

**Instytut Arcana**

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

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

Załącznik 1  
Mitoksantron (produkt leczniczy  
Mitoxantron-Ebewe<sup>®</sup>)  
w leczeniu przerzutowego raka  
piersi  
– analiza efektywności klinicznej

Kraków, maj 2015



Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi  
 – 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 i DOKSORUBICYNY PODAWANYCH W SKOJARZENIU Z CYKLOFOSFAMIDEM I 5-FLUOROURACYLEM W LECZENIU PRZERZUTOWEGO RAKA PIERSI .....</b>	<b>10</b>
2.1. Wyniki wyszukiwania publikacji .....	10
2.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów .....	11
2.3. Charakterystyka interwencji.....	13
2.4. Skuteczność kliniczna.....	14
2.4.1. Odpowiedź na leczenie.....	15
2.4.1. Analiza przeżycia.....	16
2.4.1. Czas do wystąpienia zdarzenia .....	17
2.4.2. Jakość życia .....	18
2.5. Bezpieczeństwo .....	19
2.5.1. Utrata z leczenia/badania.....	19
2.5.2. Toksyczność hematologiczna .....	19
2.5.1. Toksyczność kardiologiczna .....	20
2.5.2. Inne zdarzenia niepożądane .....	22
2.5.3. Redukcja dawki .....	24
<b>3. Analiza porównawcza efektywności klinicznej Mitoksantronu z DOKSORUBICYNĄ PODAWANYCH W SKOJARZENIU Z CYKLOFOSFAMIDEM W LECZENIU PRZERZUTOWEGO RAKA PIERSI .....</b>	<b>25</b>
3.1. Wyniki wyszukiwania publikacji .....	25
3.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów .....	26
3.3. Charakterystyka interwencji.....	28
3.4. Skuteczność kliniczna.....	29
3.4.1. Odpowiedź na leczenie.....	30
3.4.2. Analiza przeżycia.....	30
3.4.3. Czas do wystąpienia zdarzenia .....	31
3.4.4. Jakość życia .....	31
3.5. Bezpieczeństwo .....	32
3.5.1. Utrata z leczenia/badania.....	32
3.5.2. Toksyczność hematologiczna .....	32
3.5.3. Toksyczność kardiologiczna .....	33
3.5.4. Inne zdarzenia niepożądane .....	33
3.5.5. Redukcja dawki .....	34

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi  
 – analiza efektywności klinicznej

<b>4. Wnioski .....</b>	<b>36</b>
<b>5. Ograniczenia .....</b>	<b>38</b>
<b>6. Dyskusja.....</b>	<b>40</b>
6.1. Wyszukiwanie.....	40
6.2. Wybór komparatora .....	40
6.3. Wiarygodność zewnętrzna.....	41
6.4. Wiarygodność wewnętrzna .....	42
6.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami.....	43
6.6. Ocena wiarygodności badań wg Jadad .....	46
<b>7. Piśmiennictwo .....</b>	<b>47</b>
<b>Spis tabel .....</b>	<b>49</b>

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi  
 – analiza efektywności klinicznej

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>A</b>	dokсорubicyna
<b>AC</b>	dokсорubicyna, cyklofosfamid
<b>AE</b>	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>bd</b>	brak danych
<b>BUN</b>	azot mocznika (ang. <i>blood urea nitrogen</i> )
<b>CAF</b>	cyklofosfamid, dokсорubicyna, 5-fluorouracyl
<b>CHF</b>	zastoinowa niewydolność serca (ang. <i>congestive heart failure</i> )
<b>CMEP</b>	cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl, prednizon
<b>CMF</b>	cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl
<b>CNF</b>	cyklofosfamid, mitoksantron, 5-fluorouracyl
<b>CR</b>	odpowieź/emisja całkowita (ang. <i>complete response/remission</i> )
<b>EC</b>	epirubicyna, cyklofosfamid
<b>ECG</b>	elektrokardiografia
<b>ER</b>	receptor estrogenowy
<b>GRADE</b>	Skala oceny siły dowodów (ang. <i>Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation Working Group</i> )
<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>LDH</b>	dehydrogenaza mleczanowa
<b>LVEF</b>	frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i> )
<b>m</b>	metr
<b>mg</b>	miligram
<b>MM</b>	mitoksantron, metotreksat
<b>msc</b>	miesiące
<b>N</b>	mitoksantron
<b>NC</b>	mitoksantron, cyklofosfamid
<b>NFL</b>	mitoksantron, 5-fluorouracyl, leucovorin
<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

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi  
 – analiza efektywności klinicznej

	określonym czasie.
<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/pacjentek
<b>RCT</b>	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>SD</b>	stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i> )
<b>TTP</b>	czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i> )
<b>SGOT/AST</b>	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>serum glutamic oxaloacetic transaminase/aspartate aminotransferase</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>vs</b>	versus

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi  
– analiza efektywności klinicznej

## 1. STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest przedstawienie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mitoksantronu (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w porównaniu z doksorubicyną, podawanych w skojarzeniu z cyklofosfamidem oraz cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem piersi.

Niniejsza pozycja stanowi załącznik do dokumentu „Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza efektywności klinicznej” i jest integralną częścią 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*.

### Analiza efektywności klinicznej

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano i uzyskano dotęp do pełnych tekstów dwóch randomizowanych badań klinicznych (IIA) spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy (*Bennett 1988, Heidemann 1993*). Oba badania zostały ocenione na 3 punkty w skali Jadad, obniżenie punktacji wynikało z braku podwójnego zaślepienia w badaniu.

W ramach pierwszego z badań (*Bennett 1988*) porównywano efektywność kliniczną mitoksantronu z doksorubicyną, podawanych w skojarzeniu z cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem (schemat CNF vs schemat CAF) w populacji pacjentek z przerzutowym rakiem piersi. Do badania włączono pacjentki głównie w wieku >50 lat (>60%), w stanie ogólnym 0-1 (>60%) wg skali sprawności Zubroda (inaczej ECOG, Zubroda-ECOG-WHO). Zastosowane dawkowanie substancji czynnych w ramach poszczególnych schematów było zgodne z zaleceniami postępowania klinicznego oraz Charakterystyką produktu leczniczego (w przypadku mitoksantronu).

W analizie zaprezentowano udostępnione przez autorów badania wyniki dla analizy *interim* (*Bennett 1985*) oraz dla analizy końcowej (*Bennett 1988*).

Ocenę skuteczności terapii przeprowadzono w oparciu o analizę odpowiedzi na leczenie, analizę przeżycia, czas trwania odpowiedzi, czasów do wystąpienia niepowodzenia terapii oraz progresji lub zgonu. W badaniu oceniano również jakość życia pacjentów leczonych porównywanymi schematami.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała brak różnic w zakresie częstości występowania odpowiedzi na leczenie (całkowitej, częściowej, ogółem, stabilizacji) lub progresji. Całkowita odpowiedź na leczenie (analiza końcowa) wystąpiła w obu grupach terapeutycznych u podobnego odsetka pacjentek (~4%). Mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie pacjentek leczonych schematem CNF została oszacowana na 171 dni. Wartość ta w grupie komparatora (CAF) była wyższa i wyniosła 254 dni, różnica nie była jednak znamienna statystycznie.

Podobnie, istotnych statystycznie wyników nie uzyskano w zakresie różnicy median czasu do niepowodzenia terapii oraz czasu do progresji lub zgonu. Analiza przeżycia całkowitego wykazała, iż

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej

w obu grupach osiągnięto zbliżoną wartość mediany OS (377 dni w grupie CNF vs 385 dni w grupie CAF).

Przeprowadzona analiza statystyczna oraz informacje przedstawione w badaniu wskazują na brak statystycznie znamiennych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie wpływu terapii na jakość życia leczonych pacjentek.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono utratę z leczenia/badania, ocenę toksyczności hematologicznej i kardiologicznej oraz inne zdarzenia niepożądane i konieczność redukcji dawki.

Zgodnie z informacją przedstawioną w badaniu, ryzyko wystąpienia zdarzenia kardiologicznego w relacji do dawki skumulowanej było istotnie niższe w grupie pacjentek leczonych mitoksantronem. W ocenie częstości występowania innych zdarzeń niepożądanych wykazano, iż zapalenie jamy ustnej/błony śluzowej ogółem rejestrowane było istotnie częściej w grupie pacjentek leczonych schematem CAF (10,4% vs 19,1%). Podobną zależność wykazano również w ocenie częstości występowania łysienia ogółem (49,1% vs 85,8%) oraz poważnego (4,3% vs 38,9%), a także zdarzeń niehematologicznych ogółem w poważnym stopniu nasilenia (34% vs 62%),

W drugim uwzględnionym w analizie badaniu (*Heidemann 1993*) porównywano mitoksantron, doksorubicynę i epirubicynę stosowane w skojarzeniu z cyklofosfamidem. Ze względu na fakt, iż schemat leczenia oparty na skojarzeniu doksorubicyny i cyklofosfamidu (AC) jest najczęściej wybierany w przypadku pacjentek z przerzutowym rakiem piersi w warunkach polskiej praktyki klinicznej zdecydowano o uwzględnieniu w analizie ww. badania pomimo, iż zastosowana w badaniu dawka doksorubicyny była niższa od rekomendowanej.

Ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono w oparciu o analizę przeżycia, odpowiedzi na terapię, czasu trwania remisji i czasu do progresji choroby oraz jakości życia.

Analiza statystyczna wykazała brak istotnych różnic w zakresie częstości występowania odpowiedzi na leczenie. Odsetek całkowitych odpowiedzi rejestrowano u 10% (w grupie NC) i 9% (w grupie AC). Odsetki odpowiedzi częściowych również były zbliżone i wynosiły odpowiednio 33% i 31%. Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby była identyczna w obu grupach i wynosiła 8 miesięcy. Oszacowana mediana czasu trwania remisji była wyższa w grupie leczonej schematem z mitoksantronem (15,3 msc vs 10,5 msc), niemniej jednak różnica nie była znamienna statystycznie. Mediana przeżycia całkowitego była porównywalna w obu grupach i wyniosła 18 miesięcy w grupie NC i 17 miesięcy w grupie AC.

Istotną statystycznie różnicę uzyskano natomiast w zakresie wpływu schematu leczenia na jakość życia. Zgodnie z interpretacją przedstawioną w badaniu stosowanie schematu z mitoksantronem wiązało się z uzyskaniem istotnej korzyści z terapii.

W ramach oceny bezpieczeństwa uwzględniono dane dotyczące: utraty z badania/leczenia, toksyczności hematologicznej, kardiologicznej oraz innych zdarzeń niepożądanych i redukcji dawki.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała brak różnic w zakresie średniego i maksymalnego stopnia nasilenia analizowanych hematologicznych zdarzeń niepożądanych (analiza własna autorów badania) oraz w częstości występowania leukopenii. Ponadto nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania kardiologicznych zdarzeń niepożądanych oraz średnich i maksymalnych stopni nasilenia innych zdarzeń niepożądanych (za wyjątkiem łysienia).

*Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej*

Ponadto analiza statystyczna wykazała, iż łysienie w stopniu 3-4 rejestrowane było istotnie częściej w grupie pacjentek leczonych schematem AC.

### **Wnioski**

Celem niniejszej analizy była odpowiedź na pytanie: czy stosowanie mitoksantronu (Mitoxantron-Ebewe®) w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem piersi jest bardziej skuteczne i posiada lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z doksorubicyną odpowiednio w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem.

Oceniana interwencja, 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 pacjentów z rakiem piersi z przerzutami. Przerzutowy rak piersi, zgodnie z opinią eksperta medycznego definiowany jest jako IV stopień zaawansowania. Przerzuty odległe, charakterystyczne dla IV stadium zaawansowania mogą występować także w nawrotach raka piersi.

Rak piersi (wg klasyfikacji ICD-10 – C50) jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w większości krajów świata, stanowiąc około 23% ogółu zachorowań na nowotwory złośliwe u płci żeńskiej.

Polska należy do krajów o średniej zachorowalności na raka piersi, zaś krajowe rejestry nowotworowe odnotowują zachorowalność nieznacznie poniżej średniej światowej. Standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka piersi w Polsce wynosi około 52/100 000. Brak jest natomiast wiarygodnych danych epidemiologicznych odnośnie zapadalności i rozpowszechnienia IV stadium zaawansowania raka piersi w Polsce. Nieliczne źródła podają, iż około 12% diagnozowanych przypadków dotyczy raka przerzutowego. Rokowanie w analizowanym wskazaniu nie jest dobre - 5-letnia przeżywalność chorych w IV stadium zaawansowania szacowana jest na poniżej 5%.

Wśród schematów polichemioterapii stosowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu dominują skojarzenia w oparciu o antracykliny, cyklofosfamid, metotreksat i taksany. W oparciu o analizę wytycznych oraz opinię eksperta medycznego zdecydowano o przeprowadzeniu porównania efektywności klinicznej mitoksantronu z doksorubicyną stosowanych w skojarzeniu z cyklofosfamidem oraz cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem.

W oparciu o dane wyodrębnione z odnalezionych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy wykazano, iż schematy CNF i CAF oraz NC i AC charakteryzują się podobną skutecznością w zakresie indukcji odpowiedzi na leczenie. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w poszczególnych badaniach w zakresie czasu trwania odpowiedzi na leczenie/remisji oraz czasu do progresji choroby i przeżyciu całkowitym.

Istotną statystycznie różnicę uzyskano natomiast w zakresie wpływu schematu leczenia na jakość życia. Zgodnie z interpretacją przedstawioną w badaniu stosowanie schematu z mitoksantronem



*Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej*

w skojarzeniu z cyklofosfamidem wiązało się z uzyskaniem istotnej korzyści z terapii w porównaniu z doksorubicyną stosowaną w skojarzeniu z cyklofosfamidem.

Istotnie lepiej oceniona jakość życia wśród pacjentek leczonych schematem NC jest odzwierciedleniem faktu, iż stosowanie mitoksantronu zarówno w skojarzeniu jedynie z cyklofosfamidem jak i w schemacie CNF wiąże się z istotnie niższą toksycznością w odniesieniu do indukcji łysienia w porównaniu z doksorubicyną. Dodatkowo należy przypomnieć, iż w przypadku skojarzenia z cyklofosfamidem uzyskane wyniki dotyczą porównania mitoksantronu z niższą niż wskazują wytyczne kliniczne dawką doksorubicyny. Zatem można spodziewać się, iż badanie pragmatyczne potwierdziłoby istniejący trend odnośnie korzystniejszego profilu bezpieczeństwa mitoksantronu w porównaniu z doksorubicyną.

Należy podkreślić, iż wypadanie włosów spowodowane przyjmowaniem chemioterapii oznacza dla wielu pacjentów chorych na raka poważne obciążenie psychiczne i źródło stresu. Dlatego znaczne ograniczenie wypadania włosów przy zachowaniu skuteczności na poziomie schematów stanowiących wg wytycznych i opinii eksperta medycznego standard postępowania w analizowanym wskazaniu wydaje się być istotną korzyścią.

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej

## 2. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ MITOKSANTRONU I DOKSORUBICYNY PODAWANYCH W SKOJARZENIU Z CYKLOFOSFAMIDEM I 5-FLUOROURACYLEM W LECZENIU PRZERZUTOWEGO RAKA PIERSI

### 2.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedno pierwotne badanie z randomizacją (podtyp II A), spełniające kryteria włączenia do analizy, w którym mitoksantron podawany w skojarzeniu z cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem porównywany był z doksorubicyną podawaną w analogicznym skojarzeniu (*Bennett 1988*) i do którego uzyskano dostęp pełnotekstowy.

Wyniki badania zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu (publikacja *Bennett* z 1988 roku). Odnaleziono również publikację *Bennett 1985*, w której zaprezentowano dane dla analizy *interim*, obejmującą dane pacjentek zrandomizowanych do sierpnia 1984 roku w ramach badania *Bennett 1988*. Wyniki zamieszczone w ww. publikacji zostały również uwzględnione w niniejszym rozdziale. Analiza końcowa natomiast obejmuje dane pacjentek włączonych do badania w okresie od lutego 1983 r. do 31 marca 1985 roku. Dane dotyczące dwóch pts włączonych do badania po tej dacie nie były dostępne na dzień przygotowywania danych na potrzeby publikacji *Bennett 1988*. Zakończenie rekrutacji do badania miało miejsce 11 kwietnia 1985 roku.

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę badania *Bennett 1988*.

Tabela 1. Charakterystyka badania włączonego do analizy (*Bennett 1988*)

	Badanie	<i>Bennett 1988</i>
	Ocena w skali Jadad	3
	Liczba ośrodków	bd
Metodyka	Typ badania	RCT (podtyp II A)
	Randomizacja	randomizacja blokowa w systemie centralnym, stratyfikacja ze względu na status receptora estrogenowego, przyjmowanie chemioterapii adjuwantowej oraz lokalizację przerzutów wyłącznie w kościach
	Zaślepienie	brak zaślepienia pacjentów i badaczy, rekordy pacjentów, u których zdaniem ekspertów wystąpiła odpowiedź częściowa lub całkowita były analizowane ponownie przez jednego z autorów badania. Dane były wówczas zaślepienie w odniesieniu do zastosowanego leczenia.
	Hipoteza badawcza	bd

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Bennett 1988
Oceniane w badaniu punkty końcowe	*Skuteczność kliniczna: odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi; czas do progresji choroby lub śmierci czas do niepowodzenia leczenia (TTF), jakość życia, przeżycie całkowite; *Bezpieczeństwo
Utrata pacjentów z badania	*nie podano ( <i>analiza interim</i> ); *analiza końcowa: 167 pacjentek zrandomizowanych do grupy CNF, 4 pts nigdy nie otrzymało leku, 18 pts nadal przyjmuje leczenie <sup>1</sup> . Do grupy CAF włączono 164 pts, 2 pts nigdy nie otrzymało leku, 19 pts nadal przyjmuje leczenie <sup>1</sup> . Zatem utrata z obu grup >88%.
Analiza ITT	Nie zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa – w analizie nie uwzględniono danych 2 pacjentek włączonych do badania po 31 marca 1985 roku
Źródła finansowania	bd
Publikacje do badania/Inne źródła danych	Bennett 1985, Bennett 1988
Komentarz	W publikacji Bennett 1985 przedstawiono wyniki dotyczące analizy <i>interim</i> , wyniki dla pełnej populacji opracowane po zakończeniu badania przedstawiono w publikacji Bennett 1988

<sup>1</sup> na dzień zbierania danych na potrzeby publikacji Bennett 1988.

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi HTA w skali Jadad, badanie Bennett 1998 zostało ocenione na 3 punkty. Należy jednak zauważyć, iż obniżenie punktacji związane jest wyłącznie z brakiem podwójnego zaślepienia, które w odniesieniu do analizowanego problemu zdrowotnego i ocenianych punktów końcowych wydaje się mieć drugorzędne znaczenie.

## 2.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z badania Bennett 1998.

Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do analizy.

Badanie	Bennett 1988
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• płeć żeńska</li> <li>• pacjentki z przerzutowym rakiem piersi udokumentowanym biopsją</li> <li>• choroba mierzalna</li> <li>• stan ogólny w skali Zubroda 0-2</li> <li>• prawidłowa funkcja szpiku kostnego, nerek, wątroby (dopuszczalne upośledzenie funkcji z uwagi na rozwój guza)</li> <li>• brak przebytych chorób sercowo-naczyniowych (zastoinowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego (do 6 miesięcy przed randomizacją), aktywna choroba niedokrwienna serca, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze)</li> <li>• LVEF w normie (ocena na podstawie metody kardioangiografii radionuklidowej)</li> </ul>

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej

Badanie	<i>Bennett 1988</i>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak obecności efektów toksycznych poprzednich terapii</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsza chemioterapia choroby przerzutowej</li> <li>• terapia adjuwantowa zawierająca mitoksantron lub doksobicynę</li> <li>• nawrót &lt; 6 miesięcy po zakończeniu terapii adjuwantowej</li> <li>• wcześniejsza radioterapia więcej niż dwóch regionów ciała</li> <li>• brak ognisk litycznych lub objawowych zmian blastycznych/mieszanych u pacjentów którzy cechują się jedynie przerzutami do kości</li> <li>• brak wykonanych badań metodą tomografii komputerowej lub obrazowania z użyciem izotopów u pacjentów z przerzutami tylko do wątroby</li> <li>• przerzuty do OUN.</li> </ul>

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę pacjentów ujętych zarówno w analizie częściowej (*interim*) jak i końcowej (*final*).

Tabela 3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonego badania (*Bennett 1985 – analiza interim, Bennett 1988*)

Cecha populacji/parametr		<i>Bennet 1985 (analiza interim)</i>		<i>Bennett 1988</i>	
		CNF	CAF	CNF <sup>1</sup>	CAF <sup>1</sup>
<b>Liczebność, N</b>		52	63	167	164
<b>Wiek, n (%)</b>	<50	15 (29)	16 (25)	64 (38)	47 (29)
	50-59	16 (31)	23 (37)	42 (25)	54 (33)
	>60	21 (40)	24 (38)	61 (37)	63 (38)
<b>Stan ogólny<sup>1</sup>, n (%)</b>	0			46 (28)	43 (26)
	1			65 (39)	67 (41)
	2	bd	bd	53 (32)	51 (31)
	nieznany			1 (1)	1 (1)
<b>stan menopauzalny, n (%)</b>	przed menopauzą	6 (12)	12 (19)	41 (25)	29 (18)
	po menopauzie	39 (75)	43 (68)	115 (69)	120 (73)
	nieznany	7 (13)	8 (13)	4 (2)	15 (9)
<b>status ER, n (%)</b>	pozytywny	19 (37)	21 (33)	67 (40)	60 (37)
	negatywny	25 (48)	26 (41)	65 (39)	65 (40)
	nieznany	8 (15)	16 (25)	35 (21)	39 (24)
<b>Wcześniejsza forma terapii, n (%)</b>	radioterapia	21 (40)	21 (33)	71 (43)	56 (34)
	hormonoterapia	17 (33)	22 (35)	68 (41)	68 (41)
	adjuwantowa	17 (33)	20 (31)	40 (24)	403 (26)
<b>Czas wolny od choroby (lata), n (%)</b>	<1,0	21 (40)	24 (38)	65 (39)	62 (38)
	1,0-1,9	13 (25)	12 (19)	29 (17)	32 (20)
	2,0-2,9	4 (8)	10 (16)	24 (14)	27 (16)
	≥3,0	14 (27)	17 (27)	45 (27)	39 (24)

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej

Cecha populacji/parametr		Bennet 1985 (analiza interim)		Bennett 1988	
		CNF	CAF	CNF <sup>1</sup>	CAF <sup>1</sup>
	nieznany	0 (0)*	0 (0)*	4 (2)	4 (2)
Lokalizacja przerzutów, n*(%)	kości	18 (35)	25 (40)	60 (36)	63 (38)
	piersi	10 (19)	9 (14)	28 (17)	27 (16)
	wątroba	21 (40)	23 (37)	52 (31)	55 (34)
	płuca	18 (35)	21 (33)	48 (29)	47 (29)
	węzły chłonne	20 (38)	25 (40)	57 (34)	57 (35)
	skóra	bd	bd	16 (10)	16 (10)
	tkanki miękkie	10 (19)	13 (21)	25 (15)	27 (16)
	opłucna	bd	bd	21 (13)	9 (5)

<sup>1</sup>skala Zubroda.\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.<sup>1</sup>W charakterystyce nie uwzględniono 2 pts, którzy zostali poddani randomizacji, ale których dane nie były dostępne na dzień zbierania danych na potrzeby publikacji *Bennett 1988*.

Liczebność populacji analizowanej w porównywanych grupach terapeutycznych była porównywalna. Struktura wiekowa populacji była także homogenna – obserwowano podobny rozkład pacjentek w wyznaczonych przez autorów grupach wiekowych (<50 lat, 50 - 59 lat, >60 lat). Zdecydowana większość pacjentek była w okresie pomenopauzalnym, z czasem wolnym od choroby <1 roku. Nie stwierdzono również różnic w statystyce dotyczącej usytuowania przerzutów odległych.

### 2.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanej w badaniu *Bennett 1988*.

Tabela 4. Charakterystyka interwencji którym poddawani byli pacjenci w badaniu *Bennett 1988*

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Liczba cykli	Komentarz
<b>Bennett 1988</b>	CNF	cyklofosfamid – 500 mg/m <sup>2</sup> , rytm 21 dni, <i>i.v.</i> mitoksantron – 10 mg/m <sup>2</sup> , rytm 21 dni, <i>i.v.</i> 5-fluorouracyl – 500 mg/m <sup>2</sup> , rytm 21 dni, <i>i.v.</i>	bd	<ul style="list-style-type: none"> <li>modyfikacja dawkowania w zależności od nadiru hematologicznego (mitoksantron 6-14 mg/m<sup>2</sup>, doksorubicyna 30-70 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosfamid i fluorouracyl 300-500 mg/m<sup>2</sup>, metotreksat 20-40 mg/m<sup>2</sup>)</li> <li>w przypadku osiągnięcia dawki skumulowanej doksorubicyny 450 mg/m<sup>2</sup> zastępowano ją metotreksatem (40 mg/m<sup>2</sup>); metotreksatem zastępowano także doksorubicynę lub mitoksantron w sytuacji umiarkowanego lub ostrego spadku LVEF</li> <li>leczenie przerywane w momencie progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności leczenia</li> </ul>
	CAF	cyklofosfamid – 500 mg/m <sup>2</sup> , rytm 21 dni, <i>i.v.</i> doksorubicyna – 50 mg/m <sup>2</sup> , rytm 21 dni, <i>i.v.</i> 5-fluorouracyl – 500 mg/m <sup>2</sup> , rytm 21 dni, <i>i.v.</i>		

W przypadku pacjentek, które przyjęły 7 cykli chemioterapii mediana dawki mitoksantronu wynosiła 8,6 mg/m<sup>2</sup> (zakres: 8,0-9,8), natomiast w grupie pacjentek leczonych schematem CAF mediana dawki doksorubicyny wyniosła 41,5 mg/m<sup>2</sup> (zakres: 32,0 – 48,7). Średnie daki leków skojarzonych tj.

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej

cyklofosfamidu i 5-fluorouracylu były wyższe w grupie pacjentów leczonych schematem CNF w porównaniu z CAF. Głównym powodem redukcji dawek w obu grupach była leukopenia.

Na potrzeby interpretacji parametrów analizy klinicznej, dla których uzyskano istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi interwencjami przyjęto okres leczenia wynoszący 136 dni (średnia z wartości 125 i 147 (mediana TTF), ważona liczbą pacjentek w poszczególnych grupach), co odpowiada 6,47 cyklom 21-dniowym dla porównania CNF vs CAF. Przyjęty okres jest zgodny z horyzontem czasowym założonym w analizie ekonomicznej.

## 2.4. Skuteczność kliniczna

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

Tabela 5. Charakterystyka punktów końcowych (Bennett 1988)

Badanie	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<b>Odpowiedź na leczenie</b>		
<b>odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>, CR)</b>		
<b>Bennett 1988</b>	wg CCIRC, ustąpienie wszystkich aktywnych zmian chorobowych, dwa pomiary w odstępach 3-tygodniowych (dwie oceny nie były konieczne w przypadku metod obrazowych), odpowiedź całkowita dla zmian w kościach obejmowała remineralizację wszystkich zmian kostnych i brak bólu kostnego (bez konieczności stosowania środków przeciwbólowych)	liczba i odsetek pacjentów
<b>odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>, PR)</b>		
<b>Bennett 1988</b>	wg CCIRC, zmniejszenie o >50% sumy ilorazów wszystkich zmian mierzalnych udokumentowana dwoma pomiarami w odstępach 3-tygodniowych (przeprowadzenie dwóch ocen nie było wymagane dla metod obrazowych), dla zmian w kościach – poprawa lub stabilizacja oceniana radiologicznie i poprawa odczuwana przez pacjenta (zmniejszenie natężenia bólu kostnego, zmniejszenie przyjmowanych dawek środków znieczulających przynajmniej 50%) a także poprawa stanu ogólnego o 1 punkt, trwające co najmniej 3 tygodnie	liczba i odsetek pacjentów
<b>odpowiedź ogółem (ang. <i>overall response</i>)</b>		
<b>Bennett 1988</b>	suma odpowiedzi całkowitej i częściowej	liczba i odsetek pacjentów,
<b>stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>, SD)</b>		
<b>Bennett 1988</b>	brak zmian które odpowiadałyby kryteriom PR lub progresji, czas trwania – dwa kolejne pomiary	liczba i odsetek pacjentów. 95% CI, wartość p
<b>progresja choroby (ang. (ang. <i>disease progression</i>, PD)</b>		
<b>Bennett 1988</b>	pojawienie się nowych zmian przerzutowych lub wzrost powierzchni obecnych zmian mierzalnych o 25% lub niekontrolowana hiperkalcemia	liczba i odsetek pacjentów

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>)</b>		
<b>Bennett 1988</b>	mierzony od momentu odpowiedzi pierwotnej do wystąpienia nawrotu	mediana, 95% CI, wartość p, liczba pts z nawrotem choroby
<b>Czas do niepowodzenia leczenia (ang. <i>time to failure, TTF</i>)</b>		
<b>Bennett 1988</b>	mierzony od momentu randomizacji do progresji, zgonu lub rezygnacji pacjenta z udziału w badaniu (odmowa pacjenta lub nieakceptowana toksyczność)	mediana, 95% CI, wartość p, liczba pts, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia
<b>Czas do progresji choroby lub zgonu (ang. <i>time to progression or death</i>)</b>		
<b>Bennett 1988</b>	mierzony od momentu randomizacji do progresji choroby lub zgonu	mediana, 95% CI, wartość p, liczba pts, u których wystąpiła progresja lub zgon
<b>Przeżycie całkowite</b>		
<b>Bennett 1988</b>	Czas mierzony od randomizacji do zgonu	mediana, 95% CI, wartość p, liczba pts, u których wystąpił zgon

Wyniki (różnice) oszacowane przez autorów badań zaznaczano odpowiednim indeksem i komentarzem; brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych. Interpretację dotyczącą różnicy median oparto na wartościach parametru p podanego przez autorów badań, bez przeprowadzania własnej kalkulacji.

### 2.4.1. Odpowiedź na leczenie

W poszczególnych badaniach przedstawiono dane dotyczące odpowiedzi na leczenie, w podziale na odpowiedź na leczenie ogółem, całkowitą odpowiedź na leczenie, częściową odpowiedź na leczenie oraz brak odpowiedzi na leczenie i progresję choroby. W przypadku badania *Bennett 1988* zdecydowano również o przedstawieniu danych pochodzących z analizy *interim* (zaprezentowanych w publikacji).

#### Analiza *interim*

W tabelach poniżej przedstawiono analizę odpowiedzi na leczenie w oparciu o *analizę interim* w badaniu *Bennett 1988* (publikacja *Bennett 1985*).

Tabela 6. Analiza odpowiedzi na leczenie (*interim analysis* w badaniu *Bennett 1988*-publikacja *Bennett 1995*)

Odpowiedź na leczenie	CNF N=38 <sup>1</sup>	CAF N=53 <sup>1</sup>	OR (95%CI)	NNT (95%CI)	GRADE
<b>Całkowita (CR), n (%)</b>	3 (8)	1 (2)	4,46 (0,34; 238,38)	-	
<b>Częściowa (PR), n (%)</b>	13 (34)	23 (43)	0,68 (0,26; 1,74)	-	
<b>Ogółem<sup>2</sup>, n (%)</b>	16 (42)	24 (45)	0,88 (0,35; 2,21)	-	wysoka
<b>Stabilizacja choroby (SD), n (%)</b>	12 (32)	21 (42)	0,70 (0,26; 1,84)	-	
<b>Progresja (PD), n (%)</b>	10 (26)	6 (13)	2,80 (0,81; 10,33)	-	

<sup>1</sup>Zdecydowano o przedstawieniu wyników analogicznie jak w badaniu, w oparciu o populację pacjentów poddanych ocenie pod kątem odpowiedzi na leczenie. <sup>2</sup>Suma odpowiedzi całkowitej i częściowej.

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej

Na potrzeby *interim analysis* w badaniu *Bennett 1988* ocenie poddano 38 pts (73% poddanych randomizacji) leczonych schematem CNF i 53 pts (84% pts poddanych randomizacji) leczonych z użyciem CAF. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi w zakresie częstości występowania odpowiedzi na leczenie. Zgodnie z informacją przedstawioną w publikacji *Bennett 1985* 83% odpowiedzi na leczenie wystąpiło przed zakończeniem drugiego cyklu chemioterapii. Dane dotyczące czasu trwania odpowiedzi oraz czasu do wystąpienia niepowodzenia terapii przedawiono w rozdziale „Czas do wystąpienia zdarzenia”.

### Analiza końcowa

W tabelach poniżej przedstawiono analizę odpowiedzi na leczenie przeprowadzoną po zakończeniu badania. Odpowiedź na leczenie nie była oceniana w przypadku 25 pts z grupy CNF i 14 pts z grupy CAF.

Tabela 7. Analiza odpowiedzi na leczenie (*Bennett 1988*)

Odpowiedź na leczenie	CNF N=167	CAF N=164	OR (95%CI)	NNT (95%CI)	GRADE
Całkowita ( <i>complete response, CR</i> ), n (%)	7 (4,2)	7 (4,3)	0,98 (0,29; 3,36)	-	
Częściowa ( <i>partial response, PR</i> ), n (%)	42 (25,1)	54 (32,9)	0,68 (0,41; 1,13)	-	
Ogółem ( <i>overall response</i> ) <sup>1</sup> , n (%)	49 (29,3)	61 (37,2)	0,70 (0,43; 1,14)	-	wysoka
Stabilna choroba, n (%)	60 (35,9)	58 (35,4)	1,02 (0,64; 1,65)	-	
Progresja, n (%)	33 (19,8)	31 (18,9)	1,06 (0,59; 1,90)	-	

<sup>1</sup>Suma odpowiedzi całkowitej i częściowej.

Powyższe dane wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi w zakresie szansy wystąpienia całkowitek lub częściowej odpowiedzi na leczenie, choroby stabilnej lub progresji. Dane dotyczące czasu trwania odpowiedzi przedstawiono w kolejnym podrozdziale.

### 2.4.1. Analiza przeżycia

#### Analiza *interim*

Dane dotyczące przeżycia na etapie analizy *interim* odnoszą się do liczby zgonów, która została przedstawiona łącznie dla wszystkich pacjentów badania.

Dostępne informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Zgony (*interim analysis* w badaniu *Bennett 1988*-publikacja *Bennett 1985*)

Punkt końcowy	CNF	CAF	GRADE
Zgony	Zarejestrowano ogółem 9 zgonów, w tym 6 z powodu progresji choroby, 1- przerzuty do mózgu, 1 – wtórnie do zatorowości płucnej, 1 - bd		średnia*

\*Brak podziału na grupy terapeutyczne uniemożliwiło przeprowadzenie analizy statystycznej.



Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej

### Analiza końcowa

W tabeli poniżej zaprezentowano wartości mediany przeżycia całkowitego oraz liczby zgonów w ramach analizy końcowej (Bennett 1988).

Tabela 9. Przeżycie całkowite (Bennett 1988)

Punkt końcowy	CNF N=167	CAF N=164	HR (95%CI)	p-value <sup>1</sup>	GRADE
Mediana przeżycia w dniach (95%CI)	377 (320; 460)	385 (347; 500)	-	0,78	wysoka
Zgony, n (%)	142 (85)*	141 (86)*	1,03 (0,82; 1,31)		

<sup>1</sup>Obliczony przez autorów badania.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w tabeli poniżej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w zakresie ryzyka wystąpienia zgonów. Nie wykazano również różnicy w medianie przeżycia w obu analizowanych grupach (p=0,78).

#### 2.4.1. Czas do wystąpienia zdarzenia

W badaniu Bennett 1988 zaprezentowano dane dotyczące czasu trwania odpowiedzi, czasu do wystąpienia niepowodzenia terapii oraz czasu do wystąpienia progresji lub zgonu.

#### Analiza interim

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące analizy interim. Analiza czasu trwania odpowiedzi na leczenie ogółem oraz czasu do wystąpienia niepowodzenia została przedstawiona w tabeli poniżej. Niepowodzenie zdefiniowano jako wystąpienie: progresji, zgonu lub rezygnacji z leczenia z jakiegokolwiek przyczyny, innej niż osiągnięcie maksymalnego dawkowania w przypadku doksorubicyny.

Tabela 10. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (analiza interim w badaniu Bennett 1988-publicacja Bennett 1995)

Punkt końcowy	CNF		CAF		p-value	GRADE
	N	Mediana [dni]	N	Mediana [dni]		
Czas trwania odpowiedzi na leczenie ogółem	16 <sup>1</sup>	140	24 <sup>1</sup>	168	0,90	wysoka
Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia	52	102	63	138	0,22	

<sup>1</sup>Liczba pacjentów, u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie.

W przypadku obu analizowanych powyżej punktów końcowych wartość obliczonego przez autorów badania parametru p wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi w zakresie analizowanych parametrów.

#### Analiza końcowa

Dostępne informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej

Tabela 11. Czas do wystąpienia zdarzenia (Bennett 1988)

Punkt końcowy	CNF N=167	CAF N=164	HR (95%CI)	p-value <sup>1</sup>	GRADE
Czas do trwania odpowiedzi, mediana w dniach <sup>2</sup> (95%CI)	171 (144; 245)	254 (186; 294)	-	0,19	
Liczba pts z nawrotem <sup>2</sup> , n (%)	27 (55,1)*	34 (55,7)*	1,40 (0,87; 2,32)		
Czas do niepowodzenia terapii (TTF), mediana w dniach (95%CI)	125 (98; 152)	147 (122; 183)	-	0,09	wysoka
Liczba pts z niepowodzeniem terapii, n (%)	138 (82,6)*	137 (83,5)*	1,23 (0,97; 1,55)		
Czas do progresji lub zgonu, mediana w dniach (95%CI)	145 (113; 173)	174 (143; 210)	-	0,18	
Liczba pts z progresją lub zgonem, n (%)	115 (68,9)*	116 (70,7)*	1,04 (0,80; 1,34)		

<sup>1</sup>Obliczony przez autorów badania.\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.<sup>2</sup>W przeliczeniu na liczbę pts, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie ogółem tj. odpowiednio 49 i 61 pts.

Przeprowadzona analiza statystyczna przez autorów badania oraz autorów niniejszej analizy wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ocenianych punktów końcowych.

## 2.4.2. Jakość życia

### Interim analysis

W ramach analizy *interim* przeprowadzono ocenę jakości życia. Zastosowana skala obejmowała następujące domeny: dobre samopoczucie, nastrój, ból, nudności, apetyt, zdolność do wykonywania prac domowych, aktywność społeczna, poziom lęku i efekt leczenia. W obrębie każdej z domen pacjent dokonywał oceny w oparciu o liniową skalę, w zakresie od niskiego do wysokiego.

Tabela 12. Ocena jakości życia (analiza *interim* w badaniu Bennett 1988-publicacja Bennett 1985)

Punkt końcowy	CNF	CAF	GRADE
Jakość życia	Nie stwierdzono widocznych różnic pomiędzy grupami w zakresie ocenianych domen, niemniej jednak pacjenci u których wystąpiła odpowiedź na leczenie wyżej ocenili jakość życia		średnia*

\*brak wartości liczbowych umożliwiających przeprowadzenie porównania.

### Analiza końcowa

Na etapie analizy końcowej przedstawiono dane odnośnie poprawy ocenianej subiektywnie przez pacjentów (tabela poniżej) oraz zmiany masy ciała. Średni wzrost masy ciała w grupie pacjentów leczonych CNF wyniósł 0,2 kg, natomiast w grupie pacjentów leczonych CAF zarejestrowano utratę masy o 1,1 kg.

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej

Tabela 13. Poprawa jakości życia w oparciu o subiektywną ocenę pacjenta (Bennett 1988)

Punkt końcowy	CNF		CAF		OR (95%CI)	GRADE
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)		
Poprawa jakości życia, n (%)	49	25 (51)	61	20 (33)	2,14 (0,92; 4,98)	wysoka

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.<sup>1</sup>Pacjentki, u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie.

Przeprowadzona analiza statystyczna oraz informacje przedstawione w badaniu wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie wpływu terapii na jakość życia pacjentów.

## 2.5. Bezpieczeństwo

W zakresie oceny bezpieczeństwa w badaniu *Bennett 1988* uwzględniono:

- Utrata z leczenia/badania
- Toksyczność hematologiczna (nadir leukocytów i płytek krwi, leukopenia, trombocytopenia, anemia, );
- Toksyczność kardiologiczna
- Inne zdarzenia niepożądane: ogółem, nudności/wymioty, biegunka, utrata wagi, łysienie, infekcje, neurotoksyczność,
- Redukcja dawki.

Adne dotyczące zdarzeń niepożądanych przedstawiono w oparciu o dane pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (analiza końcowa). W przypadku analizy *interim* nie przedstawiono definicji populacji, dla której oceniano bezpieczeństwo porównywanych interwencji.

### 2.5.1. Utrata z leczenia/badania

Wyniki dotyczące utraty z leczenia/ badania przedstawiono w tabeli poniżej. Jak podano w charakterystyce badania poniższe dane były aktualne na dzień zbierania danych na potrzeby badania *Bennett 1988*.

Tabela 14. Utrata z leczenia/badania (Bennett 1988)

Punkt końcowy	CNF		CAF		OR (95%CI)	GRADE
	N	n*(%)*	N	n*(%)*		
Utrata z leczenia/badania	167	149 (89,2)	164	145 (88,4)	1,08 (0,52; 2,29)	wysoka

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 2.5.2. Toksyczność hematologiczna

#### Analiza *interim*

Wyniki dotyczące toksyczności hematologicznej w oparciu o analizę *interim* w badaniu *Bennett 1988* autorzy analizowanej próby klinicznej przedstawili jedynie opisowo.

Wartość nadiru leukocytów i płytek krwi była dostępna dla 168 kursów CNF i 251 kursów CAF. Dostępne informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej

Tabela 15. Toksyczność hematologiczna (analiza *interim* w badaniu *Bennett 1988*-publikacja *Bennett 1995*)

Punkt końcowy	CNF	CAF	GRADE
Toksyczność hematologiczna	W przypadku 77% kursów CNF nadir leukocytów <3000/ $\mu$ l, 54% pts leczonych CAF osiągnęło podobną wartość nadiru. Nadir płytek krwi był porównywalny w obu grupach, w przypadku >90% pts mieścił się w zakresie normy. Mediana czasu do osiągnięcia prawidłowych parametrów wynosiła od 22 do 26 dni i była podobna w obu grupach terapeutycznych.		średnia*

\*brak wartości liczbowych umożliwiających przeprowadzenie porównania.

### Analiza końcowa

W badaniu *Bennett 1988* przedstawiono dane dotyczące nadiru (punkt czasowy, po którym liczba białych krwinek osiąga najniższą wartość) białych krwinek w obu grupach terapeutycznych. Wyniki przedstawiono w postaci liczby kursów, po których stwierdzono określoną wartość nadiru.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej. Sposób przedstawienia wyników (w postaci liczby cykli) uniemożliwił przeprowadzenie analizy statystycznej).

Tabela 16. Dane dotyczące nadiru białych krwinek oraz trombocytopenii (*Bennett 1988*)

Punkt końcowy	CNF	CAF	GRADE
Nadir białych krwinek, n <sup>1</sup> (%)	< 1000 komórek/ $\mu$ l	20 (3)	22 (3)
	1000-1999 komórek/ $\mu$ l	213 (27)	129 (16)
	2000-2999 komórek/ $\mu$ l	340 (43)	288 (34)
	3000-3999 komórek/ $\mu$ l	172 (22)	249 (30)
	$\geq$ 4000 komórek/ $\mu$ l	51 (6)	146 (18)
Nadir płytek krwi, n <sup>1</sup> (%)	$\leq$ 25 000 komórek/ $\mu$ l	0 (0)	2 (<1)*
	$\geq$ 100 000 komórek/ $\mu$ l	704*(95)	748*(95)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.<sup>1</sup>Wynik jako liczba i odsetek cykli po których wystąpiła określona wartość nadiru.

Ponadto w badaniu *Bennett 1988* podano informację, iż nie zarejestrowano dużych różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi w zakresie zmian parametrów biochemicznych krwi (poziom bilirubiny, kreatyniny, LDH, SGOT, BUN, fosfatazy alkalicznej).

## 2.5.1. Toksyczność kardiologiczna

### Analiza *interim*

Wyniki dotyczące toksyczności kardiologicznej w oparciu o analizę *interim* autorzy analizowanego badania przedstawili jedynie opisowo.

Dostępne informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Toksyczność hematologiczna (*interim analysis* w badaniu *Bennett 1988*-publikacja *Bennett 1985*)

Punkt końcowy	CNF	CAF	GRADE
Toksyczność kardiologiczna	Ocenę pracy serca przeprowadzano w regularnych odstępach czasu w oparciu o badanie skurczowej frakcji wyrzutowej z użyciem technik radionuklidowych. Spośród pacjerek, które otrzymywały mitoksantron z		średnia*

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	CNF	CAF	GRADE
	zakresu dawek 41-60 mg/m <sup>2</sup> lub doksorubicynę z zakresu dawek 201-300 mg/m <sup>2</sup> i wykonano u nich powtórny skan w przybliżeniu połowa miała prawidłową wartość LVEF, a u połowy wystąpił spadek o 10% lub stwierdzono u nich łagodną kardiotoxycyzość.		

\*brak wartości liczbowych umożliwiających przeprowadzenie porównania.

### Analiza końcowa

W badaniu *Bennett 1988* przedstawiono dane dotyczące wpływu leczenia na wystąpienie CHF (zastoinowa niewydolność serca) i zmian w LVEF (frakcja wyrzutowa lewej komory serca). Punkty końcowe związane z kardiotoxycyzością oceniano przed rozpoczęciem leczenia, przed każdym czwartym kursem, przed każdym kolejnym kursem CNF po osiągnięciu skumulowanej dawki mitoksantronu 90 mg/m<sup>2</sup> oraz przed każdym kursem w przypadku pacjerek, u których wystąpiła łagodna kardiotoxycyzość (spadek LVEF o co najmniej 0,1). Umiarkowaną kardiotoxycyzość zdefiniowano jako spadek o 0,15 do LVEF ≤0,45. Poważna kardiotoxycyzość to wartość LVEF <0,30.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Zmiany parametrów LVEF i CHF wraz ze wzrastającą dawką mitoksantronu (N) i doksorubicyny (A) (*Bennett 1988*)

		Dawka skumulowana (mg/m <sup>2</sup> )						
		N:1-20 A:1-100	N:21-40 A:101-200	N: 41-60 A: 201-300	N: 61-80 A: 301-400	N: 81-100 A: 401-500	N: 101-120 A: >500	N: 121-140
N <sup>1</sup>	CNF	15	80	41	29	19	6	2
	CAF	10	86	40	34	20	1	0
Średnia zmiana LVEF <sup>2</sup>	CNF	-5,1	-4,3	-2,3	-3,0	-8,7	-5,9	-9,5
	CAF	2,1	-3,9	-5,5	-9,1	-10,4	-6,0	-
	GRADE	średnia <sup>2</sup>						
Umiarkowany <sup>4</sup> spadek LVEF, n (%)	CNF	0	1	0	0	0	0	0
	CAF	0	0	0	3	1	0	-
	OR (95%CI)	₃	7,96 (0,16; 402,42)*	₃	0,14 (0,00; 1,72)**	₃	₃	-
	GRADE	wysoka						
Poważny <sup>5</sup> spadek LVEF, n (%)	CNF	0	0	0	0	0	0	0
	CAF	0	0	0	1	0	0	-
	OR (95%CI)	₃	₃	₃	0,157 (0,003; 8,00)*	₃	₃	-
	GRADE	wysoka						
Wystąpienie CHF, n (%)	CNF	0	1	0	0	0	0	0
	CAF	0	1	0	1	0	0	-
	OR (95%CI)	₃	1,08 (0,07; 17,37)*	₃	0,157 (0,003; 8,00)*	₃	₃	-
	GRADE	wysoka						

<sup>1</sup>Liczba pacjentek poddanych ocenie LVEF.<sup>2</sup>Brak miary rozrzutu uniemożliwił obliczenie różnicy średnich zmian pomiędzy grupami terapeutycznymi.<sup>3</sup>W przypadku braku zdarzeń w obu grupach odstąpiono od obliczeń.<sup>4</sup>spadek o ≥0,15 do LVEF ≤0,45.<sup>5</sup>LVEF <0,30.\*Obliczono metodą Peto.\*\*Obliczono metodą M-H z korektą.

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej

Objawy CHF wystąpiły u 1 pacjentki leczonej schematem z mitoksantronem (trzy kursy, skumulowana dawka 30 mg/m<sup>2</sup>) i u 2 pacjentek przyjmujących schemat z doksorubicyną (skumulowane dawki: 390 mg/m<sup>2</sup> i 165 mg/m<sup>2</sup>). We wszystkich przypadkach objawy CHF ustąpiły po leczeniu furosemidem i digoksyną.

Autorzy badania podali ponadto informację, iż ryzyko wystąpienia zdarzenia kardiologicznego w relacji do dawki skumulowanej było istotnie niższe w grupie pacjentów leczonych schematem z mitoksantronem (p=0,02).

## 2.5.2. Inne zdarzenia niepożądane

We włączonym do niniejszego rozdziału badaniu przedstawiono ponadto dane dotyczące zdarzeń niepożądanych innych niż hematologiczne i kardiologiczne.

### Analiza *interim*

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące liczb i odsetków pacjentek, u których wystąpiły inne zdarzenia niepożądane, wraz z podziałem na stopień nasilenia.

Tabela 19. Częstość występowania innych zdarzeń niepożądanych (analiza *interim* – publikacja Bennett 1985)

Zdarzenie niepożądane	Stopień nasilenia/typ	CNF N=49	CAF N=61	OR (95%CI)	NNT/NNH (95%CI)	GRADE
Nudności/ wymioty, n (%)	ogółem	40 (82)	54 (89)	0,58 (0,17; 1,92)	-	
	łagodne	15 (30,6)*	10 (16,4)*	2,25 (0,83; 6,27)		
	umiarkowane	20 (40,8)*	35 (57,5)*	0,51 (0,22; 1,17)		
	poważne	5 (10,2)	9 (14,8)*	0,66 (0,16; 2,38)		
Anoreksja, n (%)	ogółem	1 (2,0)	6 (9,8)	0,19 (0,004; 1,680)		
	łagodne	1 (2,0)*	2 (3,3)*	0,61 (0,01; 12,19)		
	umiarkowane	0 (0)*	4 (6,6)*	0,11 <sup>1</sup> (0,00; 1,32)		
	poważne	0 (0)*	0 (0)*	- <sup>2</sup>	-	
Łysienie, n (%)	ogółem	27 (55)	57 (93)	0,09 (0,02; 0,29)	3 (2; 5)	wysoka
	łagodne	17 (34,7)*	7 (11,5)*	4,10 (1,41; 12,86)	5 (3; 13)	
	umiarkowane	7 (14,3)*	34 (55,7)*	0,13 (0,04; 0,37)	3 (2; 5)	
	poważne	3 (6,1)*	16 (26,2)*	0,18 (0,03; 0,71)	5 (3; 16)	
Utrata wagi, n (%)	ogółem	5 (10,2)	11 (18,0)	0,52 (0,13; 1,78)	-	
	łagodne	3 (6,1)*	4 (6,6)*	0,93 (0,13; 5,80)	-	
	umiarkowane	1 (2,0)*	6 (9,8)*	0,19 (0,004; 1,68)	-	
	poważne	1 (2,0)*	1 (1,6)*	1,25 (0,02; 99,73)	-	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych. <sup>1</sup>Wartość obliczona przez autorów badania. <sup>2</sup>Obliczono metodą M-H z korektą. <sup>3</sup>W przypadku braku zdarzeń w obu grupach odstąpiono od wykonania analizy statystycznej.

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej

Powyższe dane wskazują, iż w okresie objętym analizą *interim* szansa wystąpienia łysienia ogółem oraz umiarkowanego i poważnego jest istotnie niższa w grupie pacjentek leczonych schematem z mitoksantronem i wynosi odpowiednio: 9%, 13% i 18% analogicznej szansy w grupie pacjentek leczonych schematem z dokсорubicyną.

Zatem lecząc 3, 5 i 5 pacjentek schematem CNF zamiast CAF przez okres 136 dni można spodziewać się uniknięcia wystąpienia jednego przypadku łysienia odpowiednio: ogółem, umiarkowanego i poważnego.

Natomiast szansa wystąpienia łysienia o łagodnym nasileniu była ponad czterokrotnie wyższa wśród pacjentek leczonych schematem z mitoksantronem w porównaniu do grupy kontrolnej. Obliczona wartość NNH wskazuje, że lecząc 5 pacjentek schematem CNF zamiast CAF przez okres 136 dni można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku łagodnego łysienia. Wąski przedział ufności dla łysienia ogółem i w stopniu umiarkowanym wskazuje na istotność kliniczną uzyskanego wyniku.

### Analiza końcowa

W badaniu *Bennett 1988* przedstawiono dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych innych niż hemetologiczne i kardiologiczne.

Autorzy badania podali informację, że jeżeli u danego pacjenta wystąpiło więcej niż jedno AE w obrębie tego samego układu/narządu, wówczas w kalkulacji uwzględniano jedynie AE o wyższym stopniu nasilenia dla poszczególnych pacjentów.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły inne zdarzenia niepożądane (*Bennett 1988*)

Zdarzenie niepożądane	Stopień nasilenia/typ	CNF N=163	CAF N=162	OR (95%CI)	p-value <sup>^</sup>	NNT (95%CI)	GRADE
Nudności/ wymioty, n*(%)	ogółem	130 (79,8)	131 (80,9)	0,93 (0,52; 1,67)	0,49	-	
	poważne	24 (14,7)	31 (19,1)	0,73 (0,39; 1,36)	0,31	-	
Zapalenie jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej, n*(%)	ogółem	17 (10,4)	31 (19,1)	0,49 (0,24; 0,97)	0,03	12 (7; 100)	
	poważne	3 (1,8)	3 (1,9)	0,99 (0,13; 7,53)	0,94	-	wysoka
Łysienie, n*(%)	ogółem	80 (49,1)	139 (85,8)	0,16 (0,09; 0,28)	<0,001	3 (3; 4)	
	poważne	7 (4,3)	63 (38,9)	0,07 (0,03; 0,16)	<0,001	3 (3; 4)	
<b>AEs niehematologiczne ogółem, n (%)</b>	<b>poważne</b>	<b>55*(34)</b>	<b>100*(62)</b>	<b>0,32 (0,20; 0,51)</b>	<b>-</b>	<b>4 (3; 6)</b>	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych. ^Wartość obliczona przez autorów badania.

Ponadto wśród pacjentów badania *Bennett 1998* infekcje wystąpiły u 19% pacjentów ogółem. Niehematologiczne AEs wystąpiły u 7% pts leczonych schematem CNF, a ich stopień nasilenia wydawał się być mniejszy niż w przypadku AEs rejestrowanych po stronie komparatora.

Wynik analizy statystycznej wskazuje, iż szansa wystąpienia przynajmniej jednego poważnego AEs niehematologicznego ogółem w grupie pacjentek leczonych schematem z mitoksantronem stanowi 32% analogicznej szansy w grupie pacjentek leczonych schematem CAF. Wynik istotny statystycznie na

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej

korzyść ocenianej interwencji (mitoksantron w schemacie CNF) uzyskano również w przypadku zapalenia jamy ustnej/błony śluzowej oraz łysienia ogółem i poważne.

Obliczona wartość NNT wskazuje, iż lecząc 4 oraz 3 pts schematem CNF zamiast CAF przez okres 136 dni można spodziewać się uniknięcia wystąpienia jednego przypadku odpowiednio: poważnego AEs niehematologicznego oraz łysienia ogółem i poważnego.

Natiomiast lecząc 12 pacjentek schematem CNF zamiast CAF przez okres 136 dni można spodziewać się uniknięcia jednego dodatkowego przypadku zapalenia jamy ustnej/zapalenia błony śluzowej.

### 2.5.3. Redukcja dawki

W badaniu *Bennett 1988* przedstawiono dane dotyczące redukcji dawki substancji czynnych wchodzących w skład zastosowanych schematów leczenia.

W badaniu przedstawiono informację, iż po kursie 10 aplikowana dawka mitoksantronu zmniejszyła się z 99% do 71% dawki początkowej, zdefiniowanej przez protokół badania. W przypadku dokсорubicyny dawkę obniżono z 96% do 68% dawki początkowej. Zgodnie z informacją zamieszczoną przez autorów badania *Bennett 1988* do głównych przyczyn redukcji dawki zaliczono leukopenię.

Tabela 21. Redukcja dawki leków wchodzących w skład zastosowanych schematów (*Bennett 1988*)

Punkt końcowy	CNF N=408	CAF N=406	GRADE
Redukcja dawki z powodu leukopenii, n <sup>1</sup> (%)	144/163 (88)	141/168 (84)	wysoka

<sup>1</sup>Wynik jako liczba cykli, podczas których zredukowano dawkę leku z powodu leukopenii w przeliczeniu na całkowitą liczbę cykli w, w których dawka uległa redukcji z jakiegokolwiek powodu.

Stopień obniżenia dawki cyklofosfamidu i fluorouracylu był porównywalny w obu grupach terapeutycznych.



Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej

### 3. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ MITOKSANTRONU Z DOKSORUBICYNĄ PODAWANYCH W SKOJARZENIU Z CYKLOFOSFAMIDEM W LECZENIU PRZERZUTOWEGO RAKA PIERSI

#### 3.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono jedno pierwotne badanie z randomizacją (podtyp IIA), spełniające kryteria włączenia do analizy, w którym mitoksantron podawany w skojarzeniu z cyklofosfamidem porównywany był z doksorubicyną podawaną w analogicznym skojarzeniu (*Heidemann 1993*). W badaniu dodatkowo analizowano efektywność kliniczną epirubicyny w skojarzeniu z cyklofosfamidem. Ze względu jednak na przedmiot analizy dane dotyczące wymienionego ramienia nie zostały uwzględnione w niniejszym dokumencie.

Należy zauważyć, iż w zalecanym schemacie AC dawka doksorubicyny powinna wynosić 60 mg/m<sup>2</sup> (zakres 50 – 75 mg/m<sup>2</sup>). W odnalezionym badaniu zastosowano dawkę niższą niż rekomendowana. Ze względu jednak na fakt, iż skojarzenie doksorubicyny z cyklofosfamidem stanowi obecnie aktualną praktykę kliniczną i schemat ten jest jednym z preferowanych w analizowanym wskazaniu (opinia eksperta medycznego), zdecydowano o uwzględnieniu niniejszego badania w analizie.

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę badania *Heidemann 1993*.

Tabela 22. Charakterystyka badania włączonego do analizy (*Heidemann 1993*)

Badanie		<i>Heidemann 1993</i>
Ocena w skali Jadad		3
Liczba ośrodków		11 ośrodków
Metodyka	Typ badania	RCT (podtyp II A)
	Randomizacja	randomizacja w systemie centralnym, prowadzona przez firmę Staticon, przed alokacją weryfikacja podstawowych kryteriów włączenia wykluczenia
	Zaślepienie	brak zaślepienia
	Hipoteza badawcza	bd
Oceniane w badaniu punkty końcowe		*Skuteczność kliniczna: odpowiedź na leczenie; czas do progresji choroby, jakość życia, analiza przeżycia, *Bezpieczeństwo
Utrata pacjentów z badania		*9 pts (4%) nie otrzymało leczenia, 27 pts (12%) – naruszenie protokołu
Analiza ITT		Nie zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa
Źródła finansowania		<i>Farmitalia Carlo Erba, Freiburg, FRG</i> <i>Lederle GmbH, Wolfratshausen, FRG</i>

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Heidemann 1993
Publikacje do badania/Inne źródła danych	Heidemann 1990, Heidemann 1993
Komentarz	Główne źródło danych na potrzeby niniejszej analizy stanowiła publikacja Heidemann 1993, w analizie nie uwzględniono danych dotyczących leczenia epirubicyną w skojarzeniu z cyklofosfamidem.

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi HTA w skali Jadad, badanie Heidemann 1993 zostało ocenione na 3 punkty. Obniżenie punktacji związane jest wyłącznie z brakiem podwójnego zaślepienia w badaniu.

### 3.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z badania Heidemann 1993.

Tabela 23. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do analizy (Heidemann 1993)

Badanie	Heidemann 1993
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjentki z rakiem piersi udokumentowanym biopsją;</li> <li>choroba przerzutowa z widoczną progresją;</li> <li>brak nowotworu innego typu;</li> <li>stan ogólny wg WHO <math>\leq 2</math>;</li> <li>minimalne oczekiwane przeżycie wynoszące 3 miesiące;</li> <li>leczenie adjuwantowe <math>\geq 6</math> msc;</li> <li>prawidłowa frakcja wyrzutowa lewej komory serca (na podstawie kardioangiografii radionuklidowej lub echokardiografii);</li> <li>poziom leukocytów <math>\geq 3500/\mu\text{l}</math>;</li> <li>poziom płytek krwi <math>\geq 50\ 000/\mu\text{l}</math>.</li> </ul>
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsza terapia paliatywna z użyciem cytostatyków;</li> <li>leczenie adjuwantowe z zastosowaniem antracyklin lub antrachinonów;</li> <li>objawy kliniczne przerzutów do CNS lub zapalenia opon mózgowych;</li> <li>objawy kliniczne niewydolności serca;</li> <li>poważne zaburzenia rytmu serca (LOWN <math>\leq</math> IVA);</li> <li>przebyte zawału serca w trakcie 6 miesięcy poprzedzających randomizację.</li> </ul>

Procesowi randomizacji poddano ogółem 224 pacjentek z 11 centrów medycznych. Badanie rozpoczęto we wrześniu 1984 roku, ostatnią pacjentkę włączono do badania we wrześniu 1988 roku. Wyniki analizy zamieszczonej w publikacji Heidemann 1993 bazują na danych zebranych do września 1991 roku. W publikacji Heidemann 1990 zamieszczono szczytkowe wyniki dotyczące analizy czasowej w oparciu o dane zebrane do czerwca 1989 roku. Ze względu na fakt, iż w analizie interim uwzględniono praktycznie wszystkich pacjentów włączonych do analizy końcowej, część wyników przedstawiono łącznie dla wszystkich analizowanych grup a odsetki odpowiedzi w obu porównywanych grupach były podobne nie uznano za zasadne przedstawiania dodatkowo wyników dla analizy czasowej.

Dziewięć zrandomizowanych pacjentek nigdy nie otrzymało leczenia w ramach badania i nie zostały one uwzględnione w analizie. Zatem analiza ITT nie została zachowana w ocenie skuteczności i

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej

bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych. Niemniej jednak autorzy badania podają informację, iż przeprowadzili analizę statystyczną wyników dodatkowo w oparciu o populację ITT uzyskując podobny efekt (wyniki nie zostały zamieszczone w publikacji).

Pozostałe pacjentki (215 pts) zostały uwzględnione w ocenie toksyczności terapii. W przypadku 27 pacjentek stwierdzono różnego typu naruszenia protokołu, nie zostały one poddane ocenie pod kątem skuteczności terapii.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę pacjentek poddanych ocenie pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych.

Tabela 24. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonego badania (Heidemann 1993)

Cecha populacji/parametr		Heidemann 1993	
		NC	AC
<b>Liczebność, N</b>		63	55
<b>Wiek, n (%)</b>	≤40	5 (7,9)	8 (14,5)
	41-45	9 (14,3)	5 (9,1)
	46-50	19 (30,2)	14 (25,5)
	51-55	12 (19,0)	5 (9,1)
	56-60	7 (11,1)	13 (23,6)
	61-66	11 (17,5)	10 (18,2)
<b>Stan ogólny<sup>1</sup>, n (%)</b>	0	31 (49,2)	25 (45,5)
	1	28 (44,4)	26 (47,3)
	2	4 (6,3)	4 (7,3)
<b>stan menopauzalny, n (%)</b>	przed menopauzą	18 (28,6)	18 (32,7)
	okres okołomenopauzalny	6 (9,5)	2 (3,6)
	po menopauzie	38 (60,3)	34 (61,8)
	nieznany	1 (1,6)	1 (1,8)
<b>status ER, n (%)</b>	pozytywny	28 (44,4)	24 (43,6)
	negatywny	14 (22,2)	14 (25,5)
	nieznany	21 (33,3)	17 (30,9)
<b>Wcześniejsza forma terapii, n (%)</b>	radioterapia	34 (54,0)	32 (58,2)
	hormonoterapia	28 (44,4)	22 (40,0)
	chemioterapie adjuwantowa	14 (22,2)	13 (23,6)
<b>Czas wolny od choroby, n (%)</b>	≤18 msc	28 (44,4)	21 (38,2)
	>18 msc	35 (55,6)	34 (61,8)
<b>Liczba zajętych organów, n (%)</b>	1	30 (47,6)	22 (40,0)
	>1	33 (52,4)	33 (60,0)
<b>Lokalizacja przerzutów,</b>	tylko wątroba	12 (19)	6 (10,9)

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej

Cecha populacji/parametr		Heidemann 1993	
		NC	AC
n (%)	tylko płuca	6 (9,5)	7 (12,7)
	tylko kości	8 (12,7)	8 (14,5)
	wątroba i inne	15 (23,8)	18 (32,7)
	płuca i inne	7 (11,1)	10 (18,2)
	kości i inne	8 (12,7)	2 (3,6)
	pozostałe	7 (11,1)	4 (7,3)

<sup>1</sup>wg WHO.

Autorzy badania przedstawili informację, iż nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi w zakresie cech demograficznych i klinicznych. Liczebność populacji analizowanej w grupach terapeutycznych była porównywalna. Większość pacjentek była w okresie pomenopauzalnym, z okresem wolnym od choroby >18 miesięcy i z więcej niż jednym zajęтым organem.

### 3.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanej w badaniu *Heidemann 1993*.

Tabela 25. Charakterystyka interwencji którym poddawani byli pacjenci w badaniu *Heidemann 1993*

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Liczba cykli	Komentarz
<i>Heidemann 1993</i>	NC	mitoksantron – 12 mg/m <sup>2</sup> , rytm 21 dni, <i>i.v.</i> cyklofosfamid – 600 mg/m <sup>2</sup> , rytm 21 dni, <i>i.v.</i>	bd	<ul style="list-style-type: none"> <li>modyfikacja dawkowania w zależności od toksyczności hematologicznej</li> <li>leczenie przerywano w momencie progresji choroby w co najmniej jednej lokalizacji przerzutów lub w przypadku osiągnięcia predefiniowanej przez protokół dawki skumulowanej: mitoksantron 200 mg/m<sup>2</sup>, doksorubicyna 550 mg/m<sup>2</sup>, epirubicyna 1000 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ul>
	AC	doksorubicyna – 40 mg/m <sup>2</sup> , rytm 21 dni, <i>i.v.</i> cyklofosfamid – 600 mg/m <sup>2</sup> , rytm 21 dni, <i>i.v.</i>		
	EC <sup>1</sup>	epirubicyna – 40 mg/m <sup>2</sup> , rytm 21 dni, <i>i.v.</i> cyklofosfamid – 600 mg/m <sup>2</sup> , rytm 21 dni, <i>i.v.</i>		

<sup>1</sup>Interwencja nie uwzględniona w niniejszej analizie.

Leczenie wspóltwarzające z zastosowaniem terapii hormonalnej nie było dozwolone. Lekarze byli zachęceni do podawania leków przeciwwymiotnych. Zgodnie z założeniem protokołu w przypadku wystąpienia progresji lub po osiągnięciu następowała zmiana leczenia na cyklofosfamid w skojarzeniu z metotreksatem i fluorouracylem.

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej

Średnia dawka doksorubicyny wyniosła 11,3 mg/m<sup>2</sup>/tydzień, natomiast mitoksantronu 3,1 mg/m<sup>2</sup>/tydzień.

Na potrzeby interpretacji parametrów analizy klinicznej, dla których uzyskano istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi interwencjami przyjęto okres leczenia wynoszący 240 dni (8 miesięcy), co odpowiada 11,43 cyklom 21-dniowym dla porównania NC vs AC. Przyjęty okres jest zgodny z horyzontem czasowym założonym w analizie ekonomicznej.

### 3.4. Skuteczność kliniczna

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

Tabela 26. Charakterystyka punktów końcowych (Heidemann 1993)

Badanie	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<b>Odpowiedź na leczenie</b>		
<b>odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>, CR)</b>		
<b>Heidemann 1993</b>	wg kryteriów WHO	liczba i odsetek pacjentów
<b>odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>, PR)</b>		
<b>Heidemann 1993</b>	wg kryteriów WHO	liczba i odsetek pacjentów
<b>odpowiedź ogółem (ang. <i>overall response</i>)</b>		
<b>Heidemann 1993</b>	suma odpowiedzi całkowitej i częściowej	liczba i odsetek pacjentów,
<b>stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>, SD)</b>		
<b>Heidemann 1993</b>	wg kryteriów WHO	liczba i odsetek pacjentów
<b>progresja choroby (ang. (ang. <i>disease progression</i>, PD)</b>		
<b>Heidemann 1993</b>	wg kryteriów WHO	liczba i odsetek pacjentów
<b>Czas trwania remisji (ang. <i>duration of remission</i>)</b>		
<b>Heidemann 1993</b>	mierzony od momentu rozpoczęcia terapii do stwierdzenia progresji	mediana
<b>Czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>, TTP)</b>		
<b>Heidemann 1993</b>	mierzony od momentu randomizacji do progresji choroby	mediana
<b>Analiza przeżycia – przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS)</b>		
<b>Heidemann 1993</b>	czas mierzony od randomizacji do zgonu	mediana

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

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej

W celu identyfikacji czynników prognostycznych autorzy badania przedstawili również wyniki dotyczące wymienionych powyżej punktów końcowych w podziale na subpopulacje pacjentów z daną cechą demograficzną lub kliniczną. Ze względu jednak na przedmiot niniejszej analizy (porównanie efektywności klinicznej schematów NC i AC) nie uznano za celowe przedstawienie wniosków wyciągniętych przez autorów badania. Dodatkowo wyniki zaprezentowano bez podziału na rodzaj zastosowanej interwencji.

### 3.4.1. Odpowiedź na leczenie

W poszczególnych badaniach przedstawiono dane dotyczące odpowiedzi na leczenie, w podziale na odpowiedź na leczenie ogółem, całkowitą odpowiedź na leczenie, częściową odpowiedź na leczenie oraz brak odpowiedzi na leczenie i progresję choroby. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Analiza odpowiedzi na leczenie (Heidemann 1993)

Odpowiedź na leczenie	NC N=63	AC N=55	OR (95%CI)	NNT (95%CI)	GRADE
Całkowita (CR), n* (%)	6 (10)	5 (9)	1,05 (0,25; 4,64)	-	
Częściowa (PR), n* (%)	21 (33)	17 (31)	1,12 (0,48; 2,62)	-	
Ogółem <sup>1</sup> , n* (%)	27 (43)	22 (40)	1,13 (0,51; 2,51)	-	wysoka
Stabilizacja choroby (SD), n* (%)	26 (41)	21 (38)	1,14 (0,51; 2,55)	-	
Progresja (PD), n* (%)	10 (16)	12 (22)	0,68 (0,24; 1,90)	-	

<sup>1</sup>Suma odpowiedzi całkowitej i częściowej.\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi w zakresie częstości występowania odpowiedzi na leczenie.

### 3.4.2. Analiza przeżycia

W tabeli poniżej zaprezentowano wartości mediany przeżycia całkowitego (Heidemann 1993).

Tabela 28. Analiza przeżycia (Heidemann 1993)

Punkt końcowy	NC N=63	AC N=55	p-value	GRADE
Przeżycie całkowite (O5), mediana w msc.	18	17	NS	średnia*

NS-różnica nieistotna statystycznie.\*Sposób przedstawienia wyników uniemożliwił przeprowadzenie obliczeń własnych.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy median przeżycia całkowitego pomiędzy ocenianymi interwencjami.

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej

### 3.4.3. Czas do wystąpienia zdarzenia

W badaniu *Heidemann 1993* zaprezentowano dane dotyczące czasu trwania remisji oraz czasu do wystąpienia progresji.

Dostępne informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Czas do wystąpienia zdarzenia (*Heidemann 1993*)

Punkt końcowy	NC N=63	AC N=55	p-value <sup>1</sup>	GRADE
Czas trwania remisji, mediana w msc	15,3	10,5	NS	Średnia*
Czas do progresji, mediana w msc	8,0	8,0	NS	

<sup>1</sup>Obliczony przez autorów badania.\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.NS-różnica nieistotna statystycznie.

Przeprowadzona analiza statystyczna przez autorów badania oraz autorów niniejszej analizy wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ocenianych punktów końcowych.

### 3.4.4. Jakość życia

W badaniu *Heidemann 1993* przedstawiono dane dotyczące oceny jakości życia pacjentek leczonych porównywanymi schematami terapeutycznymi.

W ocenie jakości życia uwzględniano 4 obszary: czas do progresji choroby, ogólny stan pacjenteń, subiektywną ocenę leczenia przez pacjentki oraz toksyczność terapii. Wynik kalkulacji liczby punktów z wymienionych obszarów interpretowano w następujący sposób: pozywna zmiana oznaczała korzyść z leczenia, negatywna zaś brak korzyści. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące jakości życia ogółem oraz w poszczególnych obszarach, wraz z wartością parametru p obliczoną przez autorów badania.

Tabela 30. Ocena jakości życia (*Heidemann 1993*)

Jakość życia	NC	AC	p-value <sup>^</sup>	GRADE
Ogółem, średnia zmiana (mediana)	8,7 (4,5)	0,9 (-0,2)	P=0,0045	średnia*
Czas do progresji	13,2 (6,9)	10,3 (8,1)	bd	
Obszar, średnia zmiana (mediana)				
Stan ogólny	-0,3 (0,0)	-0,8 (-0,7)		
Subiektywna ocena pacjentek	4,6 (3,5)	3,8 (3,5)		
Toksyczność	-8,7 (-7,5)	-12,4 (-11,0)		

\*Sposób przedstawienia wyników uniemożliwił przeprowadzenie obliczeń własnych. ^Obliczone przez autorów badania.

Zgodnie z informacją zamieszczoną w badaniu uzyskano istotną statystycznie różnicę w zakresie oceny jakości życia ogółem pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi na korzyść schematu z mitoksantronem.

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej

### 3.5. Bezpieczeństwo

W zakresie oceny bezpieczeństwa w badaniu *Heidemann 1993* uwzględniono:

- Utrata z leczenia/badania;
- Toksyczność hematologiczna;
- Toksyczność kardiologiczna;
- Inne zdarzenia niepożądane: ogółem, nudności/wymioty, biegunka, utrata wagi, łysienie, infekcje, neurotoksyczność;
- Redukcja dawki.

Pod kątem toksyczności ocenie poddano ogółem 1455 cykli chemioterapii. W ocenie uwzględniono dane 215 pacjentek badania. Szczegółowe dane zamieszczono w podrozdziałach poniżej. Na potrzeby analizy przedstawionej w badaniu zliczano zdarzenie niepożądane o najwyższym stopniu nasilenia spośród zdarzeń danego typu rejestrowanych w trakcie wszystkich cykli dla poszczególnych pacjentek.

#### 3.5.1. Utrata z leczenia/badania

Wyniki dotyczące utraty z leczenia/badania przedstawiono w badaniu łącznie, dla trzech grup analizowanych w badaniu. Podano informację, iż spośród 224 pacjentek zrandomizowanych do badania dziewięć nie otrzymało leczenia i nie zostało uwzględnionych w ocenie efektywności klinicznej porównywanych opcji terapeutycznych.

#### 3.5.2. Toksyczność hematologiczna

We włączonym do niniejszego rozdziału badaniu przedstawiono dane dotyczące hematologicznych zdarzeń niepożądanych. Dane dotyczące większości zdarzeń zostały przedstawione w postaci średniego oraz maksymalnego stopnia nasilenia dla każdej z grup terapeutycznych. Kalkulacji dokonano w następujący sposób:

- 1) Obliczano średnią wartość stopnia nasilenia biorąc pod uwagę średnie stopnie nasilenia dla wszystkich zdarzeń we wszystkich cyklach.
- 2) Obliczano średnią wartość stopnia nasilenia uwzględniając maksymalny stopień nasilenia dla każdego ze zdarzeń we wszystkich cyklach.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Średnie i maksymalne stopnie nasilenia poszczególnych hematologicznych zdarzeń niepożądanych (*Heidemann 1993*)

Punkt końcowy	Średni stopień nasilenia, średnia (SD*)			Maksymalny stopień nasilenia, średnia (SD*)			GRADE
	NC N=7S	AC N=6S	p-value <sup>1</sup>	NC N=7S	AC N=6S	p-value <sup>1</sup>	
Zaburzenia poziomu hemoglobiny	0,2 (0,3)	0,1 (0,4)	NS	0,4 (0,7)	0,3 (0,6)	NS	wysoka
Zaburzenia poziomu leukocytów	0,9 (0,9)	0,6 (0,8)	NS	1,8 (1,4)	1,4 (1,2)	NS	



Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej

<sup>1</sup>Obliczone przez autorów badania. NS – różnica nieistotna statystycznie. \*Odchylenie standardowe.

Przedstawione powyżej wyniki wskazują, iż nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie średniego i maksymalnego stopnia nasilenia analizowanych hematologicznych zdarzeń niepożądanych.

Przeprowadzenie analizy statystycznej przez autorów niniejszego dokumentu było możliwe jedynie w przypadku częstotności występowania leukopenii.

W publikacji przedstawiono odsetki pacjentek, u których stwierdzono wystąpienie leukopenii w stopniu 3 lub 4 (wg WHO). Wyniki zostały przedstawione jako *incidence rate*, niemniej jednak przeprowadzona kalkulacja w oparciu o metodykę opisaną w badaniu pozwala na założenie, że przedstawione wyniki dotyczą odsetków pacjentek ze zdarzeniem. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Liczby i odsetki pacjentek, u których wystąpiła leukopenia (Heidemann 1993)

Punkt końcowy	NC		AC		OR (95%CI)	GRADE
	N	n*(%)	N	n*(%)		
<b>Leukopenia</b>	75	27 (36)	65	16 (25)	1,72 (0,78; 3,87)	wysoka

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała brak różnic w zakresie szansy wystąpienia leukopenii pomiędzy ocenianymi interwencjami.

### 3.5.3. Toksyczność kardiologiczna

W badaniu Heidemann 1993 kardiotoxyczność oceniano w oparciu o badanie fizykalne, ECG, kardiografię radionuklidową lub echokardiografię, z częstotliwością co 3 miesiące. Szczegółowe dane dotyczące toksyczności kardiologicznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Liczby i odsetki pacjentek, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane z zakresu kardiotoxyczności (Heidemann 1993)

Punkt końcowy	NC		AC		OR (95%CI)	GRADE
	N	n (%)*	N	n (%)*		
<b>Frakcja skracania lewej komory &lt;30%</b>	75	5 (6,7)	65	4 (6,2)	1,09 (0,22; 5,74)	wysoka
<b>Redukcja wykonywania frakcji wyrzutowej lewej komory &gt;10%</b>	75	6 (8)	65	4 (6,2)	1,33 (0,30; 6,69)	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała brak różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami odnośnie szansy wystąpienia zdarzeń niepożądanych z zakresu kardiotoxyczności.

### 3.5.4. Inne zdarzenia niepożądane

We włączonym do niniejszego rozdziału badaniu przedstawiono ponadto dane dotyczące zdarzeń niepożądanych innych niż hematologiczne i kardiologiczne. Dane dotyczące większości zdarzeń zostały przedstawione w postaci średniego oraz maksymalnego stopnia nasilenia dla każdej z grup terapeutycznych. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej. Sposób kalkulacji został przedstawiony w rozdziale dotyczącym toksyczności hematologicznej.

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej

Tabela 34. Średnie i maksymalne stopnie nasilenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Heidemann 1993)

Punkt końcowy	Średni stopień nasilenia, średnia (SD)			Maksymalny stopień nasilenia, średnia (SD)			GRADE
	NC N=75	AC N=65	p-value <sup>1</sup>	NC N=75	AC N=65	p-value <sup>1</sup>	
Zapalenie jamy ustnej	0,0 (0,2)	0,1 (0,2)	NS	0,1 (0,4)	0,1 (0,4)	NS	
Nudności/wymioty	1,5 (0,8)	1,5 (0,8)	NS	2,2 (0,9)	2,2 (0,9)	NS	
Łysienie	0,9 (0,8)	1,8 (0,9)	P=0,0001	1,5 (1,1)	2,4 (0,9)	P=0,0001	wysoka
Ostre zmiany skórne	0,0 (0,1)	0,0 (0,1)	NS	0,1 (0,3)	0,0 (0,4)	NS	
Przewlekłe zmiany skórne	0,0 (0,1)	0,0 (0,1)	NS	0,0 (0,1)	0,0 (0,3)	NS	

<sup>1</sup>Obliczone przez autorów badania. NS-różnica nieistotna statystycznie.

Przedstawione powyżej wyniki wskazują, iż średni i maksymalny stopień nasilenia łysienia były istotnie wyższe w grupie pacjentek leczonych schematem z doksorubicyną.

Przeprowadzenie analizy statystycznej przez autorów niniejszego dokumentu było możliwe jedynie w przypadku częstości występowania łysienia, nudności oraz infekcji. W publikacji przedstawiono odsetki pacjentek, u których stwierdzono wystąpienie nudności i łysienia w stopniu 3 - 4 (wg WHO). Wyniki zostały przedstawione jako incidence rate, niemniej jednak przeprowadzona kalkulacja – w oparciu o metodykę opisaną w badaniu pozwala na założenie, że przedstawione wyniki dotyczą odsetków pacjentek ze zdarzeniem. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Liczby i odsetki pacjentek, u których wystąpiły inne zdarzenia niepożądane (Heidemann 1993)

Punkt końcowy	NC		AC		OR (95%CI)	NNT/NNH (95%CI)	GRADE
	N	n*(%)	N	n*(%)			
Nudności <sup>1</sup>	75	30 (40)	65	24 (37)	1,14 (0,54; 2,39)	-	
Łysienie <sup>1</sup>	75	13 (17)	65	39 (60)	0,14 (0,06; 0,32)	3 (2; 4)	wysoka
Infekcje	75	2 (3)	65	3 (5)	0,57 (0,05; 5,13)	-	

<sup>1</sup>Obliczono na podstawie dostępnych danych. <sup>1</sup>W stopniu 3 - 4.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała istotnie mniejszą szansę wystąpienia łysienia w grupie pacjentek leczonych schematem z mitoksantronem w porównaniu z grupą przyjmującą schemat z doksorubicyną. Obliczona wartość OR wynosi 0,14 (95%CI: 0,06; 0,32). Wartość parametru NNT wskazuje, że lecząc 3 pts schematem z mitoksantronem zamiast skojarzeniem AC przez 240 dni można spodziewać się uniknięcia jednego dodatkowego przypadku łysienia w stopniu 3-4. Wąski przedział ufności wskazuje na istotność kliniczną uzyskanego wyniku.

### 3.5.5. Redukcja dawki

W badaniu Heidemann 1993 przedstawiono dane dotyczące procentowej redukcji dawki poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład analizowanych schematów. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Redukcja dawki leków wchodzących w skład zastosowanych schematów (Heidemann 1993)

Punkt końcowy	NC	AC	GRADE
średnia redukcja dawki	N 22% C 21%	A 15% C 16%	wysoka

*Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi  
– analiza efektywności klinicznej*

Należy zauważyć, iż w tabeli powyżej zamieszczono dane dotyczące poziomu redukcji dawek dozwolonego przez protokół przy uwzględnieniu indywidualnego profilu bezpieczeństwa poszczególnych pacjentek.

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi  
– analiza efektywności klinicznej

## 4. WNIOSKI

Celem niniejszej analizy było przedstawienie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mitoksantronu (Mitoxantron-Ebewe®) w porównaniu z doksorubicyną, podawanych w skojarzeniu z cyklofosfamidem oraz cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem piersi.

Oceniana interwencja, 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 [11].

Jednym ze wskazań rejestracyjnych produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® jest leczenie pacjentów z rakiem piersi z przerzutami [11]. Przerzutowy rak piersi, zgodnie z opinią eksperta medycznego definiowany jest jako IV stopień zaawansowania. Przerzuty odległe, charakterystyczne dla IV stadium zaawansowania mogą występować także w nawrotach raka piersi.

Rak piersi (wg klasyfikacji ICD-10 – C50) jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w większości krajów świata, stanowiąc około 23% ogółu zachorowań na nowotwory złośliwe u płci żeńskiej [14].

Polska należy do krajów o średniej zachorowalności na raka piersi, zaś krajowe rejestry nowotworowe odnotowują zachorowalność nieznacznie poniżej średniej światowej. Standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka piersi w Polsce wynosi około 52/100 000 [8]. Brak jest natomiast wiarygodnych danych epidemiologicznych odnośnie zapadalności i rozpowszechnienia IV stadium zaawansowania raka piersi w Polsce. Nieliczne źródła podają, iż około 12% diagnozowanych przypadków dotyczy raka przerzutowego. Rokowanie w analizowanym wskazaniu nie jest dobre – 5-letnia przeżywalność chorych w IV stadium zaawansowania szacowana jest na poniżej 5% [15].

Wśród schematów polichemioterapii stosowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu dominują skojarzenia w oparciu o antracykliny, cyklofosfamid, metotreksat i taksany. W oparciu o analizę wytycznych oraz opinię eksperta medycznego zdecydowano o przeprowadzeniu porównania efektywności klinicznej mitoksantronu z doksorubicyną stosowanych w skojarzeniu z cyklofosfamidem oraz cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem [8].

W oparciu o dane wyodrębnione z odnalezionych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy wykazano, iż schematy CNF i CAF oraz NC i AC charakteryzują się podobną skutecznością w zakresie indukcji odpowiedzi na leczenie. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w poszczególnych badaniach w zakresie czasu trwania odpowiedzi na leczenie/remisji oraz czasu do progresji choroby i przeżyciu całkowitym.

Istotną statystycznie różnicę uzyskano natomiast w zakresie wpływu schematu leczenia na jakość życia. Zgodnie z interpretacją przedstawioną w badaniu stosowanie schematu z mitoksantronem w skojarzeniu z cyklofosfamidem wiązało się z uzyskaniem istotnej korzyści z terapii w porównaniu z doksorubicyną stosowaną w skojarzeniu z cyklofosfamidem.

*Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi  
– analiza efektywności klinicznej*

Istotnie lepiej oceniona jakość życia wśród pacjentek leczonych schematem NC jest odzwierciedleniem faktu, iż stosowanie mitoksantronu zarówno w skojarzeniu jedynie z cyklofosfamidem jak i w schemacie CNF wiąże się z istotnie niższą toksycznością w odniesieniu do indukcji łysienia w porównaniu z doksorubicyną. Dodatkowo należy przypomnieć, iż w przypadku skojarzenia z cyklofosfamidem uzyskane wyniki dotyczą porównania mitoksantronu z niższą niż wskazują wytyczne kliniczne dawką doksorubicyny. Zatem można spodziewać się, iż badanie pragmatyczne potwierdziłoby istniejący trend odnośnie korzystniejszego profilu bezpieczeństwa mitoksantronu w porównaniu z doksorubicyną.

Należy podkreślić, iż wypadanie włosów spowodowane przyjmowaniem chemioterapii oznacza dla wielu pacjentów chorych na raka poważne obciążenie psychiczne i źródło stresu. Dlatego znaczne ograniczenie wypadania włosów przy zachowaniu skuteczności na poziomie schematów stanowiących wg wytycznych i opinii eksperta medycznego standard postępowania w analizowanym wskazaniu stanowi istotną korzyść.

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – 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 [10].

Na etapie wyszukiwania badań do analizy głównej zastosowano ograniczenie dotyczące rodzaju badań. Zgodnie bowiem z pierwotnie przyjętymi założeniami zdecydowano o wyborze prób 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 niemożliwość do przeprowadzenia ocenę wiarygodności tego typu doniesień.

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

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 – przerzutowym raku piersi.

Należy w tym miejscu zaznaczyć, iż w przypadku badania *Heidemann 1993*, w którym m.in. porównywano mitoksantron z doksorubicyną, podawane w skojarzeniu z cyklofosfamidem, zalecana dawka dosorubicyny jest większa ( $60 \text{ mg/m}^2$ ) niż ta zastosowana w badaniu ( $40 \text{ mg/m}^2$ ). Autorzy analizy jednakże zdecydowali o uwzględnieniu wymienionego badania w dokumencie, ze względu na fakt, iż skojarzenie doksorubicyny z cyklofosfamidem jest zdaniem eksperta medycznego w polskiej praktyce klinicznej jednym z najczęściej wybieranych schematów w populacji docelowej (przerzutowy rak piersi).

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

W uwzględnionych badaniach nie zachowano analizy ITT. W badaniu *Heidemann 1993* z analizy skuteczności wykluczono pacjentki, które po procesie randomizacji nie przyjęły żadnej dawki leku oraz pacjentki, w przypadku których stwierdzono odstępstwa od protokołu. Z oceny bezpieczeństwa wykluczono tylko pacjentki, które po losowej alokacji do grup terapeutycznych nie przyjęły żadnej dawki leku. Podobnie postąpiono w ocenie bezpieczeństwa w badaniu *Bennett 1988*. W ocenie skuteczności wyniki przedstawiono w przeliczeniu na całą populację pacjentek, których dane były

*Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi  
– analiza efektywności klinicznej*

dostępne w chwili przeprowadzania analizy, której wyniki przedstawiono w uwzględnionej publikacji do badania. Zaznaczono jednak odsetek pacjentek, u których odpowiedź na leczenie nie była oceniana.

W niniejszym rozdziale należy również wspomnieć o niejednoznaczności w interpretacji sposobu przedstawienia wyników dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych w obu analizowanych badaniach. Ze względu na fakt, iż dane zaprezentowane jako odsetek zdarzeń uniemożliwiają przeprowadzenie obliczeń statystycznych przeprowadzono dokładną analizę metodyki badań oraz własne kalkulecje z zastosowaniem metod wymienionych przez autorów badania. Uzyskane dane pozwoliły na przyjęcie założenia, że przedstawione dane dotyczą odsetków pacjentek z danym zdarzeniem niepożądanym.

Dodatkowo, z punktu widzenia analizy statystycznej i interpretacji jej wyników istotne ograniczenie uwzględnionych badań stanowi brak danych dotyczących mediany lub średniej okresu leczenia. Wielkość ta została oszacowana przez autorów analizy na potrzeby raportu HTA.

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – 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 procesie systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby odnaleziono i uzyskano dostęp pełnotekstowy do dwóch randomizowanych badań klinicznych: *Bennett 1988* i *Heidemann 1993* spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

### 6.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analizy HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [6, 7], oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne HTA [5].

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w leczeniu przerzutowego raka piersi wśród rekomendowanych schematów wielolekowych wymienia się:

- **AC:** doksorubicyna 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1., cyklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1., rytm 21 dni,
- **EC:** epirubicyna 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1. cyklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1., rytm 21 dni,
- **CAF:** 5-fluorouracyl 500 mg/m<sup>2</sup> p.o. dzień 1., doksorubicyna 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1., cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1., rytm 21 dni,
- **CEF:** 5-fluorouracyl 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1., epirubicyna 75–100 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1., cyklofosfamid, 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1., rytm 21 dni.
- **CMF:** cyklofosfamid 100 mg/m<sup>2</sup> p.o. dzień 1.–14., metotreksat 40 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1. i 8., 5-fluorouracyl 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1. i 8., rytm 28 dni,
- **AT:** doksorubicyna 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1, docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1. (wlew 1-godzinny), rytm 21 dni,
- **AP:** doksorubicyna 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1., paklitaksel 220 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 2. (wlew 3-godzinny), rytm 21 dni,
- **NA:** winorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1. i 8., doksorubicyna 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1. lub 25–30 mg/m<sup>2</sup> dzień 1. i 8., rytm 21 dni,
- **NF:** winorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1. i 8., 5-fluorouracyl 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1. i 8. lub 750 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1.–5. (ciągły wlew) lub kapecytabina 950 mg/m<sup>2</sup> p.o. 2 x dziennie dzień 1.–14., rytm 21 dni,
- **DC:** docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1., kapecytabina 950 mg/m<sup>2</sup> p.o. 2 x dziennie dzień 1.–14., rytm 21 dni,



Załącznik 1: Mitoxantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej

- **PG:** paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> i.v., gemcytabina 1250 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1. i 8., rytm 21 dni [8].

Onkolog kliniczny Grzegorz Świątoniowski w swojej publikacji jako najczęściej stosowane schematy w polichemioterapii wskazuje: CAF, AC, AT, NA, NF i CMF [9].

Wytyczne kliniczne wymieniają również wśród zalecanych metod postępowania również monoterapię m.in. z zastosowaniem antracyklin. Jednakże zdaniem eksperta medycznego monoterapia w analizowanym wskazaniu nie jest zgodna z aktualną praktyką kliniczną w Polsce. Zatem monoterapia nie może stanowić potencjalnej interwencji alternatywnej w rozważanym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę powyższe wytyczne oraz dodatkowo opinię eksperta medycznego zdecydowano, iż odpowiedni komparator dla analizowanych interwencji powinny stanowić schematy AC (doksorubicyna 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. d.1, cyklofosfamid, 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. d. 1, cykl 21 dni) oraz CAF (cyklofosfamid, 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. d.1, doksorubicyna, 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. d.1, 5-fluorouracyl 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. d.1) cykl 21 dni.

Wybrane technologie alternatywne stanowią aktualną praktykę kliniczną w Polsce oraz są zgodne z wytycznymi postępowania w przerzutowym raku piersi. Ponadto, cytostatyki stosowane w schematach wybranych jako komparatory podlegają w Polsce refundacji w ramach chemioterapii w analizowanym wskazaniu.

### 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.

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego [10] wybraną populację docelową stanowią pacjenci z przerzutowym rakiem piersi. Wybrana populacja jest zgodna z populacją włączoną do badań *Bennett 1988* i *Heidemann 1993*, stanowiących podstawę niniejszej analizy. Wybrana populacja docelowa jest również zbieżna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® [11].

Biorąc pod uwagę cechy demograficzne i kliniczne pacjentek uwzględnionych w analizowanych badaniach należy zauważyć, iż wśród pacjentek badania *Bennett 1988* znalazł się większy odsetek pacjentek starszych i w gorszym stanie ogólnym w porównaniu do pacjentek z badania *Heidemann 1993*. Czas wolny od choroby był jednak zbliżony w obu badaniach.

Należy podkreślić, iż wskazanie do stosowania produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® nie precyzuje wieku ani stanu ogólnego pacjentek z przerzutowym rakiem piersi, u których może być stosowany. Można więc wnioskować, że może być stosowany w szerokim przedziale wiekowym, warunkiem jest obecność przerzutów. Wydaje się zatem, iż wyniki uzyskane we włączonych do analizy badaniach mają duże odniesienie do populacji generalnej.

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – 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.

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
- odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa, stabilizacja choroby, progresja choroby)
- czas do progresji choroby
- czas do niepowodzenia terapii
- czas trwania odpowiedzi
- 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. Populacja pacjentów włączonych do analizy jest zgodna z populacją zamieszczoną w ChPL dla produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe®. Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania mitoksantronu był zgodny z założeniami analizy. Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji. Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację można uznać, iż uzyskane wyniki w zakresie porównania schematów CNF vs CAF mają duże odniesienie do populacji generalnej. W przypadku porównania mitoksantronu z doksorubicyną podawanych w skojarzeniu z cyklofosfamidem fakt zastosowania w badaniu niższej niż zalecana dawki doksorubicyny rzutuje na obniżenie wiarygodności zewnętrznej uzyskanych wyników.

#### **6.4. Wiarygodność wewnętrzna**

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (klasyfikacja wg wytycznych AOTMiT) oba włączone do analizy głównej badania kliniczne (*Bennett 1988, Heidemann 1993*) zakwalifikowano jako badania o podtypie II A, co oznacza, że stanowiły poprawnie zaprojektowane kontrolne próby kliniczne z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach. We wszystkich włączonych badaniach przedstawiono opis zastosowanej metody randomizacji.

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

Oba oceniane eksperymenty zostały ocenione na 3 punkty na 5 możliwych, co zgodnie z interpretacją skali Jadad oznacza, iż charakteryzują się średnią wiarygodnością. Należy jednak wziąć pod uwagę, iż obniżenie punktacji wiąże się wyłącznie z brakiem podwójnego zaślepienia.

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej

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 obu analizowanych badaniach analiza ITT nie została zachowana. Autorzy badania *Heidemann 1993* podali informację, iż przeprowadzili dodatkowo analizę wyników w oparciu o populację ITT uzyskując zbieżne wyniki. Dane nie zostały jednak przedstawione w publikacji. W badaniu natomiast *Bennett 1988* nie uwzględniono 2 pacjentek, których dane nie były dostępne na dzień powstawania analizy.

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

## 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 01.04.2015 r. (CRD). W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”). Zdecydowano o uwzględnieniu adekwatnych przeglądów z zakresu czasowego 2005 -2015 r.

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono przeglądów poświęconych wyłącznie ocenie efektywności klinicznej mitoksantronu w analizowanej populacji pacjentów (przerzutowy rak piersi) w oparciu o obiektywne punkty końcowe (m.in. przeżycie całkowite, czas do progresji, odpowiedź na leczenie), zdecydowano o poszerzeniu kryteriów włączenia i uwzględnieniu doniesień analizujących efektywność

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej

kliniczną terapii systemowej w analizowanym wskazaniu. Kryterium włączenia stanowiło ponadto uwzględnienie w przeglądzie badań, w których stosowany byłby mitoksantron w jakimkolwiek schemacie lub w monoterapii.

Poniżej zestawiono uwzględnione w niniejszym rozdziale przeglądy systematyczne (szczegółowe referencje zamieszczono w piśmiennictwie):

1. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, Sormani M, Nanni O, Amadori D, Wilcken N, D'Amico M, DeCensi A, Bruzzi P. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (2011) [16];
2. Lyman, RL Barron, JL Natoli, and RM Miller. Systematic review of efficacy of dose-dense versus non-dose-dense chemotherapy in breast cancer, non-Hodgkin lymphoma, and non-small cell lung cancer (2012) [17];
3. Lord S, Ghersi D, Gattellari M, Wortley S, Wilcken N, Thornton CE, Simes J Antitumour antibiotic containing regimens for metastatic breast cancer (2008) [18].

Tabela 37. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych

Przegląd	Opis
<b>Gennari 2011 [16]</b>	<p><b>Cel:</b> Ocena wpływu długości trwania chemioterapii w leczeniu I linii na przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS) u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi.</p> <p><b>Metodyka:</b> W przeglądzie uwzględniono 11 prospektywnych badań klinicznych typu RCT. Wyniki włączonych badań posłużyły do przeprowadzenia meta-analizy. Do przeglądu włączono badanie <i>Harris 1990</i>, w którym porównywano efektywność 4 cykli mitoksantronu w monoterapii z mitoksantronem stosowanym aż do wystąpienia progresji.</p> <p><b>Wnioski:</b> Przeprowadzona meta-analiza włączonych badań wskazuje, iż zastosowanie dłuższej trwającej chemioterapii w ramach I linii wiąże się z istotnym wydłużeniem OS oraz PFS w porównaniu z chemioterapią trwająca krócej.</p> <p><b>Sponsor:</b> brak danych</p>
<b>Lyman 2012 [17]</b>	<p><b>Cel:</b> Porównie efektywności standardowej i zwiększonej częstości podawania schematów chemioterapii w raku piersi (w tym przerzutowym), NHL i raku płuc.</p> <p><b>Metodyka:</b> W przeglądzie uwzględniono 8 badań dotyczących terapii raka piersi (w tym 4 dla przerzutowej postaci). Do przeglądu włączono m.in. badanie <i>CSF-001</i>, w którym porównywano efektywność schematu FNC (fluorouracyl, mitoksantron, cyklofosmid) stosowanego co 3 tygodnie vs schemat FNC co 2 tygodnie.</p> <p><b>Wnioski:</b> Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu zwiększenia częstości dawkowania analizowanych schematów na OS oraz PFS pacjentów</p>

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi  
– analiza efektywności klinicznej

Przegląd	Opis
<p><b>Lord 2008 [18]</b></p>	<p>z zaawansowanym rakiem piersi.</p> <p><b>Sponsor:</b> Amgen</p> <p><b>Cel:</b> Przegląd badań porównujących skuteczność chemioterapii zawierającej antybiotyki przeciwnowotworowe (antracykliny) vs schematy nie zawierające w swoim składzie wymienionych substancji w leczeniu kobiet z przerzutowym rakiem piersi.</p> <p><b>Metodyka:</b> W przeglądzie uwzględniono m.in. 4 badania, w których stosowany był mitoksantron (ANZ BCTG 8614: mitoksantron vs CMFP; Hainsworth 1997 : NFL vs CMF; Harper – Wine 1990: MM vs CMF; Lorusso 1993: CNF vs CMF).</p> <p><b>Wnioski:</b> Stosowanie schematów z antybiotykami przeciwnowotworowymi wiąże się z istotnie większą korzyścią kliniczną w postaci odpowiedzi na leczenie i wydłużenia czasu do progresji. Niemniej jednak nie stwierdzono wydłużenia przeżycia całkowitego.</p> <p><b>Sponsor:</b> brak danych</p>

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej

## 6.6. Ocena wiarygodności badań wg Jadad

Poniżej zestawiono oceny poszczególnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Tabela 38. Ocena wiarygodności badania *Bennett 1988*

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

Tabela 39. Ocena wiarygodności badania *Heidemann 1993*

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

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej

## 7. PIŚMIENNICTWO

### Publikacje włączone do analizy głównej (dot. 2 badań)

1. Bennett JM, Byrne P, Desai A, White C, DeConti R, Vogel C, Kremenz E, Muggia F, Doroshow J, Plotkin D, et al. A randomized multicenter trial of cyclophosphamide, Novantrone and 5-fluorouracil (CNF) versus cyclophosphamide, Adriamycin and 5-fluorouracil (CAF) in patients with metastatic breast cancer. *Invest New Drugs*. 1985;3(2):179-85.
2. Bennett JM, Muss HB, Doroshow JH, Wolff S, Kremenz ET, Cartwright K, Dukart G, Reisman A, Schoch I. A randomized multicenter trial comparing mitoxantrone, cyclophosphamide, and fluorouracil with doxorubicin, cyclophosphamide, and fluorouracil in the therapy of metastatic breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 1988 Oct;6(10):1611-20.
3. Heidemann E, Steinke B, Hartlapp J, Schumacher K, Possinger K, Kunz S, Neeser E, von Ingersleben G, Hossfeld D, Waldmann R. Randomized clinical trial comparing mitoxantrone with epirubicin and with doxorubicin, each combined with cyclophosphamide in the first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. *Onkologie*. 1990 Feb;13(1):24-7.
4. Heidemann E, Steinke B, Hartlapp J, Schumacher K, Possinger K, Kunz S, Neeser E, Ingersleben G, Hossfeld D, Caffier H, Souchon R, Waldmann R, Blümner E, Clark J. Prognostic Subgroups: The Key Factor for Treatment Outcome in Metastatic Breast Cancer. Results of a Three-Arm Randomized Multicenter Trial Comparing Doxorubicin, Epirubicin and Mitoxantrone Each in Combination with Cyclophosphamide. *Onkologie* 1993;16:344–353

### Dyskusja, wnioski, ograniczenia

5. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytuczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
6. 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.).
7. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
8. Jassem J (red), Krzakowski M (red). Rak piersi. W: Krzakowski M (red), Warzocha K (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. [http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_05\\_Rak%20piersi.pdf](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_05_Rak%20piersi.pdf) (dostęp 24.03.2015).
9. Świątoniowski G. Paliatywna chemioterapia raka piersi, <http://forumzdrowia.pl/id,403,art,431,ptitle,paliatywna-chemioterapia-raka-piersi.htm> (dostęp 20.05.2015)

11. Charakterystyka produktu leczniczego: Mitoxantron-Ebewe®
12. EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.4 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf) (dostęp 05.03.2015)
13. FDA. Guidelines for Industry Clinical Trials Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf> (dostęp 05.03.2015)
14. Kornafel J. Rak piersi. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011. [http://eu.cmkp.edu.pl/css\\_bart/dok\\_eu/Rak%20piersi%20A-II.pdf](http://eu.cmkp.edu.pl/css_bart/dok_eu/Rak%20piersi%20A-II.pdf) (dostęp 02.04.2015).

*Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi  
 – analiza efektywności klinicznej*

15. Krzyżak M, Maślach D, Juczevska M et al. Differences In breast cancer incidence and stage distribution between Urban and rural female population in podlaskie voivodship, Poland in years 2001-2002. *Ann Agric Environ Med* 2010;17:159-162.
16. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, Sormani M, Nanni O, Amadori D, Wilcken N, D'Amico M, DeCensi A, Bruzzi P. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials, *J Clin Oncol*. 2011 Jun 1;29(16):2144-9.
17. Lyman, RL Barron, JL Natoli, and RM Miller. Systematic review of efficacy of dose-dense versus non-dose-dense chemotherapy in breast cancer, non-Hodgkin lymphoma, and non-small cell lung cancer, *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 81 (2012) 296-308
18. Lord S, Ghersi D, Gattellari M, Wortley S, Wilcken N, Thornton CE, Simes J Antitumour antibiotic containing regimens for metastatic breast cancer, *The Cochrane Library* 2008



Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi  
 – analiza efektywności klinicznej

## SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka badania włączonego do analizy ( <i>Bennett 1998</i> ) .....	10
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do analizy. ....	11
Tabela 3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonego badania ( <i>Bennett 1985 – analiza interim, Bennett 1988</i> ) .....	12
Tabela 4. Charakterystyka interwencji którym poddawani byli pacjenci w badaniu <i>Bennett 1988</i> .....	13
Tabela 5. Charakterystyka punktów końcowych ( <i>Bennett 1988</i> ) .....	14
Tabela 6. Analiza odpowiedzi na leczenie ( <i>interim analysis</i> w badaniu <i>Bennett 1988</i> -publikacja <i>Bennett 1995</i> ).....	15
Tabela 7. Analiza odpowiedzi na leczenie ( <i>Bennett 1988</i> ).....	16
Tabela 8. Zgony ( <i>interim analysis</i> w badaniu <i>Bennett 1988</i> -publikacja <i>Bennett 1995</i> ) .....	16
Tabela 9. Przeżycie całkowite ( <i>Bennett 1988</i> ) .....	17
Tabela 10. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (analiza <i>interim</i> w badaniu <i>Bennett 1988</i> -publikacja <i>Bennett 1995</i> ) .....	17
Tabela 11. Czas do wystąpienia zdarzenia ( <i>Bennett 1988</i> ).....	18
Tabela 12. Ocena jakości życia (analiza <i>interim</i> w badaniu <i>Bennett 1988</i> -publikacja <i>Bennett 1995</i> ).....	18
Tabela 13. Poprawa jakości życia w oparciu o subiektywną ocenę pacjenta ( <i>Bennett 1988</i> ).....	19
Tabela 14. Utrata z leczenia/badania ( <i>Bennett 1988</i> ) .....	19
Tabela 15. Toksyczność hematologiczna (analiza <i>interim</i> w badaniu <i>Bennett 1988</i> -publikacja <i>Bennett 1995</i> ).....	20
Tabela 16. Dane dotyczące nadiru białych krwinek oraz trombocytopenii ( <i>Bennett 1988</i> ) .....	20
Tabela 17. Toksyczność hematologiczna ( <i>interim analysis</i> w badaniu <i>Bennett 1988</i> -publikacja <i>Bennett 1995</i> ).....	20
Tabela 18. Zmiany parametrów LVEF i CHF wraz ze wzrastającą dawką mitoksantronu (N) i doksorubicyny (A) ( <i>Bennett 1988</i> ).....	21
Tabela 19. Częstość występowania innych zdarzeń niepożądanych (analiza <i>interim</i> – publikacja <i>Bennett 1985</i> ) .....	22
Tabela 20. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły inne zdarzenia niepożądane ( <i>Bennett 1988</i> ).....	23
Tabela 21. Redukcja dawki leków wchodzących w skład zastosowanych schematów ( <i>Alonso 1995</i> ) .....	24
Tabela 22. Charakterystyka badania włączonego do analizy ( <i>Heidemann 1993</i> ).....	25
Tabela 23. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do analizy ( <i>Heidemann 1993</i> ).....	26
Tabela 24. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonego badania ( <i>Heidemann 1993</i> ).....	27
Tabela 25. Charakterystyka interwencji którym poddawani byli pacjenci w badaniu <i>Heidemann 1993</i> .....	28
Tabela 26. Charakterystyka punktów końcowych ( <i>Heidemann 1993</i> ).....	29
Tabela 27. Analiza odpowiedzi na leczenie ( <i>Heidemann 1993</i> ) .....	30
Tabela 28. Analiza przeżycia ( <i>Heidemann 1993</i> ) .....	30
Tabela 29. Czas do wystąpienia zdarzenia ( <i>Heidemann 1993</i> ).....	31
Tabela 30. Ocena jakości życia ( <i>Heidemann 1993</i> ).....	31
Tabela 31. Średnie i maksymalne stopnie nasilenia poszczególnych hematologicznych zdarzeń niepożądanych ( <i>Heidemann 1993</i> ).....	32
Tabela 32. Liczby i odsetki pacjentek, u których wystąpiła leukopenia ( <i>Heidemann 1993</i> ).....	33

Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi  
 – analiza efektywności klinicznej

Tabela 33. Liczby i odsetki pacjentek, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane z zakresu kardiotoxyczności (Heidemann 1993).....	33
Tabela 34. Średnie i maksymalne stopnie nasilenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Heidemann 1993)....	34
Tabela 35. Liczby i odsetki pacjentek, u których wystąpiły inne zdarzenia niepożądane (Heidemann 1993).....	34
Tabela 36. Redukcja dawki leków wchodzących w skład zastosowanych schematów (Heidemann 1993).....	34
Tabela 37. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych .....	44
Tabela 38. Ocena wiarygodności badania Bennett 1988 .....	46
Tabela 39. Ocena wiarygodności badania Heidemann 1993 .....	46