesny zgon i objawowa zastoinowa niewydolność serca, palpacja i migotanie przedsionków, nadciśnienia i hipotonia ortostatyczna), ≥ 1 AEs ogółem, oraz pozostałe poważne AEs (zapalenie jamy ustnej, infekcje, biegunka, toksyczność skórna, toksyczność neurologiczna i toksyczność ze strony nerek) i wszystkie poza łysieniem AEs stopnia 1 i 2 wg WHO.

W świetle przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że leczenie mitoksantronem w schemacie chemioterapeutycznym CNOP w analizowanej populacji pacjentów z agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym jest terapią o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie względem doksorubicyny stosowanej w schemacie CHOP. Warto dodać, iż w ocenie niektórych AEs zwłaszcza poważnych tj. łysienie, nudności/wymioty, zapalenie błony śluzowej, ≥ 1 poważnego AE oraz spadek LVEF $>10\%$, mitoksantron (CNOP) wykazuje lepszy profil bezpieczeństwa względem doksorubicyny (CHOP).

Populacja pacjentów starszych (od 60 r.ż.) z agresywnym NHL

W części analizy obejmującej populację pacjentów starszych (od 60 r.ż.) z NHL o dużym stopniu złośliwości uwzględniono dwa pierwotne badania z randomizacją przeprowadzone w schemacie grup równoległych (podtyp II A): *Osby 2003* i *Sonneveld 1995*, porównujące leczenie mitoksantronem (schemat CNOP) z doksorubicyną (schemat CHOP).

W obu wielośrodkowych eksperymentach efektywność kliniczną stosowania chemioterapii o schemacie CNOP podawanej przez 8 cykli co 3 tygodnie (*Osby 2003*) lub przez 6 – 8 cykli co 4

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

tygodnie (Sonneveld 1995) bezpośrednio porównywano z chemioterapią o schemacie CHOP podawaną identycznie, w populacji pacjentów starszych (od 60 r.ż.) z agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym.

Mediana okresu *follow-up* wyniosła 57 miesięcy (w zakresie od 18 do 91 miesięcy) w badaniu Osby 2003 oraz 14 miesięcy w badaniu Sonneveld 1995.

Obie analizowane próby kliniczne charakteryzuje średnia wiarygodność wewnętrzna oceniona w skali Jadad (3 punkty na 5 możliwych do zdobycia z uwagi na brak zaślepienia eksperymentów).

Z uwagi na brak zidentyfikowanej heterogeniczności klinicznej i metodologicznej, przeprowadzono metaanalizy wyników obu badań w ocenie zbieżnych punktów końcowych.

Długość okresu leczenia (6 – 8 cykli powtarzanych w 21 – 28-dniowych interwałach) oraz liczebność badanych populacji pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

łącznie analizą dotyczącą pacjentów starszych (od 60 r.ż.) z agresywnym NHL objęto 377 pacjentów zrandomizowanych do grup: 201 pts – do grupy leczonej schematem CNOP, oraz 176 pts do grupy poddanej chemioterapii w schemacie CHOP. W ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa w badaniu Osby 2003 nie zachowano reguły ITT (*intention-to-treat*) w niniejszej analizie (nie uwzględniono wyników dla 3 pts, a w analizie skuteczności analizowano jedynie pacjentów wcześniej niehospitalizowanych). Analiza skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie Sonneveld 1995 (za wyjątkiem oceny OS i DFS oraz zgonów i objawowej zastoinowej niewydolności serca), także była przeprowadzona na populacji niezgodnej z zasadą ITT.

Oceniane w zakresie skuteczności punkty końcowe obejmowały: odpowiedź na leczenie (całkowita remisja/odpowiedź (CR), częściowa remisja/odpowiedź (PR), brak odpowiedzi), analizę przeżycia (przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od choroby (DFS)) oraz czas do wystąpienia niepowodzenia terapii (TTF).

Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań, iloraz szans wystąpienia **całkowitej remisji/odpowiedzi (CR)** dla porównania CNOP vs CHOP wynosi 0,54 (95% CI: 0,35; 0,83) i jest istotny statystycznie ($p=0,005$) na korzyść grupy leczonej schematem CHOP. A zatem szansa wystąpienia CR w grupie CNOP stanowi 54% analogicznej szansy w grupie CHOP. Korzyść względna wystąpienia CR w grupie CNOP stanowi 73% analogicznej korzyści w grupie kontrolnej. Oszacowana wartość NNT wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną obserwowanej różnicy. Porównywalną skuteczność analizowanych terapii uzyskano w ocenie **częściowej remisji/odpowiedzi (PR)**, natomiast w ocenie **braku odpowiedzi** wykazano różnice znamienne statystycznie na korzyść grupy CHOP (OR = 2,91 (95% CI: 1,23; 6,88)). Ryzyko względne wystąpienia braku odpowiedzi wynosi 2,35 (95% CI: 1,16; 4,74) i jest znamienne statystycznie na korzyść grupy CHOP w porównaniu do CNOP. Oszacowana wartość parametru NNH [6 (95% CI: 4, 25)] wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną oszacowanej różnicy.

Analiza **przeżycia całkowitego (OS)** wykazała różnice istotne statystycznie na korzyść chemioterapii w schemacie CHOP. Mediana OS była istotnie dłuższa ($p=0,029$) w grupie leczonych schematem CHOP (26 miesięcy) w porównaniu do grupy leczonej schematem CNOP (12 miesięcy) na podstawie jednego badania (Sonneveld 1995). Porównywalną skuteczność CNOP vs CHOP uzyskano w analizie **przeżycia wolnego od choroby (DFS)**, dla którego mediany czasu przeżycia wolnego od choroby u pacjentów z odpowiedzią CR (58 pts) w grupach CNOP vs CHOP wyniosły odpowiednio 15 i 27 miesięcy ($p=0,43$). W badaniu Sonneveld 1995 obserwowano podobne odsetki chorych, u których wystąpił nawrót

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego
– analiza efektywności klinicznej

choroby lub zgon z dowolnej przyczyny tj. 87% vs 83% odpowiednio w grupach CNOP i CHOP. Obliczony hazard względny wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu w 3 letnim okresie obserwacji dla porównania CNOP vs CHOP wyniósł 1,32 (95% CI:0,93; 1,87) i był nieistotny statystycznie ($p=0,12$).

Na podstawie analizy **czasu do wystąpienia niepowodzenia terapii (TTF)** niemożliwe było obliczenie hazardu względnego wystąpienia niepowodzenia terapii dla 3 letniego okresu obserwacji. Autorzy podają jedynie, iż u 73% pts w grupie CNOP i nieco mniej – 62% pts w grupie CHOP w 3 letnim okresie obserwacji wystąpiło niepowodzenie terapii. Jednak autorzy badania podsumowują, iż wyniki TTF wskazują na przewagę CHOP nad CNOP w analizowanym okresie obserwacji.

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii mitoksantronem (schemat CNOP) analizowano takie punkty końcowe, jak: zgony, toksyczność hematologiczna i kardiologiczna, inne poważne (stopnia 3 i 4 wg WHO/CTC) AEs oraz intensywność dawki (RDI, NDI). Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o włączone eksperymenty wskazuje na lepszy profil bezpieczeństwa mitoksantronu (schemat CNOP) w porównaniu do doksorubicyny (CHOP) w ocenie: poważnego łysienia (stopnia 3 i 4 wg. WHO) ogółem (OR = 0,16 (95% CI: 0,09; 0,30)), poważnego łysienia (stopnia 3 i 4 wg CTC) w 3 cyklu (OR = 0,18 (95% CI: 0,08; 0,42)) i w 6 cyklu (OR = 0,38 (95% CI: 0,17; 0,86)) oraz poważnych nudności (3 i 4 stopnia wg. CTC) w 3 cyklu (OR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,72)). Spośród ww. poważnych AEs silny (*) lub bardzo silny (**) związek między interwencją a punktem końcowym odnotowano w przypadku: łysienia stopnia 3 i 4 wg CTC w 3 cyklu* oraz poważnych nudności** (stopnia 3 i 4 wg CTC) w 3 cyklu.

Oceniana interwencja (CNOP) wykazuje porównywalny profil bezpieczeństwa względem grupy CHOP w zakresie takich punktów końcowych, jak: zgony, toksyczność hematologiczna (poważna granulocytopenia i gorączka związana z granulocytopenią, nadir leukocytów i płytek krwi), toksyczność kardiologiczna (ogółem, zastoinowa niewydolność serca, spadek LVEF>15%), inne poważne AEs (toksyczność ze strony układu pokarmowego, nudności oceniane w 6 cyklu, pogorszenie sprawności, zapalenie błony śluzowej, ból mięśniowo-szkieletowy, gorączka i infekcje ogółem) oraz intensywność dawki (RDI, NDI).

W świetle przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że leczenie mitoksantronem w schemacie chemioterapeutycznym CNOP w analizowanej subpopulacji pacjentów starszych z agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym jest terapią o gorszej skuteczności w ocenie CR i OS i porównywalnej skuteczności w ocenie DFS i PR oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa względem doksorubicyny stosowanej w schemacie CHOP. Warto dodać, iż w ocenie takich poważnych AEs jak łysienie i nudności, mitoksantron (CNOP) wykazuje lepszy profil bezpieczeństwa względem doksorubicyny (CHOP).

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

7. OGRANICZENIA

7.1. Ograniczenia wyników

Zidentyfikowana próba kliniczna *Federico 2013* dotyczy populacji pacjentów wcześniej nieleczonych z chłoniakiem grudkowym (zaliczonym do chłoniaków nieziarniczych indolentnych). Natomiast odszukane systematycznie badania: *Bezwoda 1995*, *Pavlovsky 1992*, *Brusamolino 1988*, dotyczą populacji pacjentów wcześniej nieleczonych z agresywnym chłoniakiem nieziarniczym (pacjenci od 16 r.ż.), a próby *Osby 2003* i *Sonneveld 1995* – populacji pacjentów starszych (od 60 r.ż.) z agresywnym chłoniakiem nieziarniczym. Populacja docelowa jest więc zgodna z populacją występującą w ocenianych eksperymentach, przy czym populacja pacjentów starszych stanowi subpopulację (zawiera się w populacji docelowej).

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (substancja czynna mitoksantron), dla którego zostanie przygotowany raport HTA, lek ten miałby być finansowany w ramach wykazu refundowanych leków (obwieszczenie MZ): C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. W związku z procesem rozpatrywania wniosków o objęcie refundacją, populacja docelowa dla której uwzględniono wyniki w analizowanych badaniach jest zgodna z populacją określoną w oparciu o jedno z zarejestrowanych wskazań do stosowania leku Mitoxantron-Ebewe® (tj. leczenie chłoniaka nieziarniczego (typu non-Hodgkin)).

We wszystkich badaniach monitorowano intensywność dawek odpowiednich komponent stosowanych schematów chemioterapeutycznych.

We włączonych do analizy głównych badaniach wyniki analizowano dla maksymalnych okresów obserwacji wynoszących od 5 do 8 lat. Natomiast w analizie skuteczności przedstawiono wyniki dla 2, 3, 4 i 5 letnich okresów obserwacji.

Włączone do przeglądu badania zezwalały na zastosowanie leczenia towarzyszącego: czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów został użyty co najmniej raz podczas całej terapii u 46% pacjentów: u 30% pacjentów z grupy R-CVP, 52% pacjentów z grupy R-CHOP oraz 57% pacjentów z grupy R-FM (*Federico 2013*). W przypadku badania *Osby 2003* w razie podejrzenia lub wystąpienia infekcji dozwolone było stosowanie odpowiednich antybiotyków. W czasie trwania badania zakazane było stosowanie innych leków przeciwnowotworowych, przeprowadzanie transfuzji, a także profilaktyczne stosowanie antybiotyków i leków przeciwgrzybiczych.

Zastosowanie leków dodatkowych może prowadzić do przeszacowania/niedoszacowania wyników eksperymentu. Z uwagi na fakt, iż dodatkowe leczenie jest przyjmowane w obu porównywanych grupach terapeutycznych nie ma to wpływu na wiarygodność wyników.

Analizując przedstawione w niniejszej analizie wyniki włączonych badań (*Federico 2013*, *Bezwoda 1995*, *Pavlovsky 1992*, *Brusamolino 1988*, *Osby 2003* i *Sonneveld 1995*) należy mieć na uwadze następujące zastrzeżenia:

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego
– analiza efektywności klinicznej

- Reguła ITT nie była zachowana w badaniach: *Federico 2013* (analiza skuteczności obejmowała pacjentów losowo przypisanych do grup z wykluczeniem pacjentów, u których po procesie randomizacji stwierdzono niespełnione kryteria włączenia do eksperymentu oraz wycofanie zgody na udział w badaniu, natomiast z analizy bezpieczeństwa wykluczono dodatkowo pacjentów u których stwierdzono inne powody (4 dodatkowych pacjentów), *Bezwoda 1995* (skuteczność analizowano dla populacji pacjentów, którzy nie naruszyli procedury randomizacji, a bezpieczeństwo dla populacji *safety*, czyli u pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku), *Osby 2003* (nie uwzględniono wyników dla 3 pts, a w analizie skuteczności analizowano jedynie pacjentów wcześniej niehospitalizowanych), *Sonneveld 1995* (populacja niezgodna z zasadą ITT za wyjątkiem oceny OS i DFS oraz zgonów i objawowej zastoinowej niewydolności serca).

W przypadku oceny bezpieczeństwa, analiza ITT nie jest właściwym, pierwszorzędowym podejściem we wnioskowaniu statystycznym, a jest nim populacja obejmująca pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, z podziałem na grupy odpowiednio do leku, jaki pacjent rzeczywiście otrzymał (*Cochrane Handbook*).

- Wielkość próby *Brusamolino 1988* (15 vs 20 pts) stanowiła ograniczenie wyników w ocenie tych punktów końcowych dla których brak było danych z innych badań (mała moc statystyczna badania).
- Brak zaślepienia wszystkich analizowanych prób klinicznych stanowił ograniczenie niniejszej analizy, gdyż zwiększa ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z późniejszą oceną punktów końcowych (ang. *detection bias*). Jednak brak stosowania zaślepienia jest typowym podejściem stosowanym w badaniach klinicznych przeprowadzanych na pacjentach z nowotworami i jest uzasadniony ze względów etycznych.
- Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej *Brusamolino 1988* stanowił ograniczenie wyników zarówno części klinicznej jak i metodologicznej (opierano się na danych uwzględnionych w przeglądzie systematycznym *Bjorkholm 2008*); zatem nie można było przeprowadzić oceny wiarygodności badania *Brusamolino 1988* w skali Jadad.
- Brak danych odnośnie poziomu istotności klinicznej p w przypadku części punktów końcowych również stanowił ograniczenie analizy (ze względu na brak możliwości obliczenia wartości HR).

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej dla mitoksantronu (Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego [19]. Populacja docelowa określona we wniosku refundacyjnym jest zgodna z populacją pacjentów włączonych do analizy. Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania MTX w schematach chemioterapeutycznych był zgodny z założeniami analizy. Porównanie efektywności klinicznej ocenianej interwencji dokonano w oparciu o wybrane i umotywowane w analizie problemu decyzyjnego komparatory. Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji.

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

8. DYSKUSJA

8.1. Wyszukiwanie

W procesie systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby odnaleziono sześć randomizowanych, opublikowanych prób klinicznych z grupami równoległymi (podtyp II A) spełniających kryteria PICOS włączenia do przeglądu (Federico 2013, Bezwoda 1995, Pavlovsky 1992, Brusamolino 1988, Osby 2003 i Sonneveld 1995). W badaniu Federico 2013 bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną immunochemioterapii w schemacie R-FM (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron) w porównaniu z R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) oraz z R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) w leczeniu pierwszej linii pacjentów z chłoniakiem grudkowym (indolentny NHL). Natomiast w pozostałych badaniach bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną leczenia mitoksantronem (schemat CNOP) z doksorubicyną (schemat CHOP) u pacjentów wcześniej nieleczonych z agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym (Bezwoda 1995, Pavlovsky 1992 i Brusamolino 1988) oraz u pacjentów starszych (od 60 r.ż.) wcześniej nieleczonych z agresywnym NHL.

8.2. Wybór komparatorów

Zgodnie z opinią eksperta medycznego w polskiej praktyce klinicznej brak jest ujednoczonego podejścia w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych. Podstawę postępowania stanowią wytyczne ESMO i NCCN, pacjenci są również często włączani do badań klinicznych.

Zdaniem eksperta medycznego w chłoniakach indolentnych najczęściej stosuje się schematy **R-CVP** (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) oraz **R-CHOP** (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon). Oba schematy są także preferowane przez wytyczne praktyki klinicznej [10, 11, 6, 9]. Zgodnie z opinią eksperta medycznego w schemacie R-CHOP dawkowanie jest następujące: rytuksymab 375 mg/m² i.v. dzień 1, cyklofosfamid 750 mg/m² i.v. dzień 1, doksorubicyna 50 mg/m² i.v. dzień 1, winkrystyna 1,4 mg/m² i.v. dzień 1, prednizon 100 mg p.o. dni 1-5 (podobny sposób dawkowania został przedstawiony w publikacji Warzocha et al. [18], jednakże wg eksperta medycznego błędnie określono dawkowanie prednizonu na 100 mg/m² p.o.). W standardowym schemacie R-CVP w pierwszym dniu podaje się dożylnie rytuksymab 375 mg/m², cyklofosfamid 750 mg/m² i winkrystynę 1,4 mg/m², natomiast prednizon 40 mg/m² p.o. w dniach 1-5 [7, 12]. Wyżej wymienione schematy powinny być stosowane w odstępach 21-dniowych [7, 8, 12, 13], w liczbie od 4-8 cykli [10, 18]. Zdecydowano zatem o wyborze ww. schematów (R-CVP, R-CHOP) jako leczenia opcjonalnego w analizowanym wskazaniu (chłoniaki indolentne).

W chłoniakach agresywnych, za standard leczenia wg publikacji Warzocha et al. [18] oraz wytycznych postępowania klinicznego (m.in. PUO [17], NCCN [11], ESMO [15, 9]) uważa się immunochemioterapię R-CHOP. Schemat R-CHOP podaje się w w cyklu 21-28 dniowym [18]. Dawkowanie tego schematu wg eksperta medycznego jest następujące – rytuksymab 375 mg/m² i.v. dzień 1, cyklofosfamid 750 mg/m² i.v. dzień 1, doksorubicyna 50 mg/m² i.v. dzień 1, winkrystyna 1,4 mg/m² dzień 1, prednizon 100 mg p.o. dni 1-5. Ponieważ leczenie NHL w Polsce opiera się na wyżej wymienionych wytycznych (NCCN,

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego
– analiza efektywności klinicznej

ESMO), za aktualną praktykę kliniczną (schematy najczęściej stosowane) a zarazem komparator dla schematu R-CNOP można uznać schemat **R-CHOP**.

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 58. Podsumowanie wyboru komparatorów dla analizowanych interwencji.

Interwencja	Komparator	Uzasadnienie wyboru komparatora	
chłoniaki indolentne	R-FM¹ rytuksymab fludarabina mitoksantron cykl 21 dni, 4-8 cykli	R-CVP rytuksymab 375 mg/m ² i.v. dzień 1 cyklofosfamid 750 mg/m ² i.v. dzień 1 winkrystyna 1,4 mg/m ² i.v. dzień 1 prednizon 40 mg/m ² p.o. dni 1-5 ² cykl 21 dni, 4-8 cykli	➤ istniejąca praktyka ➤ opinia eksperta medycznego ➤ refundowany ➤ zgodny z polskimi i zagranicznymi wytycznymi leczenia
		R-CHOP rytuksymab 375 mg/m ² i.v. dzień 1 cyklofosfamid 750 mg/m ² i.v. dzień 1 doksorubicyna 50 mg/m ² i.v. dzień 1 winkrystyna 1,4 mg/m ² i.v. dzień 1 prednizon 100 mg p.o. dni 1-5 ² cykl 21 dni, 4-8 cykli	
chłoniaki agresywne	R-CNOP rytuksymab 375 mg/m ² i.v. dzień 1, cyklofosfamid 750 mg/m ² i.v. dzień 1, mitoksantron 10 mg/m ² i.v. dzień 1 winkrystyna 1,4 mg/m ² i.v. dzień 1 prednizon 50 mg/m ² p.o. dni 1-5 ² cykl 21-28 dni, 6-8 cykli	R-CHOP rytuksymab 375 mg/m ² i.v. dzień 1, cyklofosfamid 750 mg/m ² i.v. dzień 1, doksorubicyna 50 mg/m ² i.v. dzień 1, winkrystyna 1,4 mg/m ² dzień 1, prednizon 100 mg/m ² p.o. dzień 1-5 ² cykl 21-28 dni, 6-8 cykli	➤ istniejąca praktyka ➤ refundowany ➤ zgodny z polskimi i zagranicznymi wytycznymi leczenia

¹ Nie odnaleziono informacji dotyczących dawkowania schematu R-FM. ³W przypadku schematów zawierających prednizon należy zwrócić szczególną uwagę na dawkowanie – podanie prednizonu w dawce 100 mg p.o. jest równoważne podaniu 50 mg/m².

Powyższy wybór spełnia zalecenia wytycznych HTA (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi) [1] oraz wymagane kryteria formalno-prawne [16, 14].

8.3. Subpopulacje

Populację docelową stanowią pacjenci z chłoniakiem nieziarnicznym (NHL). Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym przedmiotowego produktu leczniczego [5].

Biorąc pod uwagę specyfikę badań klinicznych *Osby 2003* i *Sonneveld 1995*, które uwzględniają węższą od wnioskowanej populację pacjentów starszych z agresywnym NHL, autorzy raportu uznali za zasadne przeprowadzenie analizy statystycznej oraz przedstawienie wyników dla tych subpopulacji pacjentów oddzielnie.

8.4. Wiarygodność zewnętrzna

Zgodnie z założeniami analizy problemu decyzyjnego populację docelową stanowią pacjenci z chłoniakiem nieziarnicznym [19].

W przeglądzie uwzględniono próby kliniczne dotyczące chorych z chłoniakiem nieziarnicznym o przebiegu indolentnym (chłoniak grudkowy) oraz agresywnym. A zatem wybrana populacja jest

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

zgodna z populacją analizowaną w niniejszym przeglądzie w ramach oceny efektywności klinicznej mitoksantronu. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym [5].

Populacja pacjentów z indolentnym NHL

W badaniu *Federico 2013*, randomizowaną próbę kliniczną z grupami równoległymi (podtyp II A), 534 pacjentów losowo przydzielono do trzech ramion terapeutycznych: 178 do grupy leczonej schematem R-FM (fludarabina w dawce 25 mg/m² podawana dożylnie w dniach terapii 1-3 oraz mitoksantron w dawce 10 mg/m² i rytuksymab w dawce 375 mg/m², również podawane dożylnie w 1 dniu terapii), 178 do grupy R-CHOP (cyklofosfamid w dawce 750 mg/m², doksorubicyna w dawce 50 mg/m², winkrystyna w dawce 1,4 mg/m² (maksymalnie 2 mg) i rytuksymab w dawce 375 mg/m² podawane dożylnie w 1 dniu terapii oraz prednizon w dawce 100 mg/m² podawany doustnie w dniach 1-5) oraz 178 do grupy R-CVP (cyklofosfamid w dawce 750 mg/m², winkrystyna w dawce 1,4 mg/m² (maksymalnie 2 mg) i rytuksymab w dawce 375 mg/m², podawane dożylnie w 1 dniu terapii oraz prednizon w dawce 40 mg/m² podawany doustnie w dniach 1-5).

Kryteria włączenia do badania *Federico 2013* były bardzo precyzyjne. Do eksperymentu włączano pacjentów obu płci w wieku od 18 do 75 lat z histologiczną diagnozą chłoniaka grudkowego stopnia 1, 2 lub 3a (według klasyfikacji WHO) oraz o stopniu zaawansowania wg Ann Arbor: II - IV; ze stanem sprawności według skali sprawności ECOG (skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group) od 0 do 2 oraz aktywną postacią choroby zgodnie z wytycznymi Włoskiego Towarzystwa Hematologii (ang. *Italian Society of Hematology*).

Na podstawie charakterystyki osób włączonych do badania *Federico 2013* można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach: R-FM, R-CHOP i R-CVP były do siebie zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych. Populacja uwzględniona w badaniu obejmowała pacjentów z chłoniakiem grudkowym w II-IV stopniu zaawansowania według Ann Arbor. Populacja docelowa objęta wnioskiem refundacyjnym zawiera populację określoną w analizowanym badaniu. W każdej z trzech grup terapeutycznych podobne odsetki pacjentów znajdowały się w odpowiednich przedziałach wiekowych: w przedziale ≥ 60 lat w każdej z grup znajdowało się ok. 30% pacjentów. Również zakres wiekowy pacjentów był podobny w każdej z grup. We wszystkich trzech ramionach eksperymentalnych mężczyźni stanowili około 50% pacjentów. Odsetki pacjentów z poszczególnymi histotypami oraz należących do poszczególnych grup według oceny zgodnej z FLIPI nie różniły się znacząco pomiędzy grupami terapeutycznymi.

Ocenianą interwencją stosowano w badaniu *Federico 2013* w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL, z kolei okres obserwacji w analizowanym badaniu klinicznym uznano za wystarczający do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanych leków.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania. Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być klinicznie istotne efekty zdrowotne.

Jako główne punkty końcowe do oceny analizy efektywności klinicznej oceniono: odpowiedź na leczenie (całkowita remisja/odpowiedź (CR), odpowiedź ogółem), analizę przeżycia (przeżycie wolne od progresji choroby), czas do wystąpienia zdarzenia (czas do wystąpienia niepowodzenia terapii) oraz

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

szeroką ocenę bezpieczeństwa. Ocenione punkty końcowe wchodziły w skład punktów końcowych zidentyfikowanych na podstawie metodologicznych wytycznych EMA.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej dla mitoksantronu (Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu dorosłych pacjentów z indolentnym chłoniakiem niezairniczym (chłoniakiem grudkowym) jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego. Populacja docelowa określona we wniosku refundacyjnym jest zgodna z populacją pacjentów włączonych do analizy.

Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania MTX był zgodny z założeniami analizy. Porównanie efektywności klinicznej ocenianej interwencji dokonano w oparciu o wybrany i umotywowany w analizie problemu decyzyjnego komparator (R-CHOP oraz R-CVP). Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji. Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż uzyskane wyniki mają **duże** odniesienie do populacji generalnej.

Populacja pacjentów z agresywnym NHL (pacjenci od 16 r.ż.)

W przypadku analizy wykonanej dla populacji pacjentów z agresywnym NHL (o umiarkowanym i wysokim stopniu złośliwości, pacjenci od 16 r.ż.) uwzględniono 3 badania (*Bezwoda 1995, Pavlovsky 1992, Brusamolino 1988*). We wszystkich ww. próbach klinicznych efektywność kliniczną stosowania chemioterapii w schemacie CNOP (cyklofosfamid w dawce 750 mg/m², winkrystyna w dawce 1,4 mg/m², mitoksantron w dawce 10 mg/m² (12 mg/m² w *Brusamolino 1988*), wszystkie leki podawane dożylnie w 1 dniu oraz prednizon (prednizolon) w dawce 50 mg/m² doustnie w dniach 1 – 5), bezpośrednio porównywano z chemioterapią w schemacie CHOP (identyczny schemat, w którym zamiast mitoksantronu podawano dożylnie doksorubicynę w dawce 50 mg/m² w 1 dniu), oba schematy stosowane co 3 tygodnie (21 dni) lub co 3-4 tygodnie (*Brusamolino 1988*) w 6 – 8 cyklach.

Kryteria włączenia do badania *Brusamolino 1988* nie zostały opisane ze względu na brak dostępu do publikacji. W przypadku badania *Bezwoda 1995* kryteria włączenia do badania były bardzo precyzyjne. Do eksperymentu włączano pacjentów obu płci w wieku od 16 r.ż. z histologiczną diagnozą chłoniaka nieziarniczego o umiarkowanym lub dużym stopniu złośliwości wg. IWF oraz o stopniu zaawansowania wg Ann Arbor: II – IV, ze stanem sprawności wg. WHO ≤2 oraz z wynikami parametrów laboratoryjnych zgodnymi z określonymi wcześniej wymogami. Do badania *Pavlovsky 1992* włączano pacjentów obu płci w wieku od 15 r.ż. z histologiczną diagnozą chłoniaka grudkowego o umiarkowanym lub dużym stopniu złośliwości wg. IWF orazo stopniu zaawansowania wg. Ann Arbor: II (masa nowotworu >5 cm) lub III i IV), ze stanem sprawności wg. WHO ≤2 oraz z wynikami parametrów laboratoryjnych zgodnymi z określonymi wymogami.

W badaniach *Bezwoda 1995* i *Pavlovsky 1992* populacje wyjściowe w analizowanych grupach CNOP i CHOP były do siebie zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych.

Ocenianą interwencję stosowano w badaniach w dawce zgodnej z zalecaną [5], a długość okresu leczenia (6 – 8 cykli powtarzanych w 21 – 28-dniowych interwałach) oraz liczebność badanych populacji pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania. Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być klinicznie istotne efekty zdrowotne.

Jako główne punkty końcowe do oceny analizy efektywności klinicznej oceniono: odpowiedź na leczenie (całkowita remisja/odpowiedź (CR), częściowa remisja/odpowiedź (PR), brak odpowiedzi na leczenie (stabilizacja choroby oraz progresja choroby (PD)), analizę przeżycia (przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od choroby (DFS – czas trwania CR)) oraz czas do wystąpienia zdarzenia (całkowitej remisji (TTCR), progresji (TTP) oraz niepowodzenia terapii (TTF)). Ocenione punkty końcowe wchodziły w skład punktów końcowych zidentyfikowanych na podstawie metodologicznych wytycznych EMA.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej dla mitoksantronu (Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu dorosłych pacjentów (od 16 r.ż.) z agresywnym chłoniakiem nieziarniczym jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego. Populacja docelowa określona we wniosku refundacyjnym jest zgodna z populacją pacjentów włączonych do analizy.

Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania MTX był zgodny z założeniami analizy. Porównania efektywności klinicznej ocenianej interwencji dokonano w oparciu o wybrany i umotywowany w analizie problemu decyzyjnego komparator (CHOP). Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji. Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż uzyskane wyniki mają **duże** odniesienie do populacji generalnej.

Populacja pacjentów z agresywnym NHL (pacjenci od 60 r.ż.)

W przypadku analizy wykonanej dla populacji pacjentów z agresywnym NHL (o dużym stopniu złośliwości, (pacjenci od 60 r.ż.) uwzględniono dwa pierwotne badania z randomizacją przeprowadzone w schemacie grup równoległych (podtyp II A): *Osby 2003* i *Sonneveld 1995*, porównujące leczenie mitoksantronem (schemat CNOP) z doksorubicyną (schemat CHOP).

W obu wieloośrodkowych eksperymentach efektywność kliniczną stosowania chemioterapii o schemacie CNOP podawanej przez 8 cykli co 3 tygodnie (*Osby 2003*) lub przez 6 – 8 cykli co 4 tygodnie (*Sonneveld 1995*) bezpośrednio porównywano z chemioterapią o schemacie CHOP podawaną identycznie.

Kryteria włączenia do wieloośrodkowych badań *Osby 2003* i *Sonneveld 1995* były bardzo precyzyjnie określone (pacjenci w wieku powyżej 60 lat ze zdiagnozowanym chłoniakiem nieziarniczym o dużym stopniu złośliwości w II-IV fazie klinicznej i ze stanem sprawności WHO ≤ 3) oraz zbieżne w zakresie kryteriów demograficznych oraz klinicznych.

Analizowane próby kliniczne nie różniły się pomiędzy sobą sposobem podawania oraz dawkowaniem leków (poza niewielką różnicą w badaniu *Osby 2003* podawano łącznie 8 cykli w porównaniu do 6-8 cykli w drugim badaniu oraz w eksperymencie *Sonneveld 1995* cykl powtarzano co 28 dni natomiast w badaniu *Osby 2003* co 21 dni).

Mediana okresu *follow-up* wyniosła 57 miesięcy (w zakresie od 18 do 91 miesięcy) w badaniu *Osby 2003* oraz 14 miesięcy w badaniu *Sonneveld 1995*. Długość okresu leczenia (6 – 8 cykli powtarzanych w

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

21 – 28-dniowych interwałach) oraz liczebność badanych populacji pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badaniem postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania. Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być klinicznie istotne efekty zdrowotne.

Jako główne punkty końcowe do oceny analizy efektywności klinicznej oceniono: odpowiedź na leczenie (całkowita remisja/odpowiedź (CR), częściowa remisja/odpowiedź (PR), brak odpowiedzi), analizę przeżycia (przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od choroby (DFS)) oraz czas do wystąpienia niepowodzenia terapii (TTF). Wymienione punkty końcowe wchodzi w skład punktów końcowych zidentyfikowanych na podstawie metodologicznych wytycznych EMA.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej dla mitoksantronu (Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu dorosłych pacjentów (od 60 r.ż.) z agresywnym chłoniakiem nieziarniczym (o dużym stopniu złośliwości) jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego. Populacja docelowa określona we wniosku refundacyjnym jest zgodna z populacją pacjentów włączonych do analizy.

Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania MTX był zgodny z założeniami analizy. Porównania efektywności klinicznej ocenianej interwencji dokonano w oparciu o wybrany i umotywowany w analizie problemu decyzyjnego komparator (CHOP). Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji. Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż uzyskane wyniki mają **duże** odniesienie do populacji generalnej.

8.5. Wiarygodność wewnętrzną

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (klasyfikacja wg wytycznych AOTMiT) wszystkie włączone do analizy głównej badania kliniczne (*Federico 2013, Bezwoda 1995, Pavlovsky 1992, Brusamolino 1988, Osby 2003 oraz Sonneveld 1995*) zakwalifikowano jako badania o podtypie II A, co oznacza, że stanowiły poprawnie zaprojektowane kontrolne próby kliniczne z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach. W badaniach *Federico 2013, Bezwoda 1995, Pavlovsky 1992* oraz *Osby 2003* przedstawiono opis zastosowanej metody randomizacji. W przypadku badania *Brusamolino 1988* autorzy analizy nie mieli dostępu do pełnego tekstu i nie uzyskali informacji o zastosowanej metodzie randomizacji.

Publikacjom włączonym do analizy przyporządkowano odpowiednie współczynniki wiarygodności wykorzystując skalę Jadad (zgodnie z zasadami EBM).

Eksperymenty nie były zaślepienie - badania typu *open-label* są typowe w przypadku pacjentów leczonych na choroby nowotworowe). Mając powyższe na uwadze należy wnioskować, iż wszystkie włączone do przeglądu systematycznego badania cechuje średnia wiarygodność wewnętrzną.

Badania *Bezwoda 1995, Osby 2003* i *Federico 2013* zaprojektowano w metodyce *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższości MTX nad komparatorami w zakresie oceny skuteczności.

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

W badaniach Pavlovsky 1992 oraz Brusamolino 1988 podstawowym zbiorem danych była całkowita populacja pacjentów ITT, czyli populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.

Według podręcznika *Cochrane Handbook* możliwość spełnienia wszystkich kryteriów ITT pozostaje kwestią sporną, a jako minimum zaleca się, aby do przeglądu systematycznego ekstrahować co najmniej wyniki dla wszystkich dostępnych przypadków (ang. *available case analysis*). W niniejszej analizie postępowano zgodnie z tym zaleceniem. Dodatkowo należy mieć na uwadze, że w przypadku oceny bezpieczeństwa, analiza ITT nie jest właściwym, pierwszorzędowym podejściem we wnioskowaniu statystycznym, a jest nim populacja obejmująca pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, z podziałem na grupy odpowiednio do leku, jaki pacjent rzeczywiście otrzymał.

Podsumowując, siła dowodów dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych mających szczególne znaczenie dla pacjenta w oparciu o analizowane w przeglądzie badania kliniczne jest **umiarkowana**.

8.6. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

Zgodnie z wytycznymi HTA należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przegląd należy uznać za systematyczny, jeśli spełnia 4 spośród 5 poniższych kryteriów (Cook 1997):

- Sprecyzowane pytanie kliniczne;
- Pełna strategia wyszukiwania;
- Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych;
- *Critical appraisal* tj. krytyczna analiza włączonych badań;
- Prawidłowa jakościowa i/lub ilościowa synteza wyników włączonych do opracowania badań klinicznych.

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- Cochrane Library (bazy –*Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessment*);
- NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*);
- CRD (ang. *Center for Reviews and Dissemination*);
- AHRQ (ang. *Agency for Healthcare Research and Quality*),

jak również przeszukano bazy PubMed i EMBASE pod kątem identyfikacji tego rodzaju publikacji.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dnia 01.04.2015 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania (ang. „*present*”). Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale wskazano opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych. Zamieszczono również podstawową

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

charakterystykę odnalezionych prac i podsumowanie wyników dotyczących predefiniowanych porównań.

Wyszukiwanie wstępne doprowadziło do odnalezienia 1 przeglądu systematycznego, który został uwzględniony w niniejszym raporcie HTA. W przeglądach tych oceniano efektywność kliniczną schematu chemioterapii CNOP (mitoksantron) w porównaniu z chemioterapia CHOP w leczeniu chłoniaka nieziarniczego:

- Bjorkholm 2008 [4].

Autorzy raportu dokonali pełnej weryfikacji referencji wszystkich odnalezionych przeglądów systematycznych.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wszystkich odnalezionych w wyniku wyszukiwania przeglądów systematycznych z badaniami spełniającymi kryteria PICO przyjęte przez autorów niniejszego raportu.

Tabela 59.

Zestawienie pierwotnych badań klinicznych włączonych do zidentyfikowanych przeglądów systematycznych

Przeгляд systematyczny	Pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych					
	Badania pierwotne włączone do analizy głównej					Badania dotyczące MTX włączone do analizowanego przeglądu, które zostały wyłączone z analizy głównej (powód wykluczenia)
	Bezwoda 1995 [2]	Pavlovsky 1992 [3]	Brusamolino 1988 [4]	Osby 2003 [5]	Sonneveld 1995 [6]	
Bjorkholm 2008 [4]	x	x	x	x	x	Kimura 1986, Bessell 2003, Pangalis 2003 (inne dawkowanie), Chuang 1988 (brak danych dla istotnych punktów końcowych)

x publikacja zawarta w danym przeglądzie systematycznym; puste pole – brak danej publikacji w przeglądzie systematycznym;

W **analizie głównej** niniejszego raportu uwzględniono pierwotne, opublikowane badania kliniczne (RCT) dotyczące bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej mitoksantronu w schemacie chemioterapeutycznym CNOP z CHOP (doksorubicyna) w populacji pacjentów z chłoniakiem nieziarnicznym o dużym stopniu złośliwości (agresywnym), a zatem włączono takie opublikowane badania kliniczne (uwzględnione również w zidentyfikowanym przeglądzie systematycznym), jak: *Bezwoda 1995 [2], Pavlovsky 1992 [3], Brusamolino 1988 [4], Osby 2003 [5] i Sonneveld 1995 [6]*.

Poniżej znajduje się tabelaryczne zestawienie najważniejszych wyników zidentyfikowanego przeglądu systematycznego oceniającego efektywność kliniczną mitoksantronu (Mitoxantron-Ebewe®) stosowanego w terapii skojarzonej w schemacie CNOP we wnioskowanym wskazaniu w porównaniu do doksorubicyny w schemacie CHOP u pacjentów z agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym.

Załącznik 2: Mitaksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarnicznego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Bjorkholm 2008 [4]</p> <p>Źródło finansowania: The Swedish Cancer Society and The Stockholm County Council</p> <p>Podtyp badania: IA</p>	<p>Cel: Porównanie efektywności mitoksantronu (w schemacie chemioterapii CNOP) w porównaniu z doksorubicyną (w schemacie chemioterapii CHOP) w leczeniu pacjentów z agresywnymi chłoniakami niezaiarnicznymi. Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: od 1980 do daty ostatniego wyszukiwania (daty nie podano, jednak badanie zostało opublikowane w 2008 roku)</p>	<p>Populacja: pacjenci > 16 r.ż. z zaawansowanym (faza II-IV) chłoniakiem niezaiarnicznym o umiarkowanej i wysokiej złożoności.</p> <p>Interwencja: MTX vs PL lub MTX w połączeniu ze steroidami vs placebo + steroidy</p> <p>Punkty końcowe: I-rzędowe: remisja całkowita (CR); przeżycie całkowite (OS) II-rzędowe: bezpieczeństwo</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ badania: badania RCT; • przeszukiwane bazy: MEDLINE; CANCERLIT • słowa kluczowe: „doxorubicin”; „mitoxantrone”; „NHL” • kryteria wykluczenia: nieodpowiednia interwencja, abstrakty, nieodpowiednie dawkowanie, brak odpowiednich punktów końcowych <p>język: brak ograniczeń.</p>	<p>Badania kliniczne, które zostały zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego Bjorkholm 2008 dotyczyły porównania mitoksantronu (oceniana interwencja) z doksorubicyną, stosowanych w schematach chemioterapii, odpowiednio: CNOP i CHOP, w cyklach podawanych co 3-4 tygodnie. Łączna liczba cykli wynosiła 6-8. Dawki doksorubicyny wynosiły 50 mg/m², a mitoksantronu 10-12 mg/m². Badania dotyczyły populacji pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem niezaiarnicznym o umiarkowanej i wysokiej złożoności. Poniżej zostaną przedstawione wyniki i wnioski odnoszące się do efektywności klinicznej ocenianej interwencji względem wybranego komparatora.</p> <p>Wyniki: W ramach przeglądu systematycznego Bjorkholm 2008 przeprowadzono ilościową agregację wyników (metaanaliza) z badań: <i>Osby 2003, Sonneveld 1995, Bezwoda 1995, Povlovsky 1992 i Brusamalina 1988</i>.</p>
Wynik metaanalizy CNOP vs CHOP [OR (95% CI)]			
Punkt końcowy			p
Remisja całkowita (CR)*		0,55 (0,42; 0,72)	0,000005
Remisja całkowita (CR)^		0,50 (0,37; 0,68)	0,000005
Przeżycie całkowite (OS)*		0,80 (0,34; 1,86)	No data
Przeżycie całkowite (OS)^		0,61 (0,34; 1,09)	0,10
*włączone badanie <i>Bezwoda 1995</i> ; ^włączone badanie <i>Povlovsky 1992</i> ; pacjenci włączeni do badania <i>Povlovsky 1992</i> byli także włączeni do badania <i>Bezwoda 1995</i> ; dlatego analizy badań były przeprowadzane z włączeniem każdego z nich osobno.			
Wnioski: W przypadku punktu końcowego, jakim jest remisja całkowita, meta-analiza wyników wykazała istotną statystycznie korzyść kliniczną na rzecz doksorubicyny w schemacie chemioterapii CHOP zarówno w przypadku włączenia do analizy badania <i>Bezwoda 1995</i> jak i <i>Povlovsky 1992</i> . Szansa wystąpienia remisji całkowitej w grupie pacjentów leczonych mitoksantronem (schemat CNOP) stanowi odpowiednio 55% lub 50% tej szansy w grupie CHOP (odpowiednio przy włączeniu badania <i>Bezwoda 1995</i> i <i>Povlovsky 1992</i>). W przypadku przeżycia całkowitego, wyniki meta-analiz zarówno z włączeniem badania <i>Bezwoda 1995</i> jak i <i>Povlovsky 1992</i> wskazują na korzyść terapii doksorubicyną, jednak wyniki nie wykazują istotności statystycznej.			

Załącznik 2: Mitaksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarnicznego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			<p>Autorzy przeglądu wskazują na fakt, że niemożliwe było przeprowadzenie meta-analizy danych z badań dotyczących bezpieczeństwa, jednak przeprowadzili oni porównanie toksyczności obu schematów leczenia dla badań Osby 2003, Sonneveld 1995, Bezwoda 1995 oraz Brusamolino 1988. Zdarzeniem niepożądanym znacznie częściej występującym w grupie CHOP w przypadku wszystkich czterech badań włączonych do analizy bezpieczeństwa było łysienie. Problemy żołądkowo-jelitowe, w tym nudności i wymioty, były również częściej obserwowane w grupie leczonej dokсорubicyną w przypadku badań Osby 2003, Sonneveld 1995 oraz Bezwoda 1995. Ciężka neutropenia była zdarzeniem niepożądanym obserwowanym w podobnym stopniu w przypadku obu schematów chemioterapii w badaniach Osby 2003 i Sonneveld 1995; z kolei w przypadku badania Bezwoda 1995 występowała częściej u pacjentów leczonych mitoksantronem. Częstość infekcji i gorączki związanej z granulocytopenią nie różniły się znacząco pomiędzy grupami terapeutycznymi. W przypadku kardiologicznych zdarzeń niepożądanych nie zauważono różnic w przypadku badań Osby 2003, Sonneveld 1995 oraz Bezwoda 1995, natomiast w przypadku badania Brusamolino 1988 spadek frakcji wyrzutowej lewej komory serca o więcej niż 10% był obserwowany u 40% pacjentów leczonych CHOP oraz u 7% pacjentów leczonych CNOP. Autorzy badania zwracają uwagę na fakt, że w badaniu Bezwoda 1995 pomimo tego, że CR było wyższe w grupie CHOP, to pięcioletnie przeżycie było wyższe w przypadku pacjentów leczonych schematem chemioterapii CNOP. Podkreślają również, że pomimo wyraźnie większej skuteczności CHOP nad CNOP wynikającej z meta-analizy, należy wziąć pod uwagę małą liczbę badań dotyczących tego porównania, różnych okresów obserwacji w badaniach, a także podobnego, lecz nie identycznego rozkładu wieku pacjentów. Nie wiadomo, czy różnice w skuteczności CNOP</p> <p>i CHOP występują również w przypadku chłoniaków indolentnych.</p>

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

9. ZAŁĄCZNIKI

9.1. Ocena wiarygodności badań wg Jadad

Tabela 60. Opis skali Jadad

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	+1/0
MAX	5

Poniżej zestawiono oceny poszczególnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Tabela 61. Ocena wiarygodności badania Federico 2013

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	3

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego
 – analiza efektywności klinicznej

Tabela 62. Ocena wiarygodności badania *Bezwođa 1995*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	3

Tabela 63. Ocena wiarygodności badania *Pavlovsky 1992*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	3

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 64. Ocena wiarygodności badania Osby 2003

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	3

Tabela 65. Ocena wiarygodności badania Sonneveld 1995

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	3

Z uwagi na brak dostępu do pierwotnego źródła danych badania Brusamolino 1988 i opierając się jedynie o dane z przeglądu systematycznego Bjorkholm 2008 autorzy niniejszego raportu HTA nie ocenili wiarygodności tego włączonego do analizy eksperymentu.

10. PIŚMIENNICTWO

Publikacje włączone do analizy

1. Federico M, Luminari S, Dondi A, Tucci A, Vitolo U, Rigacci L, Di Raimondo F, Carella AM, Pulsoni A, Merli F, Arcaini L, Angrilli F, Stelitano C, Gaidano G, Dell'olio M, Marcheselli L, Franco V, Galimberti S, Sacchi S, Brugiatelli M. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol.* 2013;31(12):1506-13.
2. Bezwoda W, Rastogi RB, Erazo Valla A, Diaz-Maqueo JC, Pavlovsky S, Morioka H, Resegotti L, Rueckle H, Somoza N, Moreno-Nogueira JA, Bernasconi C, Ho A, Burns I, Lardinois J, van der Merwe A, Richards E and the Novantrone International Study Group. Long-term Results of a Multicentre Randomised, Comparative Phase III Trial of CHOP Versus CNOP Regiments in Patients With Intermediate- and High-grade Non-Hodgkin's Lymphomas. *European Journal of Cancer* 1995; 31A(6): 903-911.
3. Pavlovsky S, Santarelli MT, Erazo A, Diaz-Maqueo JC, Somoza N, Lluesma Gonalons M, Cervantes G, Garcia Vela EL, Corrado C, Magnasco H, Milone G. Results of a randomized study of previously-untreated intermediate and high grade lymphoma using CHOP versus CNOP. *Annals of Oncology* 1992; 3: 205-209.
4. Brusamolino E, Bertini M, Guidi S, Vitolo U, Inverardi D, Merante S, Colombo A, Resegotti L, Bernasconi C, Ferrini PR, et al. CHOP versus CNOP (N = mitoxantrone) in non-Hodgkin's lymphoma: an interim report comparing efficacy and toxicity. *Haematologica.* 1988;73(3):217-22 - ze względu na brak dostępu uwzględniono dostępne dane z przeglądu systematycznego: Bjorkholm M, Andersson T, Ahlbom A, Osby E: CNOP (mitoxantrone) chemotherapy is inferior to CHOP (doxorubicin) in the treatment of patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma (meta-analysis). *European Journal of Haematology* 2008, 80: 477-482
5. Osby E, Hagberg H, Kvaloy S, Teerenhovi L, Anderson H, Cavallin-Stahl E, Holte H, Myhre J, Pertovaara H, Bjorkholm M, for the Nordic Lymphoma Group (NLG). CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim treatment: results of a Nordic Lymphoma Group randomized trial. *Blood* 2003; 101 (10): 3840-3848.
6. Sonneveld P, de Ridder M, van der Lelie H, Nieuwenhuis K, Schouten H, Mulder A, van Reijswoud I, Hop W, Lowenberg B. Comparison of Doxorubicin and Mitoxantrone in the Treatment of Elderly Patients With Advanced Diffuse Non-Hodgkin's Lymphoma Using CHOP Versus CNOP Chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995; 13(10): 2530-2539.
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mabthera®

Dyskusja i ograniczenia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
4. Bjorkholm M, Andersson T, Ahlbom A, Osby E: CNOP (mitoxantrone) chemotherapy is inferior to CHOP (doxorubicin) in the treatment of patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma (meta-analysis). *European Journal of Haematology* 2008, 80: 477-482.

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej

5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mitoxantron-Ebewe®
6. Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R et al. ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii76-82.
7. Follicular lymphoma (non-Hodgkin Lymphoma) treatment protocols, <http://emedicine.medscape.com/article/2005999-overview> (dostęp 19.05.2015).
8. Follicular Lymphoma. Union for International Cancer Control. Review of Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines, 2014 http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/FollicularLymphoma.pdf (dostęp 19.05.2015).
9. Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, Montoto S, Walewski J, Pfreundschuh M, Federico M, Hoskin P, McNamara C, Caligaris-Cappio F, Stilgenbauer S, Marcus R, Trneny M, Dreger P, Montserrat E, Dreyling M; Panel Members of the 1st ESMO Consensus Conference on Malignant Lymphoma. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol.* 2013 Mar;24(3):561-76.
10. Lech-Marańda E. Chłoniak grudkowy. W: Krzakowski M (red), Warzocha K (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_chloniak_grudkowy.pdf (dostęp 9.04.2015).
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Hodgkin's lymphomas. Version 2.2015 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf (dostęp 13.04.2015).
12. Protokół badania klinicznego R-CVP/R-CHOP, http://www.sarcoma.pl/pliki/Badania_kliniczne/ProtokolPLRG4wersja36aktualna220408.pdf (dostęp 19.05.2015).
13. Instytut Hematologii i Transfuzjologii. R-CVP, http://www.ihit.waw.pl/r-cvp_terapia_skojarzona.html (dostęp 19.05.2015).
14. 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
15. Tilly H, Vitolo U, Walewski J, da Silva MG, Shpilberg O, André M, Pfreundschuh M, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii78-82.
16. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
17. Warzocha K. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B. W: Krzakowski M (red), Warzocha K (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_chloniaki_rozlan_eB.pdf (dostęp 9.04.2015).
18. Warzocha K, Lech-Marańda E. Diagnostyka i leczenie chłoniaków nieziarnicznych. *Postępy nauk medycznych* 2011;7:567-576.

*Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego
– analiza efektywności klinicznej*

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego
 – analiza efektywności klinicznej

SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka badania włączonego do analizy: <i>Federico 2013</i>	14
Tabela 2. Przepływ pacjentów w badaniu <i>Federico 2013</i>	16
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania <i>Federico 2013</i>	16
Tabela 4. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanego badania <i>Federico 2013</i>	17
Tabela 5. Charakterystyka interwencji w badaniach <i>Federico 2013</i>	18
Tabela 6. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; CNOP vs CHOP (<i>Federico 2013</i>).....	20
Tabela 7. Liczby i odsetki pacjentów oraz ilorazy szans wystąpienia całkowitej remisji/odpowiedzi (CR); R-FM vs R-CHOP; R-FM vs R-CVP (<i>Federico 2013</i>).....	21
Tabela 8. Liczby i odsetki pacjentów oraz ilorazy szans wystąpienia odpowiedzi ogółem; R-FM vs R-CHOP; R-FM vs R-CVP (<i>Federico 2013</i>)	21
Tabela 9. Odsetki pacjentów, u których doszło do progresji choroby w ciągu 3 lat z obliczonym hazardem względnym (HR); R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP (<i>Federico 2013</i>).....	22
Tabela 10. Odsetki pacjentów, u których w okresie 3 lat zaobserwowano niepowodzenie terapii wraz z obliczonym hazardem względnym (HR) niepowodzenia terapii; R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP (<i>Federico 2013</i>).....	23
Tabela 11. Liczby i odsetki pacjentów utraconych z leczenia z obliczonym ilorazem szans (OR); R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP (<i>Federico 2013</i>)	24
Tabela 12. Liczby, odsetki i ilorazy szans wystąpienia anemii 3 i 4 stopnia; R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP (<i>Federico 2013</i>).....	25
Tabela 13. Liczby, odsetki i ilorazy szans wystąpienia neutropenii 3 i 4 stopnia; R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP (<i>Federico 2013</i>)	25
Tabela 14. Liczby, odsetki i ilorazy szans wystąpienia trombocytopenii 3 i 4 stopnia; R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP (<i>Federico 2013</i>)	26
Tabela 15. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia kardi toksyczności stopnia 3 i 4; R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP (<i>Federico 2013</i>).....	26
Tabela 16. Liczby, odsetki i ilorazy szans wystąpienia infekcji 3 i 4 stopnia; R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP (<i>Federico 2013</i>).....	27
Tabela 17. Liczby, odsetki i ilorazy szans wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych; R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP (<i>Federico 2013</i>).....	27
Tabela 18. Charakterystyka badań włączonych do analizy: <i>Bezwoda 1995, Pavlovsky 1992 i Brusamolino 1988</i>	31
Tabela 19. Przepływ pacjentów w badaniach <i>Bezwoda 1995, Pavlovsky 1992 i Brusamolino 1988</i>	34
Tabela 20. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań <i>Bezwoda 1995 i Pavlovsky 1992</i>	36
Tabela 21. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanych badań <i>Bezwoda 1995 i Pavlovsky 1992</i>	37
Tabela 22. Charakterystyka interwencji w badaniach <i>Bezwoda 1995, Pavlovsky 1992 i Brusamolino 1988</i>	39
Tabela 23. Podsumowanie dawek dla 315 pts w badaniu <i>Bezwoda 1995</i>	41
Tabela 24. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; CNOP vs CHOP (<i>Bezwoda 1995, Pavlovsky 1992, Brusamolino 1988</i>)	44

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego
– analiza efektywności klinicznej

Tabela 25. Liczby i odsetki pacjentów oraz ilorazy szans wystąpienia całkowitej remisji (CR); CNOP vs CHOP (Bezwoda 1995, Pavlovsky 1992, Brusamolino 1988).....	47
Tabela 26. Liczby i odsetki pacjentów oraz ilorazy szans wystąpienia częściowej remisji/odpowiedzi (PR) oraz braku odpowiedzi (stabilizacja choroby i progresja choroby (PD)); CNOP vs CHOP (Bezwoda 1995, Pavlovsky 1992)	49
Tabela 27. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli oraz, u których wystąpił zgon wraz z obliczonym hazardem względnym HR dla wystąpienia zgonu oraz mediana czasu przeżycia (OS); CNOP vs CHOP (Bezwoda 1995, Pavlovsky 1992, Brusamolino 1988).....	51
Tabela 28. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił rzut choroby lub zgon wraz z obliczonym hazardem względnym HR dla tego zdarzenia oraz mediana przeżycia wolnego od choroby (DFS); CNOP vs CHOP (Bezwoda 1995, Pavlovsky 1992).....	52
Tabela 29. Czas do wystąpienia CR (TTCR); CNOP vs CHOP (Bezwoda 1995)	52
Tabela 30. Czas do wystąpienia progresji (TTP); CNOP vs CHOP (Bezwoda 1995).....	53
Tabela 31. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie wraz z obliczonym hazardem względnym HR dla niepowodzenia terapii oraz mediany TTF; CNOP vs CHOP (Bezwoda 1995, Pavlovsky 1992).....	53
Tabela 32. Liczby i odsetki pacjentów oraz ilorazy szans wystąpienia zgonu w okresie 90 dni od ostatniego cyklu leczenia; CNOP vs CHOP (Bezwoda 1995)	55
Tabela 33. Liczby i odsetki pacjentów oraz ilorazy szans wystąpienia zgonu związanego z leczeniem lub chorobą; CNOP vs CHOP (Pavlovsky 1992).....	55
Tabela 34. Liczby i odsetki pacjentów oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania badania/leczenia; CNOP vs CHOP (Bezwoda 1995)	55
Tabela 35. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia toksyczności hematologicznej; CNOP vs CHOP (Bezwoda 1995).....	56
Tabela 36. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia toksyczności kardiologicznej; CNOP vs CHOP (Bezwoda 1995, Pavlovsky 1992, Brusamolino 1988)	57
Tabela 37. Liczby, odsetki pacjentów oraz ilorazy szans wystąpienia ≥ 1 AEs i ≥ 1 poważnego AEs ogółem; CNOP vs CHOP (Bezwoda 1995).....	60
Tabela 38. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia innych poważnych AEs (stopnia 3 i 4 wg WHO); CNOP vs CHOP (Bezwoda 1995, Pavlovsky 1992)	60
Tabela 39. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia innych AEs (stopnia 1 i 2 wg WHO); CNOP vs CHOP (Pavlovsky 1992).....	62
Tabela 40. Charakterystyka badań włączonych do analizy: Osby 2003 i Sonneveld 1995.....	65
Tabela 41. Przepływ pacjentów w badaniach Osby 2003 i Sonneveld 1995	67
Tabela 42. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań Osby 2003 i Sonneveld 1995	68
Tabela 43. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanych badań Osby 2003 i Sonneveld 1995.....	68
Tabela 44. Charakterystyka interwencji w badaniach Bezwoda 1995 i Pavlovsky 1992.....	70
Tabela 45. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; CNOP vs CHOP (Osby 2003 i Sonneveld 1995).....	72
Tabela 46. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia remisji całkowitej; CNOP vs CHOP (Osby 2003, Sonneveld 1995).....	73
Tabela 47. Liczby i odsetki pacjentów oraz ilorazy szans wystąpienia częściowej remisji/odpowiedzi (PR) lub braku odpowiedzi; CNOP vs CHOP (Sonneveld 1995)	75

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego
– analiza efektywności klinicznej

Tabela 48. Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli oraz , u których wystąpił zgon wraz z obliczonym HR wystąpienia zgonu oraz mediana czasu przeżycia (OS); CNOP vs CHOP (Osby 2003, Sonneveld 1995).....	76
Tabela 49. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby lub zgon wraz z obliczonym hazardem względnym HR dla tego zdarzenia oraz mediana przeżycia wolnego of choroby (DFS); CNOP vs CHOP (Sonneveld 1995).....	77
Tabela 50. Liczby i odsetki pacjentów, u których w 3 letnim okresie obserwacji nie wystąpiło niepowodzenie terapii; CNOP vs CHOP (Osby 2003).....	77
Tabela 51. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zgonu; CNOP vs CHOP (Osby 2003, Sonneveld 1995).....	78
Tabela 52. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia toksyczności hematologicznej; CNOP vs CHOP (Osby 2003).....	79
Tabela 53. Mediany nadirów leukocytów i płytek krwi w 1, 3 i 6 cyklu chemioterapii; CNOP vs CHOP (Sonneveld 1995).....	79
Tabela 54. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia toksyczności kardiologicznej; CNOP vs CHOP (Bezwoda 1995, Pavlovsky 1992).....	80
Tabela 55. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia innych poważnych AEs (stopnia 3 i 4 wg WHO); CNOP vs CHOP (Osby 2003, Sonneveld 1995).....	81
Tabela 56. Średnia RDI zależna od cyklu oraz kumulacyjna wraz z obliczona różnicą średnich końcowych; CNOP vs CHOP (Osby 2003).....	83
Tabela 57. Średnia NDI zależna od cyklu oraz kumulacyjna wraz z obliczona różnicą średnich końcowych; CNOP vs CHOP (Sonneveld 1995).....	84
Tabela 58. Podsumowanie wyboru komparatorów dla analizowanych interwencji.....	97
Tabela 59. Zestawienie pierwotnych badań klinicznych włączonych do zidentyfikowanych przeglądów systematycznych.....	103
Tabela 60. Opis skali <i>Jadad</i>	106
Tabela 61. Ocena wiarygodności badania <i>Federico 2013</i>	106
Tabela 62. Ocena wiarygodności badania <i>Bezwoda 1995</i>	107
Tabela 63. Ocena wiarygodności badania <i>Pavlovsky 1992</i>	107
Tabela 64. Ocena wiarygodności badania <i>Osby 2003</i>	108
Tabela 65. Ocena wiarygodności badania <i>Sonneveld 1995</i>	108

Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego
 – analiza efektywności klinicznej

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła redukcja LVEF >10% dla porównania CNOP vs CHOP (Bezwoła 1995, Brusamolino 1988).....	59
Wykres 2. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła całkowita remisja/odpowiedź (CR); Osby 2003, Sonneveld 1995.....	74