

## Załącznik 3

# Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron Ebewe<sup>®</sup>) w leczeniu ostrej białaczki nielimfocytowej – analiza efektywności klinicznej

**Institut Arcana**

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

Kraków, maj 2015



Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

## SPIS TREŚCI

<b>Spis Treści .....</b>	<b>2</b>
<b>Indeks skrótów.....</b>	<b>4</b>
<b>1. Streszczenie.....</b>	<b>6</b>
<b>2. Analiza porównawcza efektywności klinicznej mitoksantronu podawanego w skojarzeniu z cytarabiną vs cytarabina w leczeniu konsolidującym ostrej białaczki szpikowej.....</b>	<b>10</b>
2.1. Wyniki wyszukiwania publikacji .....	10
2.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów .....	12
2.3. Charakterystyka interwencji.....	14
2.4. Skuteczność kliniczna.....	14
2.4.1. <i>Analiza przeżycia</i> .....	15
2.4.1.1. Przeżycie całkowite (OS).....	15
2.4.1.2. Przeżycie wolne od choroby (DFS).....	16
2.5. Bezpieczeństwo .....	16
2.5.1. <i>Zgony</i> .....	16
2.5.2. <i>Utrata z leczenia/badania z powodu toksyczności</i> .....	17
<b>3. Analiza porównawcza efektywności klinicznej mitoksantronu z daunorubicyną stosowanych w skojarzeniu z cytarabiną w leczeniu indukującym ostrej białaczki szpikowej .....</b>	<b>18</b>
3.1. Wyniki wyszukiwania publikacji .....	18
3.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów .....	20
3.3. Charakterystyka interwencji.....	22
3.4. Skuteczność kliniczna.....	22
3.4.1. <i>Odpowiedź na leczenie</i> .....	23
3.4.1.1. Całkowita remisja/odpowiedź (CR).....	23
3.4.1.2. Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) .....	24
3.4.1.3. Oporność na leczenie (ang. <i>resistance</i> ).....	24
3.4.2. <i>Analiza przeżycia</i> .....	25
3.4.2.1. Przeżycie całkowite (OS).....	25
3.4.2.2. Przeżycie wolne od choroby (DFS).....	26
3.5. Bezpieczeństwo .....	26
3.5.1. <i>Zgony</i> .....	27
3.5.2. <i>Zdarzenia niepożądane</i> .....	27
3.5.3. <i>Poważne infekcje</i> .....	27
3.5.4. <i>Czas trwania aplazji</i> .....	28
3.5.5. <i>Czas trwania gorączki</i> .....	28
3.5.6. <i>Czas pobytu w szpitalu</i> .....	29
<b>4. Wnioski .....</b>	<b>30</b>
<b>5. Ograniczenia .....</b>	<b>33</b>

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej  
 – analiza efektywności klinicznej

<b>6. Dyskusja</b> .....	<b>35</b>
6.1. Wyszukiwanie.....	35
6.2. Wybór komparatora .....	35
6.3. Wiarygodność zewnętrzna.....	36
6.4. Wiarygodność wewnętrzna .....	38
6.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami.....	39
6.6. Ocena wiarygodności badań wg Jadad .....	43
<b>7. Piśmiennictwo</b> .....	<b>45</b>
<b>Spis tabel</b> .....	<b>46</b>

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AE</b>	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>APD</b>	Analiza problemu decyzyjnego
<b>AML</b>	ostra białaczka szpikowa (nieлимfocytowa); (ang. <i>acute myeloid leukemia</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>Ara-C</b>	cytarabina
<b>bd</b>	brak danych
<b>CNS</b>	ośrodkowy układ nerwowy (ang. <i>central nervous system</i> )
<b>CR</b>	odpowiedź/emisja całkowita (ang. <i>complete response/remission</i> )
<b>DA</b>	daunorubicyna, mitoksantron
<b>DFS</b>	przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease free survival</i> )
<b>ECG</b>	elektrokardiografia
<b>FAB</b>	Francusko-amerykańsko-brytyjska klasyfikacja ostrych białaczek (ang. <i>French-American-British</i> )
<b>g</b>	gram
<b>GRADE</b>	Skala oceny siły dowodów (ang. <i>Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation Working Group</i> )
<b>HAM</b>	mitoksantron, wysokie dawki cytarabiny
<b>HiDAC</b>	wysokie dawki cytarabiny
<b>HR</b>	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>i.v.</b>	podanie dożylnie
<b>ITT</b>	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i> )
<b>LVEF</b>	frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i> )
<b>m</b>	metr
<b>MA</b>	mitoksantron, cytarabina
<b>mg</b>	miligram
<b>MDS</b>	zespół mielodysplastyczny (ang. <i>myelodysplastic syndrome</i> )
<b>msc</b>	miesiące
<b>MUGA</b>	wielobramkowa angiografia izotopowa (ang. <i>multigated radionuclide angiography</i> )
<b>N</b>	mitoksantron
<b>NS</b>	wynik nieistotny statystycznie
<b>NNH</b>	(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.
<b>NNT</b>	(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.

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej  
 – analiza efektywności klinicznej

<b>N</b>	liczebność populacji
<b>n</b>	liczba pacjentów ze zdarzeniem
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>PD</b>	progresja choroby (ang. <i>disease progression</i> )
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i> )
<b>pts</b>	pacjentów/pacjenteł
<b>RCT</b>	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
<b>SGOT</b>	aminotransferaza asparaginowa
<b>SGPT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>SWOG</b>	<i>Southwestern Oncology Group</i>
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>vs</b>	versus

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

## 1. STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest przedstawienie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa mitoksantronu (Mitoxantron-Ebewe®) podawanego w schemacie HAM (mitoksantron/wysokie dawki cytarabiny) w konsolidującym leczeniu pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie postacią ostrej białaczki nieлимfocytowej (szpikowej) w porównaniu z HiDAC (wysokie dawki cytarabiny). Celem analizy jest ponadto przedstawienie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa schematu MA (mitoksantron/cytarabina) w leczeniu indukującym w populacji pacjentów powyżej 60 roku życia z ostrą białaczką nieлимfocytową (szpikową) w porównaniu z DA (daunorubicyna/cytarabina).

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*.

### Wynik wyszukiwania doniesień naukowych

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych zidentyfikowano 2 pierwotne badania kliniczne z randomizacją: *SWOG-8326* oraz *Löwenberg 1998*, spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu. Celem analizowanych prób klinicznych była ocena efektywności klinicznej mitoksantronu (Mitoxantron-Ebewe®) we wnioskowanym wskazaniu. Włączone eksperymenty umożliwiły przeprowadzenie bezpośrednich porównań: 1) HAM vs HiDAC (*SWOG-8326*); 2) MA vs DA (*Löwenberg 1998*).

### Analiza efektywności klinicznej: mitoksantron podawany w skojarzeniu z cytarabiną vs cytarabina

W badaniu klinicznym *SWOG-8326* oceniano efektywność kliniczną schematu HAM w populacji pacjentów w wieku 14-76 lat z nawrotową lub oporną na leczenie postacią ostrej białaczki szpikowej. W obserwacji klinicznej *SWOG-8326* w leczeniu konsolidującym wzięło udział 48 pacjentów, z czego 24 przypisano do grupy ocenianej interwencji tj. stosującej schemat HAM oraz 24 pacjentów do grupy stosującej HiDAC. W powyższym badaniu w leczeniu konsolidującym chorzy z grupy HAM otrzymywali mitoksantron w dawce 10 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu oraz cytarabinę w dawce 3 g/m<sup>2</sup>, co 12 godz., w dniach 1-3. Natomiast pacjenci z grupy HiDAC przyjmowali cytarabinę w w dawce 3 g/m<sup>2</sup>, co 12 godz., w dniach 1-3.

W świetle przeprowadzonej analizy wykazano, że zastosowanie mitoksantronu podawanego w skojarzeniu z wysokimi dawkami cytarabiny (HAM) w konsolidującym leczeniu pacjentów w wieku 14-76 lat z nawrotową lub oporną na leczenie postacią ostrej białaczki szpikowej jest terapią o porównywaną skuteczności względem wysokich dawek cytarabiny (HiDAC). Mediana przeżycia całkowitego była taka sama w obu analizowanych grupach pacjentów i wynosiła 11 miesięcy. Natomiast stosowanie schematu HAM związane było z osiągnięciem dłuższego przeżycia wolnego od

*Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej*

choroby. Mediana przeżycia wolnego od choroby pacjentów leczonych HAM wyniosła 11 miesięcy (95% CI: 2; 12), natomiast pacjentów otrzymujących HiDAC – 8 miesięcy (95% CI: 4; 10). Różnica pomiędzy analizowanymi grupami nie osiągnęła jednak znamienności statystycznej ( $p = 0,60$ ).

Profil bezpieczeństwa ocenianych technologii jest zbliżony. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia zgonów po zastosowaniu leczenia konsolidującego. Natomiast w przypadku utraty pacjentów z badania z powodu toksyczności wykazano, iż terapia HAM zwiększa szansę wystąpienia analizowanego punktu końcowego w porównaniu z podaniem HiDAC. Obliczony iloraz szans utraty pacjentów z badania z powodu toksyczności wynosi 21 (95% CI: 1,72;  $\infty$ ) i jest znamienny statystycznie na korzyść HiDAC.

**Analiza efektywności klinicznej: mitoksantron podawany w skojarzeniu z cytarabiną vs daunorubicyna podawana w skojarzeniu z cytarabiną**

W badaniu *Löwenberg 1998* analizowano skuteczność i bezpieczeństwo mitoksantronu w populacji pacjentów powyżej 60 roku życia. W obserwacji klinicznej *Löwenberg 1998* 247 pacjentów przypisano do grupy ocenianej interwencji tj. stosującej schemat leczenia indukującego MA oraz 242 pacjentów do grupy przyjmującej schemat DA. W analizowanym badaniu zastosowano następujący schemat dawkowania: w grupie pacjentów otrzymujących schemat MA mitoksantron podawany był w dawce 8 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-3, cytarabina – 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-7; natomiast w grupie DA pacjenci otrzymywali daunorubicynę w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-3 oraz cytarabinę w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-7.

W świetle przeprowadzonej analizy statystycznej wykazano, że zastosowanie mitoksantronu podawanego w skojarzeniu z cytarabiną (MA) w indukcji leczenia pacjentów powyżej 60 roku życia z ostrą białaczką szpikową jest terapią skuteczniejszą w porównaniu ze schematem DA.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiła oporność na leczenie wśród chorych leczonych MA jest istotnie niższy w porównaniu z odsetkiem obserwowanym wśród chorych przyjmujących DA (80% vs 114%). Szansa wystąpienia oporności w grupie leczonej MA stanowi 54% analogicznej szansy w grupie kontrolnej DA. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Częstość występowania całkowitej remisji/odpowiedzi na leczenie była wyższa w przypadku leczenia MA, jednakże nie wykazano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia analizowanego punktu końcowego (115% vs 92%). Natomiast częstość częściowej odpowiedzi na leczenie jest zbliżona niezależnie od zastosowanego leczenia (17% vs 19%).

Analiza przeżycia została przeprowadzona w oparciu o przeżycie całkowite (mediana przeżycia, 5-letnie przeżycie całkowite, mediana przeżycia dla pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie, 5-letnie przeżycie całkowite dla pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie oraz zgony) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (mediana przeżycia wolnego od choroby oraz 5-letnie przeżycie wolne od choroby). Mediana czasu trwania przeżycia była nieco wyższa w grupie MA (39 tygodni) w porównaniu do grupy DA (36 tygodni). Odsetek pacjentów, u których uzyskano 5-letnie przeżycie całkowite (OS) jest nieco wyższy w grupie pacjentów otrzymujących MA w porównaniu do grupy kontrolnej (22% vs 14%). Hazard względny zgonów przedstawiany przez autorów badania wynosi 0,893 (95% CI: 0,742; 1,077) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

Mediana czasu trwania przeżycia dla pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie również była wyższa w grupie MA (74 tygodnie) w porównaniu z grupą kontrolną (55 tygodni). Odsetek pacjentów, u których uzyskano 5-letnie przeżycie całkowite (OS) dla CR jest także nieco wyższy w grupie pacjentów otrzymujących MA w porównaniu do grupy kontrolnej (16% vs 12%). Hazard względny CR obliczony przez autorów badania wynosi 0,85 (95% CI: 0,633; 1,149) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Nie wykazano, iż stosowanie schematu MA w porównaniu z terapią DA wiąże się z wydłużeniem czasu wolnego od choroby (39 tygodni w obu analizowanych grupach) oraz uzyskaniem większego 5-letniego przeżycia wolnego od choroby (9% vs 7%).

Mitoksantron podawany w skojarzeniu z cytarabiną jest terapią o podobnym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do grupy kontrolnej. Świadczy o tym m.in. fakt, iż częstość wystąpienia poważnych infekcji oraz zgonów ogółem, wczesnych zgonów podczas chemioterapii oraz zgonów po zastosowanym leczeniu indukującym była zbliżona w obu porównywanych grupach terapeutycznych, a obliczone ilorazy nie wykazały istotności statystycznej. Autorzy badania *Löwenberg 1998* podkreślili, iż podczas trwania leczenia indukującego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami pacjentów w: częstości występowania łagodnych, silnych lub wyniszczających krwotoków; ciężkich infekcji; nieprawidłowości w funkcji wątroby; toksyczności nerek; wymiotów i nudności oraz poważnych i niepodatnych na leczenie biegunek oraz poważnej toksyczności ustnej wymagającej przyjmowania płynnych pokarmów bądź żywienia pozajelitowego. Analiza czasu trwania aplazji, czasu trwania gorączki oraz pobytu w szpitalu wskazała na brak znamiennych różnic pomiędzy porównywanymi schematami (MA vs DA).

## Wnioski

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) jest syntetycznym antybiotykiem z grupy antracenodionów (pochodną antrachinonu) o właściwościach cytostatycznych i immunosupresyjnych. Mitoksantron wiąże się z jądrowym DNA, zaburzając procesy transkrypcji i translacji. Zaburza czynność RNA i jest silnym inhibitorem topoizomerazy II, enzymu odpowiedzialnego za rozplatanie i naprawę uszkodzonych nici DNA. Jednym ze wskazań rejestracyjnych produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® jest leczenie dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Ostre białaczki stanowią około 40% białaczek u ludzi dorosłych, a wśród nich 70% przypadków stanowią ostre białaczki szpikowe (wg klasyfikacji ICD – C92.0).

Przeprowadzona analiza statystyczna w oparciu o badanie *SWOG-8326* wykazała, że zastosowanie mitoksantronu podawanego w skojarzeniu z wysokimi dawkami cytarabiny (HAM) w konsolidującym leczeniu pacjentów w wieku 14-76 lat z nawrotową lub oporną na leczenie postacią ostrej białaczki szpikowej jest terapią o porównywalnej skuteczności oraz o porównywalnym profilu bezpieczeństwa względem wysokich dawek cytarabiny (HiDAC). Natomiast w toku przeprowadzonej analizy w leczeniu indukującym pacjentów powyżej 60 roku życia z ostrą białaczką szpikową (*Löwenberg 1998*), wykazano że mitoksantron podawany w skojarzeniu z cytarabiną (MA) jest terapią skuteczniejszą w porównaniu ze schematem DA. Schemat MA jest terapią o podobnym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do grupy kontrolnej (DA).



*Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej*

Bazując na wynikach prac zaprezentowanych w niniejszym dokumencie, można stwierdzić, że mitoksantron podawany w schematach HAM oraz MA jest terapią o udokumentowanej skuteczności zarówno w leczeniu konsolidującym, jak i leczeniu indukującym. Profil bezpieczeństwa analizowanych interwencji był zbliżony. Należy wyraźnie podkreślić, iż w chorobach nowotworowych działania niepożądane stanowią nieodzowny element terapii, a kluczowym celem leczenia jest przedłużenie życia pacjenta oraz opóźnienie postępu choroby.

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

## 2. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ MITOKSANTRONU PODAWANEGO W SKOJARZENIU Z CYTARABINĄ VS CYTARABINA W LECZENIU KONSOLIDUJĄCYM OSTREJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ

### 2.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano jedno wieloośrodkowe badanie kliniczne (*podtyp IIA*) SWOG-8326 (*Karanes 1998* [1]), spełniające kryteria włączenia do analizy, w którym oceniano efektywność kliniczną mitoksantronu podawanego w skojarzeniu z wysokimi dawkami cytarabiny (HAM) w porównaniu z wysokimi dawkami cytarabiny (HiDAC) w leczeniu konsolidującym w populacji pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie postacią ostrej białaczki szpikowej.

Włączone do analizy badanie kliniczne jest randomizowanym eksperymentem przeprowadzonym w schemacie grup równoległych, w którym nie zastosowano maskowania próby (ang. *open-label*).

Badanie SWOG-8326 obejmowało 2 fazy leczenia indukującego oraz leczenie konsolidujące. Etap leczenia indukującego schematami zastosowanymi w badaniu SWOG-8326 w populacji pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie postacią ostrej białaczki szpikowej nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy. W związku z powyższym w analizie nie zostanie uwzględniona terapia indukująca. We włączonym badaniu mitoksantron podawany jest jedynie w pierwszym dniu cyklu leczenia, co stanowi nieznaczną modyfikację w stosunku do zalecanego schematu dawkowania. W ramieniu komparatora zaś, HiDAC podawany był w dniach 1,2,3 zamiast w zalecanych 1,3 i 5., przy zachowaniu jednakowej całkowitej dawki/cykl. Jednakże mając na uwadze przesłanki dotyczące możliwości modyfikowania schematów dawkowania opartych na Ara-C zdecydowano u uwzględnieniu niniejszego badania w analizie. Informacje dotyczące zasadności uwzględnienia modyfikacji schematów leczenia w zakresie schematu dawkowania chemioterapeutyków w leczeniu konsolidującym zamieszczono w dokumencie „Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) - analiza problemu decyzyjnego”, w rozdziałach: 2.5.3 i 3.1.3.

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanej próby klinicznej zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Charakterystyka badania włączonego do analizy (SWOG-8326)**

	<b>Badanie</b>	<b>SWOG-8326</b>
	<b>Ocena w skali Jadad</b>	2*
	<b>Liczba ośrodków</b>	bd (wieloośrodkowe)
<b>Metodyka</b>	<b>Typ badania</b>	RCT (podtyp II A)
	<b>Randomizacja</b>	Randomizacja bez stratyfikacji
	<b>Zaślepienie</b>	Brak zaślepienia ( <i>open-label</i> )
	<b>Hipoteza badawcza</b>	Opis przedstawiony w metodyce badania wskazuje, iż badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> .

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

Badanie	SWOG-8326
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	Skuteczność kliniczna: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od choroby (DFS) Bezpieczeństwo: zgony, utrata z leczenia/badania z powodu toksyczności
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	<p><u>Przed przyjęciem terapii konsolidującej:</u> po zakończeniu leczenia indukującego całkowitą remisję (CR) uzyskało 62 pacjentów (36 pacjentów z grupy otrzymującej HAM oraz 26 pacjentów z grupy leczonej HiDAC). 14 pacjentów (12 pacjentów z grupy leczonej HAM oraz 2 pacjentów z grupy otrzymującej HiDAC) nie zostało zakwalifikowanych do dalszego protokołu leczenia konsolidującego, z następujących powodów: 5 pacjentów otrzymało przeszczep szpiku kostnego w remisji, 9 pacjentów zostało usuniętych z protokołu leczenia z powodu przyczyn medycznych (3 pacjentów), odmowy (3 pacjentów), wczesnego nawrotu (1 pacjent) oraz błędu protokołu (2 pacjentów).</p> <p><u>W trakcie leczenia konsolidującego:</u> przedstawiono informację na temat utraty z leczenia/badania z powodu toksyczności. 7 pacjentów (29%) z grupy HAM utracono z badania z powodu toksyczności, 0 pacjentów z grupy HiDAC</p>
<b>Analiza ITT</b>	Nie zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa w przypadku leczenia konsolidującego. Do leczenia konsolidującego zarejestrowano 48 pacjentów: 24 pacjentów leczonych HAM (67% z grupy pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję) oraz 24 pacjentów otrzymujących HiDAC (92% z grupy pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję).
<b>Źródła finansowania</b>	bd
<b>Publikacje do badania/Inne źródła danych</b>	Karanes 1999

\* Badanie uzyskało 2 punkty na 5 możliwych do zdobycia w skali Jadad, co świadczy o niskiej wiarygodności badania

Przeływ pacjentów we włączonym badaniu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Przeływ pacjentów w badaniu (SWOG-8326)

Przeływ pacjentów w badaniu	SWOG-8326	
Definicja populacji	HAM	HiDAC
Liczba pacjentów poddanych procesowi randomizacji, N	210	
Liczba pacjentów biorących udział w leczeniu indukującym, n	81	81
Liczba pacjentów, u których wystąpiła całkowita remisja (CR), n	36	24
Liczba pacjentów, których nie włączono do leczenia konsolidującego*	12	2

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

Przepływ pacjentów w badaniu	SWOG-8326	
Definicja populacji	HAM	HiDAC
Liczba pacjentów zakwalifikowanych do leczenia konsolidującego, n	24	24

\*Pacjenci z grupy leczonej HAM: 3 pacjentów otrzymało przeszczep szpiku kostnego w remisji, 9 pacjentów zostało usuniętych z protokołu leczenia z powodu przyczyn medycznych (3 pacjentów), odmowy (3 pacjentów), wczesnego nawrotu (1 pacjent) oraz błędu protokołu (2 pacjentów), pacjenci z grupy leczonej HiDAC: 2 pacjentów otrzymało przeszczep szpiku kostnego w remisji

## 2.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z badania SWOG-8326.

Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania włączonego do analizy (SWOG-8326)

Badanie	SWOG-8326
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z ostrą białaczką szpikową po pierwszym nawrocie lub osiągający niepowodzenie całkowitej remisji po jednym lub więcej cyklach początkowej terapii indukującej;</li> <li>Pacjenci w wieku 14-76 lat;</li> <li>Co najmniej 14 dni musiało upłynąć od zakończenia poprzedniej chemioterapii, w celu uniknięcia posiadania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych lub aktywnej infekcji w czasie rejestracji;</li> <li>Pacjenci ze stanem zdrowia 0-2 w skali SWOG* lub &gt;60% według skali sprawności Karnofsky'ego;</li> <li>Pacjenci z prawidłową funkcją lewej komory określoną na podstawie wielobramkowej angiografii izotopowej (MUGA), prawidłową funkcją nerek z poziomem kreatyniny &lt;1,5 mg% i poziomem bilirubiny w surowicy &lt;2 mg%, z poziomem aminotransferazy asparaginianowej (SGOT) oraz aminotransferazy alaninowej (SGPT) &lt; 4 x prawidłowej wartości;</li> <li>Pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z wcześniejszą ekspozycją na terapię z użyciem wysokich dawek cytarabiny (HA);</li> <li>Pacjenci z istotnymi wcześniejszymi chorobami lub innym nowotworem.</li> </ul>

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z eksperymentu klinicznego SWOG-8326 zostały dokładnie określone, co prowadzi do precyzyjnego doboru badanej grupy.

Szczegółową charakterystykę wyjściową dla wszystkich pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonego badania – populacja ogółem (SWOG-8326)

Cecha populacji/parametr	SWOG-8326	
	HAM	HiDAC
Liczebność, N	81	81
Wiek [lata], mediana (zakres)	53 (18-76)	48 (14-75)
Mężczyźni, n (%)	42 (52)	49 (60)

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

Cecha populacji/parametr	SWOG-8326	
	HAM	HiDAC
<b>Kobiety, n (%)</b>	39 (48)	32 (40)
<b>Rasa, n (%)</b>	<b>Czarna</b>	11 (14)
	<b>Biała</b>	66 (81)
	<b>Inna</b>	4 (5)
<b>Komórki blastyczne w szpiku kostnym, mediana (zakres), %</b>	68 (0-95)	57 (0-98)
<b>Poziom hemoglobiny [mg/dl], mediana (zakres)</b>	10,6 (5,8-15,3)	10,9 (4,7-16,1)
<b>Liczba płytek krwi [1000/μl], mediana (zakres)</b>	73 (7-573)	69 (10-552)
<b>Liczba białych krwinek podczas diagnozy [1000/μl], mediana (zakres)</b>	5,5 (0,5-177,0)	5,2 (0,4-108,6)
<b>Całkowita liczba komórek blastycznych [1000/μl], mediana (zakres)</b>	0,3 (0-90,4)	0,6 (0-117,0)
<b>Całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych [1000/μl], mediana (zakres)</b>	1,0 (0-93,8)	0,7 (0,016,3)
<b>Klasyfikacja AML wg FAB, n (%)</b>	<b>M1</b>	19 (23)
	<b>M2</b>	38 (47)
	<b>M3</b>	4 (5)
	<b>M4</b>	9 (11)
	<b>M5</b>	6 (7)
	<b>M6</b>	1 (1)
	<b>M7</b>	1 (1)
	<b>M0</b>	1 (1)
	<b>Białaczka, niesklasyfikowana</b>	2 (2)
<b>Status choroby, n (%)</b>	<b>Postać nawrotowa</b>	52 (64)
	<b>Postać oporna na leczenie</b>	29 (36)

Procesowi randomizacji poddano 210 pacjentów (pomiędzy czerwcem 1985 roku a majem 1992 roku), przy czym ostatecznie 81 pacjentów zostało poddanych terapii w schemacie HAM a 81 pacjentów w schemacie HiDAC. Z całkowitej populacji wykluczono 48 pacjentów (23%), głównie z powodu niespełnienia centralnych, patomorfologicznych kryteriów.

Na podstawie powyższych charakterystyk osób włączonych do badania SWOG-8326 można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych. Mediana wieku była nieco wyższa w grupie pacjentów leczonych HAM (53 lata) w porównaniu do pacjentów otrzymujących HiDAC (48 lat). Mediana liczby białych krwinek oraz całkowitej liczby granulocytów obojętnochłonnych była większa w grupie ocenianej interwencji (odpowiednio: 5,5 vs 5,2; 1,0 vs 0,7). Ponad 2/3 pacjentów miała

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

nawrót po osiągnięciu remisji, podczas gdy reszta pacjentów posiadała oporną postać białaczki szpikowej po początkowej terapii indukującej. Należy mieć na uwadze, iż przedstawiona powyżej charakterystyka pacjentów odnosi się do populacji ogółem. W badaniu nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej pacjentów zakwalifikowanych do leczenia konsolidującego.

### 2.3. Charakterystyka interwencji

Badanie SWOG-8326 obejmowało 2 fazy leczenia indukującego oraz leczenie konsolidujące. Etap leczenia indukującego nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy. W związku z powyższym nie przedstawiono szczegółowych informacji dotyczących zastosowanych schematów leczenia podczas fazy indukcji.

W próbie klinicznej SWOG-8326 pacjenci, którzy uzyskali całkowitą remisję/odpowiedź (CR) podczas leczenia indukującego kontynuowali przyjmowanie tych samych leków podczas 3 cykli leczenia konsolidującego.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę zastosowanych interwencji podczas leczenia konsolidacyjnego.

Tabela 5. Charakterystyka interwencji – faza leczenia konsolidującego (SWOG-8326)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Liczba cykli	Droga podania
SWOG-8326	HAM	mitoksantron – 10 mg/m <sup>2</sup> , w 1 dniu cytarabina – 3 g/m <sup>2</sup> , co 12 godz., dni 1-3 (w przypadku pacjentów powyżej 50 r.ż – 2 gm/m <sup>2</sup> )	3	wlew dożylny (i.v.)
	HiDAC	cytarabina – 3 g/m <sup>2</sup> , przez 2 godziny, co 12 godz., podczas dni 1-3 (w przypadku pacjentów powyżej 50 r.ż – 2 g/m <sup>2</sup> )		

Pacjenci nie otrzymywali leczenia podtrzymującego po zakończeniu 3 cykli terapii konsolidującej.

W próbie klinicznej SWOG-8326 nie dopuszczono możliwości modyfikacji (dostosowania) dawkowania z powodu toksyczności hematologicznej. Kolejne cykle terapii były odroczone do czasu poprawy w przypadku wystąpienia u pacjentów toksyczności niehematologicznej stopnia 1, 2 lub 3. Przyjmowanie cytarabiny było przerywane oraz pacjenci byli wyłączani z badania w sytuacji wystąpienia toksyczności wątroby lub mózgu (ang. *central nervous system*, CNS).

### 2.4. Skuteczność kliniczna

W opracowaniu SWOG-8326 po zakończeniu leczenia indukującego całkowitą remisję (CR) uzyskało 62 pacjentów (36 pacjentów z grupy otrzymującej HAM oraz 26 pacjentów z grupy leczonej HiDAC). 14 pacjentów (12 pacjentów z grupy leczonej HAM oraz 2 pacjentów z grupy otrzymującej HiDAC) nie zostało zakwalifikowanych do dalszego protokołu leczenia konsolidującego, z następujących powodów: 5 pacjentów otrzymało przeszczep szpiku kostnego w remisji, 9 pacjentów zostało usuniętych z protokołu leczenia z powodu przyczyn medycznych (3 pacjentów), odmowy (3 pacjentów), wczesnego nawrotu (1 pacjent) oraz błędu protokołu (2 pacjentów).

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

Do leczenia konsolidującego zakwalifikowano 48 pacjentów: 24 pacjentów leczonych HAM (67% z grupy pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję) oraz 24 pacjentów otrzymujących HiDAC (92% z grupy pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję).

Skuteczność analizowanych interwencji w przypadku leczenia konsolidującego w badaniu SWOG-8326 oceniano na podstawie analizy przeżycia: przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od choroby (DFS).

W tabeli poniżej przedstawiono definicje punktów końcowych uwzględnionych w ocenie skuteczności w leczeniu konsolidującym porównywanych opcji terapeutycznych.

**Tabela 6. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych we włączonym badaniu w leczeniu konsolidującym (SWOG-8326)**

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<b>Analiza przeżycia</b>		
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b>	Czas mierzony od dnia zakwalifikowania do fazy konsolidującej do zgonu bez względu na przyczynę (lub daty ostatniej obserwacji ucięcia dla pacjentów, co do których autorzy nie posiadają informacji odnośnie zgonu/przeżycia)	mediana (95% CI)
<b>Przeżycie wolne od choroby (DFS)</b>	Czas mierzony od dnia zakwalifikowania do fazy konsolidującej do nawrotu lub zgonu bez względu na przyczynę (lub daty ostatniej obserwacji ucięcia dla pacjentów, co do których autorzy nie posiadają informacji odnośnie nawrotu lub zgonu/przeżycia)	mediana (95% CI)

## 2.4.1. Analiza przeżycia

### 2.4.1.1. Przeżycie całkowite (OS)

W włączonym do analizy badaniu (SWOG-8326) oceniano całkowite przeżycie (OS; *overall survival*), które mierzone było od dnia zakwalifikowania do leczenia konsolidującego do wystąpienia zgonu bez względu na przyczynę (lub daty ostatniej obserwacji ucięcia dla pacjentów, co do których autorzy nie posiadają informacji odnośnie zgonu/przeżycia).

Wyniki dla tego punktu końcowego otrzymano z analiz krzywych przeżycia *Kapłana-Meiera* i przedstawiono jako mediany czasu przeżycia w miesiącach.

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o całkowite przeżycie przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przeżycie całkowite; HAM vs HiDAC (SWOG-8326)**

Punkt końcowy	HAM N=24	HiDAC N=24	GRADE
<b>Mediana przeżycia w miesiącach (95% CI)</b>	11 (6; 21)	11 (7; 20)	średnia

<sup>a</sup>Obliczono na podstawie dostępnych danych

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

Analizując dane zawarte w tabeli powyżej można zauważyć, iż mediana całkowitego przeżycia była taka sama zarówno w grupie leczonej mitoksantronem w skojarzeniu z cytarabiną, jak i w grupie otrzymującej cytarabinę i wynosiła 11 miesięcy.

#### 2.4.1.2. Przeżycie wolne od choroby (DFS)

W badaniu SWOG-8326 jednym z punktów końcowych było przeżycie wolne od choroby, które mierzone było od dnia zakwalifikowania do leczenia konsolidującego do nawrotu lub zgonu bez względu na przyczynę (lub daty ostatniej obserwacji ucięcia dla pacjentów, co do których autorzy nie posiadają informacji odnośnie nawrotu lub zgonu/przeżycia).

Wyniki dla tego punktu końcowego otrzymano z analiz krzywych przeżycia *Kapłana-Meiera* i przedstawiono jako mediany czasu przeżycia w miesiącach.

Szczegółowe dane w zakresie analizy tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przeżycie wolne od choroby; HAM vs HiDAC (SWOG-8326)

Punkt końcowy	HAM N=24	HiDAC N=24	Wartość p	GRADE
Mediana przeżycia wolnego od choroby w miesiącach (95% CI)	11 (2; 12)	8 (4; 10)	p = 0,60	średnia

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że mediana przeżycia wolnego od choroby była większa dla grupy leczonej mitoksantronem podawanym w skojarzeniu z cytarabiną (11 miesięcy) w porównaniu do grupy otrzymującej cytarabinę (8 miesięcy). Jednakże różnica pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi nie wykazała znamienności statystycznej (p = 0,60).

## 2.5. Bezpieczeństwo

W zakresie oceny bezpieczeństwa podczas leczenia konsolidującego w badaniu SWOG-8326 uwzględniono:

- zgony pacjentów;
- utratę z leczenia/badania z powodu toksyczności.

### 2.5.1. Zgony

W badaniu SWOG-8326 analizowano wystąpienie zgonów po zastosowaniu leczenia konsolidującego. Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 9. Zgony; HAM vs HiDAC (SWOG-8326)

Punkt końcowy	HAM		HiDAC		OR (95%CI)*	NNT/NNH (95%CI)**	GRADE
	N	n (%)	N	n (%)			
Zgony	24	2 (8)*	24	1 (4)*	2,09 (0,1; 128,63)	-	wysoka

W trakcie trwania leczenia konsolidującego odnotowano ogółem 3 zgony związane z leczeniem (zmarło 2 pacjentów z grupy HAM oraz 1 pacjent z grupy HiDAC), wszystkie z powodu infekcji. Zgodnie



Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

z danymi przewidzianymi w tabeli poniżej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w zakresie szansy wystąpienia zgonów. Obliczony iloraz szans wystąpienia zgonu podczas leczenia konsolidującego wynosi 2,09 (95% CI: 0,1; 128,3).

### 2.5.2. Utrata z leczenia/badania z powodu toksyczności

W badaniu SWOG-8326 poddano ocenie częstość utraty pacjentów z leczenia/badania z powodu toksyczności.

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego ocenianego podczas zastosowanego leczenia konsolidującego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Utrata z leczenia/badania z powodu toksyczności; HAM vs HiDAC (SWOG-8326)

Punkt końcowy	HAM		HiDAC		OR (95%CI)*	NNT/NNH (95%CI)**	GRADE
	N	n (%)	N	n (%)			
<b>Utrata z leczenia/badania z powodu toksyczności</b>	24	7 (29)	24	0	21 (1,72; ∞)	4 (3; 8)	wysoka

\*Iloraz szans obliczony metodą metodą Mantela-Haenszla, \*\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W trakcie trwania leczenia konsolidującego 7 pacjentów leczonych schematem HAM utracono z badania z powodu toksyczności. 3 pacjentów utracono z powodu toksyczności neurologicznej, 1 – z powodu toksyczności wątrobowej, 1 - z powodu toksyczności kardiologicznej, 1 - z powodu infekcji oraz 1 pacjenta utracono z powodu oporności płytek krwi. Żaden pacjent z grupy otrzymującej HiDAC nie został utracony z badania.

Obliczony iloraz szans utraty pacjentów z badania/leczenia z powodu toksyczności wynosi 21 (95% CI: 1,72; ∞) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej. A zatem, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie HAM jest 21 razy większa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (HiDAC).

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

### 3. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ MITOKSANTRONU Z DAUNORUBICYNĄ STOSOWANYCH W SKOJARZENIU Z CYTARABINĄ W LECZENIU INDUKUJĄCYM OSTREJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ

#### 3.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno wieloośrodkowe badanie kliniczne (*podtyp II A*): Löwenberg 1998 [2], spełniające kryteria włączenia do analizy, w którym oceniano efektywność kliniczną mitoksantronu podawanego w skojarzeniu z cytarabiną (MA) w porównaniu z daunorubicyną podawaną w skojarzeniu z cytarabiną (DA) w leczeniu indukującym dorosłych pacjentów powyżej 60 roku życia z ostrą białaczką szpikową.

Włączone do analizy badanie jest randomizowanym eksperymentem przeprowadzonym w schemacie grup równoległych, w którym nie zastosowano maskowania (ang. *open-label*).

Badanie Löwenberg 1998 obejmowało 2 cykle leczenia indukującego oraz leczenie konsolidujące. Pacjenci, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) podczas leczenia indukującego otrzymywali jeden cykl terapii konsolidującej. Następnie po leczeniu konsolidującym i utrzymującej się całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) pacjenci podlegali kolejnej randomizacji do grupy otrzymującej cytarabinę w niskich dawkach lub do grupy bez dalszego leczenia. We włączonym badaniu dawki zarówno mitoksantronu, jak i daunorubicyny zredukowano o odpowiednio 4 i 15 mg/m<sup>2</sup> w odniesieniu do dawki zdefiniowanej na podstawie wytycznych klinicznych oraz opinii eksperta medycznego. Ze względu jednak na przesłanki dotyczące możliwości modyfikowania dawek w grupie starszych pacjentów zdecydowano o włączeniu niniejszego badania do analizy efektywności klinicznej. Informacje dotyczące zasadności uwzględnienia modyfikacji schematów leczenia w zakresie dawki chemioterapeutyków w leczeniu indukującym zamieszczono w dokumencie „Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) - analiza problemu decyzyjnego”, w rozdziałach: 2.5.3 i 3.1.3.

Zgodnie z kryteriami włączenia do raportu poniżej zostaną jedynie przedstawione dane dotyczące porównania schematu MA vs DA w leczeniu indukującym.

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanej próby klinicznej zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Charakterystyka badania włączonego do analizy (Löwenberg 1998)

	Badanie	Löwenberg 1998
	Ocena w skali Jadad	3*
	Liczba ośrodków	bd (wieloośrodkowe)
Metodyka	Typ badania	RCT (podtyp II A)
	Randomizacja	Losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych przeprowadzono centralnie przy wykorzystaniu EORTC Data Center (co może sugerować utajnienie kodu randomizacji), w oparciu o technikę minimalizacji, ze

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Löwenberg 1998
	stratyfikacją na: wiek (60-70 lat, 71-80 lat, >80 lat) oraz ośrodek prowadzący leczenie. Pacjenci zostali poddani randomizacji do jednej z czterech grup terapeutycznych: mitoksantron + cytarabina (MA) oraz daunorubicyna + cytarabina (DA)
Zaślepienie	Brak. Badanie typu <i>open-label</i>
Hipoteza badawcza	Opis przedstawiony w metodyce badania wskazuje, iż badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> . Badanie zostało zaprojektowane tak, aby testem $\chi^2$ ( $\alpha = 0,05$ , $\beta = 0,10$ ) wykryć 40%-50% różnice w ocenie wskaźnika CR po zastosowanym leczeniu indukującym.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność kliniczna: całkowita odpowiedź/remisja (CR), częściowa odpowiedź (PR), oporność na leczenie (ang. <i>resistance</i> ), przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od choroby (DFS) Bezpieczeństwo: zgony, zdarzenia niepożądane ogółem, poważne infekcje, czas trwania aplazji, czas trwania gorączki, czas pobytu w szpitalu
Utrata pacjentów z badania	<u>Przed przyjęciem terapii:</u> z całkowitej populacji 539 pacjentów wykluczono 50 pacjentów [4 pacjentów zostało uznanych za niepodlegających ocenie z powodu niekompletnych danych (3 pacjentów) oraz z powodu zbyt wysokiej dawki cytarabiny, ponad 10 x przekraczającą dawkę założoną w protokole badania (1 pacjent); 46 nie zostało włączonych z następujących powodów: niekompletne dane (18 pacjentów), niepoprawna lub nieodpowiednia diagnoza (18 pacjentów), niedostateczna czynność narządowa (8 pacjentów), wykluczenia z badania z powodu chemioterapii na ostrą białaczkę szpikową lub raka piersi na rok przed przystąpieniem do badania (2 pacjentów). <u>W trakcie leczenia indukującego:</u> drugi cykl leczenia otrzymało 73 pacjentów.
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności, za wyjątkiem punktu końcowego: przeżycie wolne od choroby (DFS). Zachowana w analizie bezpieczeństwa.
Źródła finansowania	Finansowane w części przez grant uzyskany z <i>National Cancer Institute</i>
Publikacje do badania/Inne źródła danych	Löwenberg 1998

\* Badanie uzyskało 3 punkty na 5 możliwych do zdobycia w skali Jadad, świadcząc o średniej wiarygodności badania

Przeływ pacjentów we włączonym badaniu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Przeływ pacjentów w badaniu (Löwenberg 1998)

Przeływ pacjentów w badaniu	Löwenberg 1998	
Definicja populacji	MA	DA
Liczba pacjentów poddanych procesowi randomizacji, N	269	270

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

Liczba pacjentów biorących udział w leczeniu indukującym, n	247	242
Liczba pacjentów, którzy otrzymali 1 cykl leczenia indukującego		489
Liczba pacjentów, którzy otrzymali 2 cykl leczenia indukującego		73

### 3.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej *Löwenberg 1998* przedstawiono poniżej.

Tabela 13. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania włączonego do analizy (*Löwenberg 1998*)

Badanie	<i>Löwenberg 1998</i>
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci <math>\geq 61</math> r.ż.;</li> <li>• Ostra białaczka szpikowa M0-M7 według klasyfikacji FAB;</li> <li>• Pacjenci z wtórnymi białaczkami poprzedzonymi zespołami mielodysplastycznymi (MDS) lub po chemioterapii stosowanej w guzach litych lub chłoniakach dłużej niż 1 rok przed rozpoczęciem do badania.</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci otrzymujący chemioterapię z powodu ostrej białaczki szpikowej lub zespołu mielodysplastycznego;</li> <li>• Pacjenci z opornością na przetoczenie płytek krwi;</li> <li>• Poważne choroby wątroby (bilirubina <math>&gt; 3</math> x prawidłowej wartości), płuc lub nerek (stężenie kreatyniny <math>&gt; 2</math> x prawidłowej wartości lub klirens kreatyniny <math>&lt; 50</math> mL/min), objawowe choroby serca wymagające leczenia.</li> </ul>

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z eksperymentu klinicznego *Löwenberg 1998* zostały dokładnie określone, co prowadzi do precyzyjnego doboru badanej grupy.

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania *Löwenberg 1998* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (*Löwenberg 1998*)

Cecha populacji/parametr	<i>Löwenberg 1998</i>		
	MA	DA	
<b>Liczebność, N</b>	247	242	
<b>Mężczyźni, n (%)</b>	146* (59)	128* (53)	
<b>Kobiety, n (%)</b>	101* (41)*	114* (47)*	
<b>Wiek [lata], n (%)</b>	<b>61-69</b>	151* (61)	148* (61)
	<b>70-79</b>	86* (35)	82* (34)
	<b>80-88</b>	10* (4)	12* (5)
<b>Stan sprawności wg WHO, n (%)</b>	<b>Prawidłowy</b>	44* (18)	48* (20)
	<b>Ambulatoryjny</b>	121* (49)	126* (52)

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

Cecha populacji/parametr		Löwenberg 1998	
		MA	DA
	Pacjent spędza w łóżku < 50%	54* (22)	53* (22)
	Pacjent spędza w łóżku > 50%	25* (10)	12* (5)
	Pacjent całkowicie wyłączony	2* (1)	2* (1)
Liczba białych krwinek [x10 <sup>9</sup> /L]	< 25	156* (63)	143* (59)
	25-99	54* (22)	65* (27)
	≥ 100	37* (15)	34* (14)
Klasyfikacja AML wg FAB, n (%)	M0	-	1* (0,4)
	M1	57* (23)	44* (18)
	M2	89* (36)	92* (38)
	M3	7* (3)	12* (5)
	M4	40* (16)	34* (14)
	M5	47* (19)	51* (21)
	M6	2* (1)	5* (2)
	M7	2* (1)	2* (1)
Wcześniejsza historia (w przypadku wtórnej AML), n (%)	Zespół mielodysplastyczny	42* (17)	46* (19)
	Choroby hematologiczne lub chemioterapia	20* (8)	17* (7)
Kariotyp cytogenetyczny*, n (%)	Prawidłowy	96* (39)	75* (31)
	t(8;21)	5* (2)	10* (4)
	t(15;17)	2* (1)	2* (1)
	inv/dic(16)	0	7* (3)
	-5, 5q-	30* (12)	29* (12)
	-7, 7q-	17* (7)	22* (9)
	abn 11q23	2* (1)	5* (2)
	+8	35* (14)	19* (8)
	Całociowy	5* (2)	10* (4)
	Inne nieprawidłowości	54* (22)	63* (26)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych, \*\*Odpowiednie badanie cytogenetyczne zostało przeprowadzone u 95 (38,5%) pacjentów z grupy leczonej MA oraz u 115 (47,5%) pacjentów z grupy DA. Rozkłady procentowe specyficznych kariotypów cytogenetycznych zostały wyrażone w stosunku do podgrupy pacjentów, u których zostały przeprowadzone odpowiednie analizy chromosomów.

Na podstawie powyższych charakterystyk osób włączonych do badania *Löwenberg 1998* można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych jak i klinicznych.

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

Procesowi randomizacji poddano 539 pacjentów, przy czym ostatecznie 247 pacjentów zostało poddanych terapii w schemacie MA, 241 pacjentów w schemacie DA.

Mediana wieku pacjentów uczestniczących w ocenianej próbie klinicznej wynosiła 68 lat (zakres: 60-88 lat),

z czego 5% pacjentów było w wieku  $\geq 80$  lat. Nieco większy odsetek pacjentów włączonych do badania stanowili mężczyźni (59% w grupie MA, 53% w grupie DA). 62 pacjentów (25%) z grupy MA oraz 63 pacjentów (26%) z grupy DA miało udokumentowaną wtórna białaczkę szpikową.

### 3.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki interwencji zastosowanych w badaniu włączonym do analizy.

Tabela 15. Charakterystyka interwencji – faza leczenia konsolidującego (Löwenberg 1998)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Liczba cykli	Droga podania
<b>Löwenberg 1998</b>	<b>MA</b>	mitoksantron – 8 mg/m <sup>2</sup> , w dniach 1-3 cytarabina – 100 mg/m <sup>2</sup> , w dniach 1-7	2	wlew dożylny (i.v.)
	<b>DA</b>	daunorubicyna – 30 mg/m <sup>2</sup> , w dniach 1-3 cytarabina – 100 mg/m <sup>2</sup> , w dniach 1-7		

Założono, iż w przypadku pacjentów, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie (PR) po późniejszym cyklu leczenia indukującego, otrzymywać będą taki sam, kolejny cykl leczenia.

489 pacjentów otrzymało pierwszy cykl leczenia indukującego, podczas gdy drugi cykl leczenia indukującego otrzymało jedynie 73 pacjentów.

### 3.4. Skuteczność kliniczna

Szczegółowe informacje dotyczące ocenianych punktów końcowych zawarte w badaniu Löwenberg 1998 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych we włączonym badaniu (Löwenberg 1998)

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<b>Odpowiedź na leczenie</b>		
<b>Odpowiedź/r emisja całkowita (CR)</b>	Całkowita odpowiedź na leczenie wymaga wystąpienia poniższych czynników: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\leq 5\%</math> komórek blastycznych w szpiku kostnych, włączając komórki monocytowe;</li> <li>• <math>&lt; 10\%</math> komórek blastycznych i promielocytowych;</li> <li>• <math>&lt; 50\%</math> komórek erytroidalnych;</li> <li>• Brak dowodów na obecność białaczki pozaszpikowej;</li> <li>• Odzyskanie w krwi obwodowej wartości liczby płytek wynoszącej co najmniej <math>100 \times 10^9/L</math> oraz liczby neutrofilii wynoszącej co najmniej <math>1,5 \times 10^9/L</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba i odsetek pacjentów,</li> <li>• OR (95% CI)*</li> </ul>
	<b>Odpowiedź</b>	Definiowana na podstawie rozmazu szpiku kostnego

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<b>częściowa (PR)</b>	zawierający 5,1% - 25% blastów i <5% krążących komórek blastycznych.	pacjentów, • OR (95% CI)*
<b>Oporność na leczenie (ang. resistance)</b>	Oporność na leczenie obejmowała całkowitą oporność, częściową odpowiedź na leczenie (PR), przemijającą hipoplazję z następującym ponownym wzrostem komórek białaczkowych. Definiowana była poprzez brak redukcji naciekających komórek białaczkowych w szpiku lub która nie spełniała kryteriów częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) lub całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR).	• liczba i odsetek pacjentów, • OR (95% CI)*
Analiza przeżycia		
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b>	Czas od randomizacji do zgonu bez względu na przyczynę.	• mediana, • liczba i odsetek pacjentów, • znamienność statystyczna (p) • RR/jednostkę czasu (HR)
<b>Przeżycie wolne od choroby (DFS)</b>	Czas od dnia osiągnięcia pierwszej całkowitej odpowiedzi na leczenie po leczeniu indukującym do pierwszego nawrotu lub zgonu bez potwierdzonego nawrotu.	• mediana, • liczba i odsetek pacjentów, • znamienność statystyczna (p)

\*Kiedy wynik parametru OR był istotny statystycznie ( $p < 0,05$ ) dodatkowo wykonywano również obliczenia parametrów RB (95% CI) dla pozytywnych punktów końcowych, RR (95% CI) dla negatywnych punktów końcowych oraz parametry względne NNT/NNH.

W badaniu analizowano wpływ czynników prognostycznych na uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR), oporności oraz występowanie zgonów. Analiza została przeprowadzona dla ogółu populacji (bez podziału na grupy terapeutyczne) i w związku z tym analiza czynników prognostycznych nie została uwzględniona w niniejszym opracowaniu.

### 3.4.1. Odpowiedź na leczenie

W ramach odpowiedzi na leczenie analizowano takie punkty końcowe, jak: całkowita remisja/odpowiedź (CR), częściowa remisja/odpowiedź (PR) oraz oporność (ang. *resistance*).

#### 3.4.1.1. Całkowita remisja/odpowiedź (CR)

W badaniu *Löwenberg 1998* poddano ocenie liczbę i odsetki pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź (ang. *complete response*, CR) po leczeniu indukującym. Szczegółowe wyniki dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Całkowita odpowiedź na leczenie; MA vs DA (*Löwenberg 1998*)

Punkt końcowy	MA		DA		OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
	N	n (%)	N	n (%)			
<b>Całkowita odpowiedź na leczenie</b>	247	115 (46,6)	242	92 (38,0)	1,42 (0,97; 2,07)	-	wysoka

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

Powyższe dane wskazują, iż odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie całkowitej odpowiedzi na leczenie był większy w grupie ocenianej interwencji (46,6% po leczeniu indukującym). Otrzymany wynik nie wykazuje istotności statystycznej.

### 3.4.1.2. Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)

Szczegółowe dane dotyczące wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Częściowa odpowiedź na leczenie; MA vs DA (Löwenberg 1998)

Punkt końcowy	MA		DA		OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
	N	n (%)	N	n (%)			
<b>Częściowa odpowiedź na leczenie</b>	247	17* (7)	242	19* (8)	0,87 (0,41; 1,81)	-	wysoka

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie wynosi 0,87 (95% CI: 0,41; 1,81). Otrzymane wyniki nie wykazuje istotności statystycznej.

### 3.4.1.3. Oporność na leczenie (ang. *resistance*)

W próbie klinicznej Löwenberg 1998 wśród analizowanych punktów końcowych oceniano liczbę i odsetki pacjentów, u których wystąpiła oporność na leczenie (ang. *resistance*). Oporność na leczenie obejmowała całkowitą oporność, częściową odpowiedź na leczenie (PR), przemijającą hipoplazję z następującym ponownym wzrostem komórek białaczkowych.

W tabeli zamieszczono dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.

Tabela 19. Oporność na leczenie; MA vs DA (Löwenberg 1998)

Punkt końcowy	MA		DA		OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
	N	n (%)	N	n (%)				
<b>Oporność na leczenie</b>	247	80 (32,4)	242	114 (47,1)	0,54 (0,37; 0,79)	0,69 (0,55; 0,86)	7 (5; 17)	wysoka

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans wystąpienia oporności (ang. *resistance*) po leczeniu indukującym wynosi 0,54 (95% CI: 0,37; 0,79). A zatem, szansa wystąpienia oporności w grupie leczonej MA stanowi 54% analogicznej szansy w grupie kontrolnej DA. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Dla omawianego punktu końcowego po zastosowanym leczeniu indukującym obliczono dodatkowo parametry EBM: RB (ang. *relative risk*; ryzyko względne) oraz parametr NNT (ang. *number needed to treat*).

Obliczone ryzyko względne po zastosowanej terapii indukującej jest równe 0,69 (95% CI: 0,55; 0,86). Oznacza to, iż prawdopodobieństwo wystąpienia oporności w grupie leczonej MA stanowi 69% tego prawdopodobieństwa w grupie DA. Uzyskany wynik świadczy o uzyskaniu znamienności statystycznej na korzyść ocenianej interwencji. NNT ma wartość 7 (95% CI: 5; 17), dlatego też lecząc 7 pacjentów MA, zamiast DA przez okres leczenia indukującego uda się uniknąć wystąpienia 1 dodatkowego przypadku



Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

oporności na leczenie. Biorąc pod uwagę niską górną granicę przedziału ufności dla parametru NNT można wnioskować o małych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

### 3.4.2. Analiza przeżycia

#### 3.4.2.1. Przeżycie całkowite (OS)

Autorzy próby klinicznej *Löwenberg 1998* poddali ocenie całkowity czas przeżycia (*overall survival*), szacowany od daty randomizacji do daty wystąpienia zgonu bez względu na przyczynę. Wyniki dla tego punktu końcowego otrzymano z analiz krzywych przeżycia *Kapłana-Meiera* i przedstawiono jako mediany czasu przeżycia w tygodniach oraz jako odsetki pacjentów leczonych MA i DA, którzy dla 5-letniego okresu obserwacji uzyskali całkowite przeżycie. Przedstawiono również ryzyko względne (RR) zgonów/jednostkę czasu, który wyraża HR.

W badaniu poddano również analizie przeżycie całkowite dla pacjentów którzy uzyskali całkowitą odpowiedź (CR) na leczenie.

Szczegółowe dane w zakresie analizy tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Przeżycie całkowite; MA vs DA (*Löwenberg 1998*)

Punkt końcowy	MA N=247	DA N=242	Wartość p	HR (95% CI)	GRADE
Mediana przeżycia w tygodniach (95% CI)	39 (bd)	36 (bd)	0,23**	-	wysoka
5-letnie OS, n (%)	22* (9)	14* (6)	-	0,893 (0,742; 1,076)	wysoka
Mediana przeżycia dla CR w tygodniach (95% CI)	74 (bd)	55 (bd)	0,29**	-	wysoka
5-letnie OS dla CR, %	16%^	12%^	-	0,85 (0,633; 1,149)	wysoka
Zgony, n	7^	8^	-	-	średnia

<sup>\*</sup>Obliczono na podstawie dostępnych danych, <sup>\*\*</sup>Wartość dla *log-rank* testu, <sup>^</sup> brak możliwości przeprowadzenia dalszych obliczeń (brak N pacjentów)

Mediana czasu trwania przeżycia była wyższa w grupie MA w porównaniu do grupy DA. Mediana OS w grupie ocenianej interwencji wyniosła 39 tygodni, natomiast w grupie kontrolnej DA – 36 tygodni.

Dane powyżej wskazują, iż odsetek pacjentów, u których uzyskano 5-letnie przeżycie całkowite (OS) jest nieco wyższy w grupie pacjentów otrzymujących MA w porównaniu do grupy kontrolnej. Przedstawiony przez autorów badania HR zgonów wynosi 0,893 (95% CI: 0,742; 1,076) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Natomiast mediana czasu trwania przeżycia dla pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie była wyższa w grupie MA (74 tygodnie) w porównaniu z grupą kontrolną (55 tygodni). Odsetek pacjentów, u których uzyskano 5-letnie przeżycie całkowite (OS) dla CR jest nieco wyższy w grupie pacjentów otrzymujących MA w porównaniu do grupy kontrolnej (16% vs 12%).

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

Hazard względny dla CR obliczony przez autorów badania wynosi 0,85 (95% CI: 0,633; 1,149) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

U 174 pacjentów wystąpił nawrót choroby (77 pacjentów z grupy MA, 97 pacjentów grupy DA), natomiast 15 pacjentów zmarło bez nawrotu choroby (7 pacjentów z grupy MA, 8 z grupy DA). Do przyczyn zgonów, które wystąpiły u późniejszych pacjentów z utrzymującą się CR należały: infekcje (4 pacjentów), zatrzymanie akcji serca i zawał mięśnia sercowego (2 pacjentów), krwotok (3 pacjentów) oraz inne lub nieznane przyczyny (6 pacjentów).

### 3.4.2.2. Przeżycie wolne od choroby (DFS)

Punktem końcowym ocenianym w próbie *Löwenberg 1998* było przeżycie wolne od choroby definiowane jako czas od osiągnięcia całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) po leczeniu indukującym do pierwszego nawrotu lub zgonu bez potwierdzonego nawrotu. Wyniki dla tego punktu końcowego otrzymano z analiz krzywych przeżycia *Kaplana-Meiera* i przedstawiono jako mediany DFS w tygodniach oraz jako odsetki pacjentów leczonych MA i DA, którzy dla 5-letniego okresu obserwacji uzyskali DFS.

W tabeli zamieszczono dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.

Tabela 21. Przeżycie wolne of choroby; MA vs DA (*Löwenberg 1998*)

Punkt końcowy	MA N=115	DA N=92	Wartość p	GRADE
Mediana DFS w tygodniach (95% CI)	39 (bd)	39 (bd)	0,73**	wysoka
5-letnie DFS, n (%)	9* (8)	7* (8)	-	średnia

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych, \*\*Wartość dla *log-rank* testu

Czas trwania przeżycia wolnego od choroby był taki sam w obu analizowanych grupach i wynosił 39 tygodni. Również odsetek pacjentów, którzy uzyskali 5-letnie DFS był identyczny w grupie pacjentów z ocenianą interwencją (MA) oraz w grupie kontrolnej (DA).

## 3.5. Bezpieczeństwo

W zakresie oceny bezpieczeństwa podczas leczenia indukującego w badaniu *Löwenberg 1998* uwzględniono:

- Zgony;
- Zdarzenia niepożądane ogółem;
- Poważne infekcje;
- Czas trwania aplazji;
- Czas trwania gorączki;
- Czas pobytu w szpitalu.

Toksyczność analizowana była po pierwszym cyklu chemioterapii.

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

### 3.5.1. Zgony

W badaniu Löwenberg 1998 analizowano wystąpienie zgonów ogółem (obejmujące wczesne zgony podczas chemioterapii oraz zgony po zastosowaniu leczenia indukującego) oraz z podziałem na wczesne zgony podczas chemioterapii oraz zgony po zastosowaniu leczenia indukującego.

Wczesne zgony były definiowane jako zgony przed zakończeniem terapii indukującej.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 22. Zgony ogółem, wczesne zgony podczas chemioterapii oraz zgony po leczeniu indukującym; MA vs DA (Löwenberg 1998)

Punkt końcowy	MA		DA		OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)**	GRADE
	N	n (%)	N	n (%)			
<b>Zgony ogółem</b>	247	52 (21,1)	242	36 (14,9)	1,53 (0,93; 2,51)	-	wysoka
<b>Wczesne zgony podczas chemioterapii</b>	247	15* (6)	242	14* (6)	1,05 (0,46; 2,41)	-	wysoka
<b>Zgony po leczeniu indukującym</b>	247	37* (15)	242	22* (9)	1,76 (0,97; 3,24)	-	wysoka

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczone ilorazy szans wystąpienia: zgonów ogółem, wczesnych zgonów podczas chemioterapii oraz zgonów po zastosowaniu leczenia indukującego nie wykazują znamienności statystycznej i wynoszą odpowiednio: 1,53 (95% CI: 0,93; 2,51), 1,05 (95% CI: 0,46; 2,41) oraz 1,76 (95% CI: 0,97; 3,24).

### 3.5.2. Zdarzenia niepożądane

Autorzy badania Löwenberg 1998 nie przedstawili informacji dotyczącej częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych z podziałem na analizowane grupy pacjentów.

W analizowanym badaniu nie odnotowano istotnych statycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami pacjentów w: częstości występowania łagodnych, silnych lub wyniszczających krwotoków (6%), ciężkich infekcji (22%), nieprawidłowości w funkcji wątroby (poziom bilirubiny > 2,5 x prawidłowej wartości, 4%), toksyczności nerek (stężenie kreatyniny > 2,5 x prawidłowej wartości, 4%), wymiotów i nudności oraz poważnych i niepodatnych na leczenie biegunek (2%), poważnej toksyczności ustnej wymagającej przyjmowania płynnych pokarmów bądź żywienia pozajelitowego (2%).

### 3.5.3. Poważne infekcje

Autorzy analizowanej próby klinicznej Löwenberg 1998 oceniali częstość wystąpienia w czasie leczenia indukującego poważnych zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Poważne infekcje; MA vs DA (Löwenberg 1998)

Punkt końcowy	MA		DA		OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)**	GRADE
	N	n (%)	N	n (%)			

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	MA		DA		OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)**	GRADE
	N	n (%)	N	n (%)			
<b>Poważne infekcje</b>	247	62* (25,1)	242	45* (18,6)	1,47 (0,93; 2,32)	-	wysoka

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne infekcje w czasie leczenia indukującego były wyższe w grupie pacjentów leczonych MA w porównaniu do grupy chorych otrzymujących DA. Obliczony iloraz szans wynosi 1,47 (95% CI: 0,93; 2,32) i nie wykazuje istotności statystycznej. Wnioskowanie stoi w sprzeczności z wynikami uzyskanymi z przeprowadzonej analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania *Löwenberg 1998*, którzy wskazują, iż różnica w przypadku poważnych infekcji pomiędzy analizowanymi grupami jest istotna statystycznie na korzyść grupy leczonej DA ( $p = 0,036$ ).

### 3.5.4. Czas trwania aplazji

W badaniu *Löwenberg 1998* analizowano czas trwania aplazji dla pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie.

Dokładne dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Mediana czasu trwania aplazji; MA vs DA (*Löwenberg 1998*)

Punkt końcowy	MA N=247	DA N=242	Wartość p	GRADE
<b>Mediana czasu trwania aplazji w dniach (95% CI)</b>	22 (bd)	19 (bd)	$p = 0,06$	średnia

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że mediana liczby dni, w których występuje aplazja jest nieco wyższa w grupie MA (22 dni) w porównaniu do grupy kontrolnej DA (19 dni). Różnica pomiędzy porównywanymi interwencjami jest nieistotna statystycznie ( $p=0,06$ ).

### 3.5.5. Czas trwania gorączki

W eksperymencie *Löwenberg 1998* przedstawiono informacje dotyczące czasu trwania gorączki. Szczegółowe informacje dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Mediana czasu trwania gorączki; MA vs DA (*Löwenberg 1998*)

Punkt końcowy	MA N=247	DA N=242	Wartość p	GRADE
<b>Mediana czasu trwania gorączki w dniach (95% CI)</b>	6 (bd)	6 (bd)	$p = 0,10$	średnia

W badaniu *Löwenberg 1998* mediana liczby dni, w których występuje gorączka jest taka sama w obu porównywanych grupach i wynosi 6 dni ( $p=0,10$ ).

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

### 3.5.6. Czas pobytu w szpitalu

W badaniu Löwenberg 1998 ocenianym punktem końcowym była liczba dni spędzonych w szpitalu. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 26. Mediana czasu pobytu w szpitalu; MA vs DA (Löwenberg 1998)

Punkt końcowy	MA N=247	DA N=242	Wartość p	GRADE
Mediana czasu pobytu w szpitalu w dniach (95% CI)	31 (bd)	31 (bd)	p = 0,71	średnia

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, że mediana liczby dni pobytu w szpitalu była taka sama pomiędzy analizowanymi grupami i wynosiła 31 dni (p=0,71).

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

## 4. WNIOSKI

Celem niniejszej analizy było przedstawienie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa mitoksantronu (Mitoxantron-Ebewe®) podawanego w schemacie HAM (mitoksantron/wysokie dawki cytarabiny) w konsolidującym leczeniu pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie postacią ostrej białaczki szpikowej w porównaniu z HiDAC (wysokie dawki cytarabiny). Celem analizy jest ponadto przedstawienie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa schemacie MA (mitoksantron/cytarabina) w leczeniu indukującym w populacji pacjentów powyżej 60 roku życia z ostrą białaczką szpikową w porównaniu z DA (daunorubicyna/cytarabina).

Oceniana interwencja, mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) jest syntetycznym antybiotykiemz grupy antracenodionów (pochodną antrachinonu) o właściwościach cytostatycznych i immunosupresyjnych. Mitoksantron wiąże się z jądrowym DNA, zaburzając procesy transkrypcji i translacji. Zaburza czynność RNA i jest silnym inhibitorem topoizomerazy II, enzymu odpowiedzialnego za rozplatanie i naprawę uszkodzonych nici DNA [3].

Jednym ze wskazań rejestracyjnych produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® jest leczenie pacjentów z ostrej białaczki nieлимfocytowej u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi [3].

Ostre białaczki stanowią około 40% białaczek u ludzi dorosłych, a wśród nich 70 % przypadków stanowią ostre białaczki szpikowe (wg klasyfikacji ICD – C92.0) [14].

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych zidentyfikowano 2 pierwotne badania kliniczne z randomizacją: SWOG-8326 oraz Löwenberg 1998, spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu. Celem analizowanych prób klinicznych była ocena efektywności klinicznej mitoksantronu (Mitoxantron-Ebewe®) we wnioskowanym wskazaniu. Włączone eksperymenty umożliwiły przeprowadzenie bezpośrednich porównań: 1) HAM vs HiDAC w leczeniu konsolidującym w populacji pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie postacią ostrej białaczki szpikowej (SWOG-8326); 2) MA vs DA w leczeniu indukującym w populacji pacjentów powyżej 60 roku życia z ostrą białaczką szpikową (Löwenberg 1998).

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych.

W zastosowanym leczeniu konsolidującym w badaniu SWOG-8326 chorzy z grupy HAM otrzymywali mitoksantron w dawce 10 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu oraz cytarabinę w dawce 3 g/m<sup>2</sup>, co 12 godz., w dniach 1-3. Natomiast pacjenci z grupy HiDAC przyjmowali cytarabinę w dawce 3 g/m<sup>2</sup>, co 12 godz., w dniach 1-3.

Przeprowadzona analiza w oparciu o badanie SWOG-8326 wykazała, że zastosowanie mitoksantronu podawanego w skojarzeniu z wysokimi dawkami cytarabiny (HAM) w konsolidującym leczeniu pacjentów

w wieku 14-76 lat z nawrotową lub oporną na leczenie postacią ostrej białaczki szpikowej jest terapią o porównywaną skuteczności względem wysokich dawek cytarabiny (HiDAC). Mediana przeżycia całkowitego była taka sama w obu analizowanych grupach pacjentów i wynosiła 11 miesięcy.

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

Natomiast stosowanie schematu HAM związane było z osiągnięciem dłuższego przeżycia wolnego od choroby. Mediana przeżycia wolnego od choroby pacjentów leczonych HAM wyniosła 11 miesięcy (95% CI: 2; 12), natomiast pacjentów otrzymujących HiDAC – 8 miesięcy (95% CI: 4; 10). Różnica pomiędzy analizowanymi grupami nie osiągnęła znamienności statystycznej ( $p = 0,60$ ).

Profil bezpieczeństwa ocenianych technologii jest zbliżony. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia zgonów po zastosowaniu leczenia konsolidującego. Natomiast w przypadku utraty pacjentów z badania z powodu toksyczności wykazano, iż terapia HAM zwiększa szansę wystąpienia analizowanego punktu końcowego w porównaniu z podaniem HiDAC.

W leczeniu indukującym analizowanym w próbie klinicznej *Löwenberg 1998* zastosowano następujący schemat dawkowania: w grupie pacjentów otrzymujących schemat MA mitoksantron podawany był w dawce 8 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-3, cytarabina – 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-7; natomiast w grupie DA pacjenci otrzymywali daunorubicynę w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-3 oraz cytarbinę w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-7.

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej w oparciu o badanie *Löwenberg 1998* wykazano, że zastosowanie mitoksantronu podawanego w skojarzeniu z cytarabiną (MA) w indukcji leczenia pacjentów powyżej 60 roku życia z ostrą białaczką szpikową jest terapią skuteczniejszą oraz o porównywalnym profilu bezpieczeństwa względem schematu DA. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła oporność na leczenie wśród chorych leczonych MA jest istotnie niższy w porównaniu z odsetkiem obserwowanym wśród chorych przyjmujących DA. Częstość występowania całkowitej remisji/odpowiedzi na leczenie była wyższa w przypadku leczenia MA, jednakże nie wykazano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia analizowanego punktu końcowego. Natomiast częstość częściowej odpowiedzi na leczenie jest zbliżona niezależnie od zastosowanego leczenia. Analiza przeżycia została przeprowadzona w oparciu o przeżycie całkowite (mediana przeżycia, 5-letnie przeżycie całkowite, mediana przeżycia dla pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie, 5-letnie przeżycie całkowite dla pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie oraz zgony) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (mediana przeżycia wolnego od choroby oraz 5-letnie przeżycie wolne od choroby). Mediana czasu trwania przeżycia była wyższa w grupie MA (39 tygodni) w porównaniu do grupy DA (36 tygodni). Odsetek pacjentów, u których uzyskano 5-letnie przeżycie całkowite (OS) jest nieco wyższy w grupie pacjentów otrzymujących MA w porównaniu do grupy kontrolnej. Jednakże zarówno w przypadku mediany przeżycia, jak i w przypadku 5-letniego OS różnica pomiędzy interwencjami była nieistotna statystycznie.

Mediana czasu trwania przeżycia dla pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie również była wyższa w grupie MA (74 tygodnie) w porównaniu z grupą kontrolną (55 tygodni). Odsetek pacjentów, u których uzyskano 5-letnie przeżycie całkowite (OS) dla CR jest także nieco wyższy w grupie pacjentów otrzymujących MA w porównaniu do grupy kontrolnej (16% vs 12%). Uzyskane wyniki były jednak nieistotne statystycznie.

Nie wykazano, iż stosowanie schematu MA w porównaniu z terapią DA wiąże się z wydłużeniem czasu wolnego od choroby oraz uzyskaniem większego 5-letniego przeżycia wolnego od choroby.

W analizie bezpieczeństwa uwzględniającej zgony ogółem, wczesne zgony podczas chemioterapii, zgony po zastosowanym leczeniu indukującym, zdarzenia niepożądane ogółem oraz poważne infekcje wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami. Analiza czasu

*Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej*

trwania aplazji, czasu trwania gorączki oraz pobytu w szpitalu wskazała na brak znamienych różnic pomiędzy porównywanymi schematami (MA vs DA).



Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

## 5. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego [14].

Na etapie wyszukiwania badań do analizy głównej zastosowano ograniczenie dotyczące rodzaju badań. Zgodnie bowiem z pierwotnie przyjętymi założeniami zdecydowano o wyborze badań klinicznych o najwyższej wiarygodności – randomizowanych prób klinicznych z aktywnym komparatorem. Dodatkowo na etapie selekcji badań zastosowano ograniczenie odnośnie języka publikacji (włączone doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim wg. AOTMiT). Autorzy raportu do analizy głównej włączali badania opublikowane w postaci pełnych tekstów. Nie włączono zatem publikacji dostępnych jako doniesienia konferencyjne, ze względu na niemożliwą do przeprowadzenia ocenę wiarygodności tego typu doniesień.

W przeglądzie uwzględniono wszystkie odnalezione badania randomizowane, spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy (PICOS).

Do przeglądu włączono dwie próby kliniczne porównujące efektywność kliniczną mitoksantronu w skojarzeniu z innymi cytostatykami ze schematami chemioterapii stanowiących aktualną praktykę kliniczną (wg wytycznych klinicznych i opinii eksperta medycznego) w analizowanym wskazaniu – ostra białaczka szpikowa.

Należy podkreślić, w badaniu SWOG-8326 mitoksantron podawany jest jedynie w pierwszym dniu cyklu leczenia, co stanowi nieznaczną modyfikację w stosunku do zalecanego schematu dawkowania. W ramieniu komparatora zaś, HiDAC podawany był w dniach 1,2,3 zamiast w zalecanych 1,3 i 5., przy zachowaniu jednakowej całkowitej dawki/cykl. Autorzy analizy jednakże zdecydowali o uwzględnieniu wymienionego badania w dokumencie, mając na uwadze przesłanki dotyczące możliwości modyfikowania schematów dawkowania opartych na Ara-C.

Natomiast w badaniu Löwenberg 1998 dawki zarówno mitoksantronu, jak i daunorubicyny zredukowano

o odpowiednio 4 i 15 mg/m<sup>2</sup> w odniesieniu do dawki zdefiniowanej na podstawie wytycznych klinicznych oraz opinii eksperta medycznego. Autorzy analizy jednakże zdecydowali o uwzględnieniu wymienionego badania w dokumencie, mając na uwadze przesłanki dotyczące możliwości modyfikowania dawek w grupie starszych pacjentów.

Populacja zawarta w ChPL to dorośli i pacjenci w podeszłym wieku [3]. Natomiast do badania SWOG-8326 włączono pacjentów w wieku 14-76 lat. Może to wpłynąć na ograniczenia w odniesieniu wyników na populację docelową. Autorzy badania nie podali ponadto jaki odsetek stanowili pacjenci poniżej 18 roku życia.

W obu włączonych do analizy próbach klinicznych nie zastosowano podwójnego zaślepienia. Fakt ten teoretycznie wiąże się z obniżeniem wiarygodności badań. Z założenia bowiem brak zaślepienia próby zwiększa ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego ze znajomością zastosowanej interwencji przez pacjentów oraz personel medyczny (ang. *performance bias*). Należy mieć jednak na uwadze specyfikę problemu zdrowotnego (schorzenie nowotworowe) oraz rodzaj analizowanych

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

punktów końcowych (obiektywne, w większości zdefiniowane za pomocą ściśle sprecyzowanych kryteriów).

W badaniu SWOG-8326 nie została zachowana analiza ITT. Kolejnym ograniczeniem w badaniu SWOG-8326 jest niewielka liczebność badanej próby podczas leczenia konsolidującego (48 pacjentów).

W badaniu *Löwenberg 1998* w ocenie punktu końcowego: poważne infekcje odnotowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy tym prezentowanym przez autorów badania a tym wynikającym z przeprowadzonej przez autorów analizy statystycznej. Przeprowadzona przez autorów raportu analiza statystyczna wskazywała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami dla analizowanego punktu końcowego, podczas gdy autorzy badania *Löwenberg 1998* podali, iż ta sama różnica była istotna statystycznie. W związku z brakiem informacji co do zastosowanej metody statystycznej w badaniu *Löwenberg 1998* odnośnie poważnych infekcji zdecydowano się na wnioskowanie zgodne z przedstawionym przez autorów niniejszej analizy.

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

## 6. DYSKUSJA

### 6.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji (przeprowadzonego dn. 10.03.2015 r.) dla produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Celem ograniczenia liczby rekordów zastosowano zawężenie na analizowaną jednostkę chorobową oraz typ badania (szczegółowa metodyka wyszukiwania i selekcji zamieszczona w dokumencie „Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza efektywności klinicznej).

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych zidentyfikowano 2 pierwotne badania kliniczne z randomizacją: *SWOG-8326* oraz *Löwenberg 1998*, spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu. Celem analizowanych prób klinicznych była ocena efektywności klinicznej mitoksantronu (Mitoxantron-Ebewe®) we wnioskowanym wskazaniu. Włączone eksperymenty umożliwiły przeprowadzenie bezpośrednich porównań: 1) HAM vs HiDAC w leczeniu konsolidującym w populacji pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie postacią ostrej białaczki szpikowej (*SWOG-8326*); 2) MA vs DA w leczeniu indukującym w populacji pacjentów powyżej 60 roku życia z ostrą białaczką szpikową (*Löwenberg 1998*).

### 6.2. Wybór komparatora

#### Leczenie indukujące

Wybór leczenia indukującego remisję w analizowanej populacji (>60 lat) zależy od wieku, stanu ogólnego oraz ryzyka cytogenetyczno-molekularnego. Ze względu na niezadowolające dotychczasowe wyniki leczenia chorych powyżej 60. roku życia powinni być w miarę możliwości włączani do badań klinicznych. U pacjentów w wieku >75 lat oraz 60-75 lat z PS>2 należy rozważyć BSC [4]. Wg wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu indukującym remisję u starszych pacjentów stosuje się Ara-C 100-200 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 7 dni, z daunorubicyną w dawce 45-60 mg/m<sup>2</sup> i.v. (wg wytycznych NCCN maksymalna dawka daunorubicyny wynosi 90 mg/m<sup>2</sup>) lub idarubicyną 10 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 3 kolejne dni (standardowe leczenie w schemacie 3+7) [4, 5, 6]. Do innych schematów leczenia, mających znaczenie paliatywne, rekomendowanych przez wytyczne należą:

1. niskie dawki Ara-C (20 mg/m<sup>2</sup> co 12 h s.c.) [4, 5, 6, 7],
2. azacytydyna [4, 6],
3. decytabina [4, 6].

Zgodnie opinią eksperta medycznego, obecnie w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu indukującym AML u osób >60 r.ż. najczęściej stosuje się schemat DA: daunorubicyna 45 mg/m<sup>2</sup> i.v. dni 1-3, Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. dni 1-7, opcjonalnie skojarzony z kladrybiną (5 mg/m<sup>2</sup> i.v. dni 1-5). Należy mieć na uwadze, że leczenie indukujące u osób starszych jest w dużym stopniu zindywidualizowane i może wymagać dostosowania dawek, zatem dawki substancji czynnych stosowane w ramach powyższego schematu w rzeczywistej praktyce klinicznej mogą być niższe niż wskazane [8].

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

Odpowiedni komparator dla schematu zawierającego mitoksantron w leczeniu indukującym stanowi więc ww. leczenie skojarzone, które jest aktualną praktyką kliniczną.

### Leczenie konsolidujące

Zgodnie z wytycznymi, podstawą leczenia konsolidującego w analizowanej grupie pacjentów (<60 r.ż) jest chemioterapia z zastosowaniem wysokich dawek Ara-C (3 g/m<sup>2</sup>) [4, 5, 6, 9]. Standardowe leczenie konsolidujące składa się z 1-4 cykli cytarabiny w dawce 3g/m<sup>2</sup> co 12 godzin, podawanych w 1, 3 i 5 dniu (z reguły 3-4 cykle) [4, 5, 6].

Powyższy schemat uznano za adekwatną technologię opcjonalną dla wybranego schematu z mitoksantronem w leczeniu konsolidującym pacjentów w wieku <60 lat.

Zdaniem panelu eksperów *European LeukemiaNet* liczba cykli oraz adekwatny schemat dawkowania Ara-C pozostają nadal kwestią otwartą [5]. Zatem autorzy niniejszej analizy dopuścili możliwość modyfikacji schematu dawkowania Ara-C w leczeniu konsolidującym (liczba cykli/ dni w których podawano lek).

Tabela 27. Podsumowanie wyboru komparatorów dla analizowanych interwencji

	Interwencja	Komparator	Uzasadnienie wyboru komparatora
indukcja	<b>MA<sup>1</sup></b> mitoksantron 12 mg/m <sup>2</sup> i.v. dni 1-3 Ara-C 100-200 mg/m <sup>2</sup> i.v. dni 1-7	<b>DA<sup>1</sup></b> daunorubicyna 45 mg/m <sup>2</sup> i.v. dni 1-3 Ara-C 100 mg/m <sup>2</sup> i.v. dni 1-7 ± kladrybina 5 mg/m <sup>2</sup> i.v. dni 1-5	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ istniejąca praktyka</li> <li>➤ opinia eksperta medycznego</li> <li>➤ refundowany</li> <li>➤ zgodny z polskimi i zagranicznymi wytycznymi leczenia</li> </ul>
konsolidacja	<b>HAM</b> HiDAC 3g/m <sup>2</sup> i.v. co 12 h dni 1-3 mitoksantron 10 mg/m <sup>2</sup> i.v. dni 3-5	<b>HiDAC<sup>2</sup></b> Ara-C 3g/m <sup>2</sup> i.v. co 12 h dni 1, 3 i 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ refundowany</li> <li>➤ zgodny z polskimi i zagranicznymi wytycznymi leczenia</li> </ul>

<sup>1</sup>Leczenie indukujące u osób starszych jest w dużym stopniu zindywidualizowane i może wymagać dostosowania dawek [8]; w związku z tym założono możliwość włączenia badań, w których zastosowano zredukowane dawki ww. leków.<sup>2</sup>Założono możliwość modyfikacji schematu dawkowania.

Powyższy wybór spełnia zalecenia wytycznych HTA (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi) [10] oraz wymagane kryteria formalno-prawne [11, 12].

### 6.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

W oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów zakwalifikowanych do udziału we włączonych badaniach klinicznych można wnioskować, iż populacje wyjściowe analizowane w powyższych eksperymentach nie różniły się znacząco pod względem większości cech demograficznych i klinicznych.

W obserwacji klinicznej SWOG-8326 w leczeniu konsolidującym wzięło udział 48 pacjentów, z czego 24 przypisano do grupy ocenianej interwencji tj. stosującej schemat HAM oraz 24 pacjentów do grupy stosującej HiDAC. Natomiast w badaniu Löwenberg 1998 247 pacjentów przypisano do grupy ocenianej interwencji tj. stosującej schemat leczenia indukującego MA oraz 242 pacjentów do grupy przyjmującej schemat DA. Zatem reprezentatywność populacji ocenianej w badaniu Löwenberg 1998 włączonym do niniejszej analizy należy ocenić wysoko. Natomiast liczebność populacji podczas leczenia konsolidującego w badaniu SWOG-8326 jest stosunkowo niska. Należy mieć jednak na uwadze, iż idea badań klinicznych polega na tym, aby o ile w rzeczywistości istnieje różnica o klinicznie istotnym rozmiarze uzyskać jej istotne statystycznie potwierdzenie dla jak najmniejszej liczby pacjentów. Ma to uzasadnienie zarówno etyczne jak i ekonomiczne – bardzo wątpliwe etycznie byłoby odmawianie terapii o skuteczności potwierdzonej na względnie niewielkiej próbie pacjentom z niepotrzebnie licznej grupy kontrolnej, a zwiększanie liczby pacjentów ponad niezbędną prowadziłoby do zbędnej eskalacji kosztów badania.

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego [14] wybraną populację docelową stanowią pacjenci z ostrą białaczką szpikową (nieлимfocytową). Wybrana populacja jest zgodna z populacją włączoną do badań SWOG-8326 oraz Löwenberg 1998, stanowiących podstawę niniejszej analizy. Wybrana populacja docelowa jest również zbieżna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® [3].

Populacja zawarta w ChPL to dorośli i pacjenci w podeszłym wieku [3]. Natomiast do badania SWOG-8326 włączono pacjentów w wieku 14-76 lat. Może to wpłynąć na ograniczenia w odniesieniu wyników na populację docelową. Autorzy badania nie podali ponadto jaki odsetek stanowili pacjenci poniżej 18 roku życia.

Ocenianą interwencją stanowi mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®), który jest syntetycznym antybiotykiem z grupy antracenodionów (pochodną antrachinonu) o właściwościach cytostatycznych

i immunosupresyjnych. W badaniu SWOG-8326 mitoksantron podawany jest jedynie w pierwszym dniu cyklu leczenia, co stanowi nieznaczną modyfikację w stosunku do zalecanego schematu dawkowania. W ramieniu komparatora zaś, HiDAC podawany był w dniach 1,2,3 zamiast w zalecanych 1,3 i 5., przy zachowaniu jednakowej całkowitej dawki/cykl. Autorzy analizy jednakże zdecydowali o uwzględnieniu wymienionego badania w dokumencie, mając na uwadze przesłanki dotyczące możliwości modyfikowania schematów dawkowania opartych na Ara-C.

W badaniu Löwenberg 1998 włączonym badaniu dawki zarówno mitoksantronu, jak i daunorubicyny zredukowano o odpowiednio 4 i 15 mg/m<sup>2</sup> w odniesieniu do dawki zdefiniowanej na podstawie wytycznych klinicznych oraz opinii eksperta medycznego. Autorzy analizy jednakże zdecydowali o uwzględnieniu wymienionego badania w dokumencie, mając na uwadze przesłanki dotyczące możliwości modyfikowania dawek w grupie starszych pacjentów.

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistemu związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania.

Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być klinicznie istotne efekty zdrowotne. Mając na uwadze wytyczne EMA oraz FDA dotyczące oceny efektywności klinicznej leków w chorobach nowotworowych w analizie uwzględniono następujące istotne klinicznie punkty końcowe:

- przeżycie całkowite;
- przeżycie wolne od progresji;
- odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa);
- oporność na leczenie;
- bezpieczeństwo terapii.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą

na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

Decyzję o uznaniu ww. parametrów za punkty końcowe, które zostaną poddane ocenie, podjęto w oparciu o odnalezione zalecenia, doniesienia literaturowe oraz rekomendacje.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej mitoksantronu w przedmiotowym wskazaniu jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego.

#### 6.4. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wszystkie włączone do analizy badania (SWOG-8326, Löwenberg 1998) oznaczone były numerem IIA co oznacza, że stanowiły poprawnie zaprojektowane kontrolne próby kliniczne z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach. W procesie oceny wiarygodności badań przyporządkowano jej odpowiedni współczynnik wiarygodności EBM w skali Jadad.

Analizowane próby kliniczne uzyskały 2 (badanie SWOG-8326) oraz 3 punkty (Löwenberg 1998) w skali Jadad na 5 możliwych do zdobycia, co wskazuje na ich niską oraz średnią wiarygodność. Należy jednak wziąć pod uwagę, iż obniżenie punktacji wiąże się przede wszystkim z brakiem podwójnego zaślepienia. Ze względu na fakt, iż badania kliniczne dotyczące chorób nowotworowych nie są zazwyczaj przeprowadzane z zaślepieniem próby, dlatego też jakość tego typu badań w skali Jadad nie determinuje włączenia do przeglądu. Należy mieć na uwadze ograniczoną możliwość zastosowania tej skali w problematyce nowotworowej.

W badaniu Löwenberg 1998 przedstawiono opis zastosowanej metody randomizacji. Utajnienie procesu randomizacji (*allocation concealment*) zostało najprawdopodobniej zachowane w badaniu Löwenberg 1998 (losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych przeprowadzono centralnie, co może sugerować utajenie kodu randomizacji).

Włączone do analizy badania zostały zaprojektowane w typie *superiority*.

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

W badaniu Löwenberg 1998 wyniki dotyczące skuteczności (za wyjątkiem punktu końcowego DFS) oraz bezpieczeństwa zostały przedstawione dla populacji ITT (*intention-to-treat*), czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji. Natomiast w badaniu SWOG-8326 analiza ITT nie została zachowana.

Jakość wyników została określona na poziomie wysokim oraz średnim (patrz ocena wg GRADE).

## 6.5. 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.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące bazy:

- Medline przez Pubmed;
- Embase;
- Cochrane Library (The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register);
- CRD (Center for Reviews and Dissemination).

Wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono w dniu 10.03.2015 r. (Pubmed, Embase, Cochrane) oraz w dniu 01.04.2015 r. (CRD).

W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Wyszukiwanie doprowadziło do odnalezienia 1 przeglądu systematycznego, który został uwzględniony w niniejszym raporcie HTA:

- Ziogas DC, Voulgarelis M, Zintzaras E: A Network meta-analysis of randomized controlled trials of induction treatments in acute myeloid leukemia in the elderly. 2011 [13]

Autorzy raportu dokonali pełnej weryfikacji referencji wszystkich odnalezionych przeglądów systematycznych.

W badaniach włączonych do przeglądu Ziogas 2011 zastosowane schematy leczenia były odmienne od schematów uwzględnionych w niniejszej analizie.

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nielimfocytowej – analiza efektywności klinicznej

Tabela 28. Charakterystyka włączonego przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																								
		<p><b>Populacja:</b> pacjenci &gt; 45 r.ż. z ostrą białaczką szpikową.</p> <p><b>Interwencja:</b> MTX vs PL lub MTX w połączeniu ze steroidami vs placebo + steroidy</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> I-rzędowe: remisja całkowita (CR)</p> <p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>typ badania:</b> badania RCT;</li> <li>• <b>przeszukiwane bazy:</b> PubMed, EMBASE, The Central Registry of Controlled Trials of the Cochrane Library</li> <li>• <b>słowa kluczowe:</b> synonimy dla ostrej białaczki szpikowej, typu chemioterapii (indukująca), badań RCT, oraz określenia związane z grupami wiekowymi pacjentów</li> <li>• <b>kryteria wykluczenia:</b> badania inne niż RCT, inne rodzaje terapii (konsolidacyjna, leczenie podtrzymujące), inne rodzaje białaczki, abstrakty</li> </ul> <p><b>język:</b> angielski.</p>	<p>W ramach przeglądu systematycznego Zlogas 2011 włączono 65 badań RCT porównujących różne chemioterapie indukujące. Część z nich dotyczyła schematów chemioterapii zawierających mitoksantron. Poniżej zostaną przedstawione wyniki i wnioski odnoszące się do efektywności klinicznej schematów chemioterapii z mitoksantronem względem wybranego komparatora.</p>																								
			<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Porównanie pośrednie</th> </tr> <tr> <th>Ramię 1</th> <th>Ramię 2</th> <th>Liczba badań</th> <th>Liczba pacjentów</th> <th>Wynik metaanalizy [OR (95% CI)]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Daunorubicyna (30+50 mg/m<sup>2</sup> x 3d) + cytarabina (100 mg/m<sup>2</sup> x 7-10d) + tioguanina (100 mg/m<sup>2</sup> x 10d)</td> <td>Mitoksantron (8-12 mg/m<sup>2</sup> x 3d) + cytarabina (100 mg/m<sup>2</sup> x 5-7d)</td> <td>4</td> <td>1802</td> <td>1,07 (0,45-2,53)</td> </tr> <tr> <td>Idarubicyna (8-12 mg/m<sup>2</sup> x 3d) + cytarabina (100 mg/m<sup>2</sup> x 7d) +/- etopozyd (100 mg/m<sup>2</sup> x 3d)</td> <td>Mitoksantron (7-12 mg/m<sup>2</sup> x 3d) + cytarabina (100 mg/m<sup>2</sup> x 5-7d) +/- etopozyd (100 mg/m<sup>2</sup> x 3d)</td> <td>3</td> <td>396</td> <td>0,85 (0,57-1,27)</td> </tr> <tr> <td>Mitoksantron (12 mg/m<sup>2</sup> x 3d) + cytarabina (100 mg/m<sup>2</sup> x 5-7d)</td> <td>Daunorubicyna (50 mg/m<sup>2</sup> x 3d) + cytarabina (100 mg/m<sup>2</sup> x 10d) + etopozyd (100 mg/m<sup>2</sup> x 5-7d)</td> <td>2</td> <td>992</td> <td>0,52 (0,38-0,71)**</td> </tr> </tbody> </table>	Porównanie pośrednie				Ramię 1	Ramię 2	Liczba badań	Liczba pacjentów	Wynik metaanalizy [OR (95% CI)]	Daunorubicyna (30+50 mg/m <sup>2</sup> x 3d) + cytarabina (100 mg/m <sup>2</sup> x 7-10d) + tioguanina (100 mg/m <sup>2</sup> x 10d)	Mitoksantron (8-12 mg/m <sup>2</sup> x 3d) + cytarabina (100 mg/m <sup>2</sup> x 5-7d)	4	1802	1,07 (0,45-2,53)	Idarubicyna (8-12 mg/m <sup>2</sup> x 3d) + cytarabina (100 mg/m <sup>2</sup> x 7d) +/- etopozyd (100 mg/m <sup>2</sup> x 3d)	Mitoksantron (7-12 mg/m <sup>2</sup> x 3d) + cytarabina (100 mg/m <sup>2</sup> x 5-7d) +/- etopozyd (100 mg/m <sup>2</sup> x 3d)	3	396	0,85 (0,57-1,27)	Mitoksantron (12 mg/m <sup>2</sup> x 3d) + cytarabina (100 mg/m <sup>2</sup> x 5-7d)	Daunorubicyna (50 mg/m <sup>2</sup> x 3d) + cytarabina (100 mg/m <sup>2</sup> x 10d) + etopozyd (100 mg/m <sup>2</sup> x 5-7d)	2	992	0,52 (0,38-0,71)**
Porównanie pośrednie																											
Ramię 1	Ramię 2	Liczba badań	Liczba pacjentów	Wynik metaanalizy [OR (95% CI)]																							
Daunorubicyna (30+50 mg/m <sup>2</sup> x 3d) + cytarabina (100 mg/m <sup>2</sup> x 7-10d) + tioguanina (100 mg/m <sup>2</sup> x 10d)	Mitoksantron (8-12 mg/m <sup>2</sup> x 3d) + cytarabina (100 mg/m <sup>2</sup> x 5-7d)	4	1802	1,07 (0,45-2,53)																							
Idarubicyna (8-12 mg/m <sup>2</sup> x 3d) + cytarabina (100 mg/m <sup>2</sup> x 7d) +/- etopozyd (100 mg/m <sup>2</sup> x 3d)	Mitoksantron (7-12 mg/m <sup>2</sup> x 3d) + cytarabina (100 mg/m <sup>2</sup> x 5-7d) +/- etopozyd (100 mg/m <sup>2</sup> x 3d)	3	396	0,85 (0,57-1,27)																							
Mitoksantron (12 mg/m <sup>2</sup> x 3d) + cytarabina (100 mg/m <sup>2</sup> x 5-7d)	Daunorubicyna (50 mg/m <sup>2</sup> x 3d) + cytarabina (100 mg/m <sup>2</sup> x 10d) + etopozyd (100 mg/m <sup>2</sup> x 5-7d)	2	992	0,52 (0,38-0,71)**																							
<b>Zlogas 2011 [13]</b>	<p><b>Cel:</b> Porównanie efektywności terapii indukujących u starszych pacjentów z ostrą białaczką szpikową. <b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z meta analizą sieciową.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> do 30 września 2010 roku</p>																										
<b>Źródło finansowania:</b>																											
<b>Brak</b>																											
<b>Podtyp badania: IA</b>																											



**Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoksantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej**

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski		
Daunorubicyna (45 mg/m <sup>2</sup> x 3d) + cytarabina (200 mg/m <sup>2</sup> x 7d)	Mitoksantron (10 mg/m <sup>2</sup> x 5d) + etopozyd (100 mg/m <sup>2</sup> x 5d)		1	328	1,49 (0,95-2,33)
Mitoksantron (12 mg/m <sup>2</sup> x 3d) + cytarabina (3000 mg/m <sup>2</sup> x 5d)	Mitoksantron (80 mg/m <sup>2</sup> x 1d) + cytarabina (3000 mg/m <sup>2</sup> x 5d)		1	54	0,55 (0,19-1,62)
Daunorubicyna (80 mg/m <sup>2</sup> x 3d) + cytarabina (200 mg/m <sup>2</sup> x 7d)	Daunorubicyna (80 mg/m <sup>2</sup> x 3d) + cytarabina (200 mg/m <sup>2</sup> x 7d) + mitoksantron (12 mg/m <sup>2</sup> x 3d) + cytarabina (1000 mg/m <sup>2</sup> x 3d) (podwójna indukcja)		1	171	0,80 (0,42-1,53)
Daunorubicyna (80 mg/m <sup>2</sup> x 3d) + cytarabina (200 mg/m <sup>2</sup> x 7d)	Daunorubicyna (80 mg/m <sup>2</sup> x 3d) + cytarabina (500 mg/m <sup>2</sup> x 7d) + mitoksantron (12 mg/m <sup>2</sup> x 3d) + cytarabina (1000 mg/m <sup>2</sup> x 3d) (sekwencyjny czas indukcji)		1	163	0,58 (0,29-1,16)

**Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nielimfocytowej – analiza efektywności klinicznej**

<b>Badanie</b>	<b>Metodyka</b>	<b>Kryteria selekcji</b>	<b>Wyniki i wnioski</b>
		<p>Mitoksantron (10 mg/m<sup>2</sup> x 6d) + cytarabina (1000 mg/m<sup>2</sup> x 6d)</p> <p>Daunorubicyna (60 mg/m<sup>2</sup> x 3d) + cytarabina (100 mg/m<sup>2</sup> x 8d) + tioguanina (100 mg/m<sup>2</sup> x 7d)</p>	<p>1</p> <p>930</p> <p>1,16 (0,90-1,51)</p>
		**p<0,01	
		<b>Ramię 1</b>	<b>Ramię 2</b>
		<b>Wynik metaanalizy [OR (95% CI)]</b>	
		<p>Mitoksantron (8-12 mg/m<sup>2</sup> x 3d) + cytarabina (100 mg/m<sup>2</sup> x 5-7d)</p> <p>Daunorubicyna (30-60 mg/m<sup>2</sup> x 3d) + cytarabina (100 mg/m<sup>2</sup> x 7-10d)</p>	<p>1,28 (0,85-1,94)</p>
		<p>Mitoksantron (80 mg/m<sup>2</sup> x 1d) + cytarabina (3000 mg/m<sup>2</sup> x 5d)</p> <p>Daunorubicyna (30-60 mg/m<sup>2</sup> x 3d) + cytarabina (100 mg/m<sup>2</sup> x 7-10d)</p>	<p>1,02 (0,24-4,28)</p>
		<p>Mitoksantron (10 mg/m<sup>2</sup> x 4d) + cytarabina (500 mg/m<sup>2</sup> x 4d)</p> <p>Daunorubicyna (30-60 mg/m<sup>2</sup> x 3d) + cytarabina (100 mg/m<sup>2</sup> x 7-10d)</p>	<p>0,55 (0,13-2,42)</p>

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

## 6.6. Ocena wiarygodności badań wg Jadad

Tabela 29. 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
<b>MAX</b>	<b>5</b>

Poniżej zestawiono oceny poszczególnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Tabela 30. Ocena wiarygodności badania SWOG-8326

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.)?	0
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
<b>MAX</b>	<b>2</b>

Tabela 31. Ocena wiarygodności badania Löwenberg 1998

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

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej  
 – analiza efektywności klinicznej

Pytanie	Liczba punktów
<b>Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?</b>	0
<b>Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?</b>	0
<b>Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?</b>	0
<b>Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?</b>	0
<b>Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?</b>	1
<b>MAX</b>	<b>3</b>

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

## 7. PIŚMIENNICTWO

### Publikacje włączone do analizy głównej

1. Karanes C1, Kopecky KJ, Head DR, Grever MR, Hynes HE, Kraut EH, Vial RH, Lichtin A, Nand S, Samlowski WE, Appelbaum FR. A phase III comparison of high dose ARA-C (HIDAC) versus HIDAC plus mitoxantrone in the treatment of first relapsed or refractory acute myeloid leukemia Southwest Oncology Group Study. *Leuk Res.* 1999 Sep;23(9): 787-94.
2. Löwenberg B1, Suciú S, Archimbaud E, Haak H, Stryckmans P, de Cataldo R, Dekker AW, Berneman ZN, Thyss A, van der Lelie J, Sonneveld P, Visani G, Fillet G, Hayat M, Hagemeyer A, Solbu G, Zittoun R. Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy--the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report. European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group. *J Clin Oncol.* 1998 Mar;16(3): 872-81.

### Dyskusja, wnioski, ograniczenia

3. Charakterystyka produktu leczniczego: Mitoxantron-Ebewe®.
4. Wierzbowska A. Ostra białaczka szpikowa 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\\_ostra\\_bial\\_szpikowa.pdf](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_ostra_bial_szpikowa.pdf) (dostęp 24.03.2015).
5. Döhner H, Estey EH, Amadori S et al. European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2010;115(3):453-74.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Acute Myeloid Leukemia. Version 1.2015 [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf) (dostęp 27.03.2015).
7. British Committee for Standards in Haematology, Milligan DW, Grimwade D et al. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. *Br J Haematol.* 2006;135(4):450-74.
8. Kata D, Kyrzch-Krzemień S. Ostra białaczka szpikowa – współczesne poglądy na patogenezę, postępowanie diagnostyczne, klasyfikację, stratyfikację prognostyczną i leczenie. *Postępy Nauk Medycznych* 2011;7:601-609.
9. Fey M, Dreyling M. ESMO Guidelines Working Group. Acute myeloblastic leukemia in adult patients: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2009;20 Suppl 4:100-1.
10. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
11. 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.).
12. 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.
13. Ziogas DC, Voulgarelis M, Zintzaras E: A Network meta-analysis of randomized controlled trials of induction treatments in acute myeloid leukemia in the elderly. *Clinical Therapeutics* 2011, 33(3): 254-279.

Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej – analiza efektywności klinicznej

## SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka badania włączonego do analizy (SWOG-8326).....	10
Tabela 2. Przepływ pacjentów w badaniu (SWOG-8326).....	11
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania włączonego do analizy (SWOG-8326).....	12
Tabela 4. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonego badania – populacja ogółem (SWOG-8326).....	12
Tabela 5. Charakterystyka interwencji – faza leczenia konsolidującego (SWOG-8326).....	14
Tabela 6. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych we włączonym badaniu w leczeniu konsolidującym (SWOG-8326).....	15
Tabela 7. Przeżycie całkowite; HAM vs HiDAC (SWOG-8326).....	15
Tabela 8. Przeżycie wolne od choroby; HAM vs HiDAC (SWOG-8326).....	16
Tabela 9. Zgony; HAM vs HiDAC (SWOG-8326).....	16
Tabela 10. Utrata z leczenia/badania z powodu toksyczności; HAM vs HiDAC (SWOG-8326).....	17
Tabela 11. Charakterystyka badania włączonego do analizy (Löwenberg 1998).....	18
Tabela 12. Przepływ pacjentów w badaniu (Löwenberg 1998).....	19
Tabela 13. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania włączonego do analizy (Löwenberg 1998).....	20
Tabela 14. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Löwenberg 1998).....	20
Tabela 15. Charakterystyka interwencji – faza leczenia konsolidującego (Löwenberg 1998).....	22
Tabela 16. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych we włączonym badaniu (Löwenberg 1998).....	22
Tabela 17. Całkowita odpowiedź na leczenie; MA vs DA (Löwenberg 1998).....	23
Tabela 18. Częściowa odpowiedź na leczenie; MA vs DA (Löwenberg 1998).....	24
Tabela 19. Oporność na leczenie; MA vs DA (Löwenberg 1998).....	24
Tabela 20. Przeżycie całkowite; MA vs DA (Löwenberg 1998).....	25
Tabela 21. Przeżycie wolne of choroby; MA vs DA (Löwenberg 1998).....	26
Tabela 22. Zgony ogółem, wczesne zgony podczas chemioterapii oraz zgony po leczeniu indukującym; MA vs DA (Löwenberg 1998).....	27
Tabela 23. Poważne infekcje; MA vs DA (Löwenberg 1998).....	27
Tabela 24. Mediana czasu trwania aplazji; MA vs DA (Löwenberg 1998).....	28
Tabela 25. Mediana czasu trwania gorączki; MA vs DA (Löwenberg 1998).....	28
Tabela 26. Mediana czasu pobytu w szpitalu; MA vs DA (Löwenberg 1998).....	29
Tabela 27. Podsumowanie wyboru komparatorów dla analizowanych interwencji.....	36
Tabela 28. Charakterystyka włączonego przeglądu systematycznego.....	40
Tabela 29. Opis skali Jadad.....	43
Tabela 30. Ocena wiarygodności badania SWOG-8326.....	43
Tabela 31. Ocena wiarygodności badania Löwenberg 1998.....	43