



IGNORANTIA NOCET

Pixuvri® (piksantron) w leczeniu dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B

Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna

Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Servier Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 25 lutego 2016 r.

Osoby do kontaktu:

[Redacted contact information]

[Redacted contact information]

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Opis wytycznych i rekomendacji; ⊗ Opis wyboru komparatorów; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie wstępnej selekcji badań; ⊗ Opracowanie wyników i wniosków; ⊗ Opis ograniczeń; ⊗ Kontrola obliczeń; ⊗ Opis podsumowań i wniosków.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Opis wytycznych i rekomendacji; ⊗ Przedstawienie wyboru komparatorów; ⊗ Opis interwencji i komparatorów.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis wytycznych i rekomendacji; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie wstępnej selekcji badań; ⊗ Opracowanie wyników i wniosków; ⊗ Opis ograniczeń; ⊗ Kontrola obliczeń; ⊗ Opis podsumowań, wniosków i dyskusji.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis wytycznych i rekomendacji.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [Redacted] i [Redacted]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Servier Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Streszczenie	11
1. Cel analizy.....	19
2. Metodyka.....	19
3. Problem zdrowotny – wielokrotnie nawracający lub oporny na leczenie, agresywny chłoniak nieziarniczny z komórek B.....	21
3.1. Populacja docelowa	21
3.2. Definicja i klasyfikacja	22
3.3. Epidemiologia	25
3.4. Etiologia i czynniki ryzyka.....	26
3.5. Patomechanizm	27
3.6. Objawy.....	27
3.7. Rozpoznanie	29
3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze	32
3.9. Leczenie.....	33
3.9.1. Wytyczne kliniczne polskie i zagraniczne	34
3.9.2. Rekomendacje finansowe polskie i zagraniczne.....	40
3.9.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	52
4. Interwencja – piksantron.....	53
4.1. Działanie leku.....	53
4.2. Zarejestrowane wskazanie	54

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	54
4.4. Finansowanie ze środków publicznych w Polsce.....	57
5. Przedstawienie wyboru komparatorów (technologii opcjonalnych).....	57
5.1. Komparator – chemioterapia	63
6. Przegląd systematyczny	82
6.1. Źródła danych	82
6.2. Selekcja odnalezionych badań.....	83
6.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne	83
6.3.1. Strategia wyszukiwania	83
6.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	84
6.3.3. Badania włączone	84
6.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	87
6.4.1. Strategia wyszukiwania	87
6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	88
6.4.3. Badania włączone	90
6.5. Ocena jakości badań.....	94
6.6. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	94
6.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych	98
6.8. Włączone badania pierwotne	98
6.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	98
6.8.2. Punkty końcowe	104

6.8.3. Ocena w skali GRADE	110
6.9. Ocena skuteczności piksantronu względem chemioterapii	111
6.9.1. Czas przeżycia całkowitego	113
6.9.2. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby.....	114
6.9.3. Odpowiedź na leczenie	114
6.10. Ocena bezpieczeństwa piksantronu względem chemioterapii	117
6.10.1. Zgony związane z leczeniem.....	118
6.10.2. Zgony wynikłe ze zdarzeń niepożądanych raportowanych w czasie leczenia	120
6.10.3. Działania niepożądane	124
6.10.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	131
6.10.5. Zdarzenia niepożądane	134
6.11. Ocena bezpieczeństwa piksantronu (badanie jednoramienne <i>Borchmann 2003</i>) ..	147
6.11.1. Zgony związane z leczeniem.....	147
6.11.2. Niehematologiczne działania niepożądane.....	147
6.11.3. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym związku ze stosowanym leczeniem.....	148
6.11.4. Hematologiczne zdarzenia niepożądane	149
6.12. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	150
6.13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	151
6.13.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	151
6.13.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	158
7. Ograniczenia.....	159

8. Podsumowanie i wnioski końcowe	161
9. Dyskusja	168
10. Załączniki	172
10.1. Wyniki badania ankietowego	172
10.1.1. Ekspert 1	173
10.1.2. Ekspert 2	178
10.1.3. Ekspert 3	183
10.1.4. Ekspert 4	188
10.1.5. Ekspert 5	193
10.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	198
10.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	198
10.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	200
10.4.1. Badanie <i>PIX301</i>	200
10.4.2. Badanie <i>Borchmann 2003</i>	206
10.5. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	209
10.6. Skale oceny jakości badań	211
10.7. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	214
11. Spis tabel	217
12. Spis rysunków	220
13. Bibliografia	221

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ABC	ang. <i>activated B-cell like</i> – aktywowane komórki B
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AIDS	ang. <i>acquired immunodeficiency syndrome</i> – zespół nabytego upośledzenia odporności
Allo-SCT	ang. <i>allogenic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AHS	ang. <i>Alberta Health Service</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta
ALK	ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> – kinaza chłoniaka anaplastycznego
ANC	ang. <i>absolute neutrophil count</i> – bezwzględna liczba neutrofilów
ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplantation</i> – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BEAM	schemat chemioterapii zawierający karmustynę, etopozyd, cytarabinę, melfalan
b/d	brak danych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
BV	brentuksymab vedotin
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CEOP	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, etopozyd, winkrystynę i prednizon
CEPP	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, etopozyd, prednizon i prokarbazynę
CHEM	chemioterapia
CR	ang. <i>complete response</i> – całkowita odpowiedź na leczenie
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CRu	ang. <i>unconfirmed complete response</i> – niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
DA-EPOCH	schemat chemioterapii zawierający etopozyd, prednizon, winkrystynę, cyklofosfamid i doksorubicynę w dostosowanych dawkach
DGN	dolna granica normy
DHAP	schemat chemioterapii zawierający deksametazon, cytarabinę i cisplatynę
DLBCL	ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> – chłoniak rozlany z komórek B
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy

Skrót	Rozwinięcie
EBV	ang. <i>Epstein-Barr virus</i> – wirus Epsteina-Barr
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ESHAP	schemat chemioterapii zawierający etopozyd, metyloprednizolon, cytarabinę i cisplatynę
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FISH	ang. <i>Fluorescent in situ hybridization</i> – fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>
GCB	ang. <i>germinal center B-cell like</i> – ośrodki rozmnażania charakterystyczne dla komórek B
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
G-CSF	ang. <i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i> – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
GDP	schemat chemioterapii zawierający gemcytabinę, deksametazon i cisplatynę/karboplatinę
GemOx	schemat chemioterapii zawierający gemcytabinę i oksapliplatynę
GEP	ang. <i>gene expression profiling</i> – prolifer ekspresji genów
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
GVHD	ang. <i>graft versus host disease</i> – choroba przeszczep-przeciw-gospodarzowi
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HITT	ang. <i>histologically intent-to-treat</i> – populacja ITT o potwierdzonej histologii
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – ryzyko względne
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
ICE	schemat chemioterapii zawierający etopozyd, karboplatinę i ifosfamid
IPI	ang. <i>International Prognostic Index</i> – Międzynarodowy Indeks Prognostyczny
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
i.v.	ang. <i>intravenous</i> – dożylnie
IVAC	schemat chemioterapii zawierający etopozyd, ifosfamid, cytarabinę
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
kw	ang. <i>key word</i> – słowo kluczowe
LC	ang. <i>London Cancer</i> – system dedykowany poprawie wyników zdrowotnych oraz życia chorych na nowotwory obsługujący część Londynu i Essex, będący częścią zintegrowanego programu <i>UCLPartners</i> w ramach <i>Academic Health Science Network</i>
LDH	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> – dehydrogenaza mleczanowa

Skrót	Rozwinięcie
LMMG NHS	ang. <i>Lancashire Medicines Management Group National Health Service</i> – grupa uczestnicząca w procesach podejmowania decyzji odnoszących się do stosowania leków w ramach Narodowej Służby Zdrowia hrabstwa Lancashire
LVEF	ang. <i>Left Ventricular Ejection Function</i> – frakcja wyrzutowa lewej komory serca
LYG	ang. <i>life years gained</i> – liczba dodatkowych lat życia
MALT	ang. <i>mucosa-associated lymphoid tissue</i> – układ odpornościowy związany z błonami śluzowymi
MCL	ang. <i>mantle cell lymphoma</i> – chłoniak z komórek płaszcza
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MINE	schemat chemioterapii zawierający mesnę, ifosfamid, mitoksantron i etopozyd
mini-BEAM	schemat chemioterapii zawierający niskie dawki karmustyny, etopozydu, cytarabiny oraz melfalanu
mITT	ang. <i>modified intent-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja ITT
MUGA	ang. <i>multigated radionuclide angiography</i> – wielobramkowej angiografii radioizotopowej
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NFκB	ang. <i>nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells</i> – gen zależny od czynnika jądrowego κB
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i> – chłoniaki nieziarnicze
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NK	ang. <i>natural killers cells</i> – naturalne komórki cytotoksyczne
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Chorób Serca
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>overall response rate</i> – całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PCR	ang. <i>polymerase chain reaction</i> – reakcja łańcuchowa polimerazy
PEPC	schemat chemioterapii zawierający prednizon, etopozyd, prokarbazynę i cyklofosfamid

Skrót	Rozwinięcie
PET	ang. <i>positron emission tomography</i> – pozytonowa tomografia emisyjna
<i>Peto</i> OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka
PIX	ang. <i>pixantrone</i> – piksantron
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
pt	ang. <i>publiation type</i> – rodzaj publikacji
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – lata życia skorygowane o jakość
R-CHOP	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon
R-IVE	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, ifosfamid, etopozyd, epirubicyna
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RM	rezonans magnetyczny
RNA	ang. <i>ribonucleic acid</i> – kwas rybonukleinowy
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RTX	ang. <i>rituximab</i> - rytuksymab
SEOM	hiszp. <i>Servicio de Oncología Médica</i> – Hiszpańskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TK	tomografia komputerowa
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Pixuvri® (piksantron) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych, rekomendacji finansowych oraz opinii ekspertów klinicznych. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla piksantronu oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPparatorÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Komparatorem wybranym w ramach analizy problemu decyzyjnego była chemioterapia (różne leki stosowane w monoterapii lub w schematach), będąca aktualną praktyką kliniczną, finansowana ze środków publicznych w Polsce.

Do analizy zostały włączone następujące badania:

- ⊗ randomizowane badanie kontrolne – badanie *PIX301 (EXTEND)* – (publikacja pełnotekstowa *Pettengell 2012* oraz abstrakt konferencyjny *Pettengell 2013a*), na podstawie którego oceniono skuteczność piksantronu (PIX) względem chemioterapii (CHEM) – różne rodzaje chemioterapeutyków podawanych w monoterapii – u chorych z agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym, nawracającym po dwóch lub większej liczbie wcześniejszych chemioterapii. Ponieważ badanie nie wykazało skuteczności piksantronu w 5. linii leczenia, wskazanie dla leku zgodnie z CHPL obejmuje 3. lub 4. linię leczenia. Profil bezpieczeństwa został oceniony bez względu na linię leczenia (brak podziału danych ze względu na linię leczenia);
- ⊗ 1 eksperymentalne jednoramienne badanie *Borchmann 2003*, na podstawie którego dokonano dodatkowej oceny bezpieczeństwa PIX bez względu na linię leczenia (brak podziału danych ze względu na linię leczenia).

Ponadto włączono:

- ⊗ rekomendację NICE¹ z 2014 roku i raport EMA² z 2012 roku, przedstawiające dodatkowe dane z badania *PIX301* dla skuteczności i bezpieczeństwa;
- ⊗ raport wydany przez EMA z 2012 roku, *Charakterystykę Produktu Leczniczego Pixuvri®* oraz 1 doniesienie ze strony *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* przedstawiające dane do uzupełniającej oceny bezpieczeństwa.

Skuteczność kliniczna

Na wstępie należy zauważyć, iż w populacji docelowej brak jest obecnie określonego schematu leczenia, który można by uznać za standard postępowania. Wskazywane przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym sposoby leczenia zwracają uwagę na dużą różnorodność stosowanych opcji terapeutycznych, a obecnie stosowane protokoły wykorzystywane w terapii nawrotu NHL wiążą się z niskim odsetkiem odpowiedzi. **Piksantron jest natomiast obecnie jedynym preparatem ze wskazaniem EMA do leczenia w**

¹ NICE, ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii

² EMA, ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków

monoterapii chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B.

Wskazanie EMA oparto się głównie na wynikach badania *PIX301* omówionych poniżej.

Skuteczność stosowania piksantronu podawanego w monoterapii oceniano w badaniu *PIX301* (randomizowane badanie wielośrodkowe) w porównaniu z aktywnie leczoną grupą kontrolną chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym (NHL, ang. *non-Hodgkin lymphoma*), uprzednio leczonych za pomocą co najmniej 2 linii terapeutycznych. Do badania w drodze randomizacji włączono 140 chorych, którym podawano piksantron lub inny wybrany przez badacza chemioterapeutyk stosowany w monoterapii. Cechy demograficzne oraz parametry wyjściowe choroby były rozłożone równomiernie w grupach (brak istotnych statystycznie różnic). Średni wiek chorych w badaniu wyniósł 59 lat, 61% stanowili mężczyźni, a 64% osoby rasy kaukaskiej. Na początku badania 76% chorych było w stadium III/IV choroby wg klasyfikacji Ann Arbor, u 74% chorych na początku badania międzynarodowy indeks prognostyczny (ang. *International Prognostic Index, IPI*) wynosił ≥ 2 i 60% osób otrzymało wcześniej ≥ 3 inne rodzaje chemioterapii. Do badania nie zostali włączeni chorzy z chłoniakiem z komórek płaszczka. Do badania *PIX301* włączano chorych, którzy odpowiedzieli na wcześniej stosowane leczenie antracykliną [potwierdzona lub niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie (CR/CRu, ang. *complete response / unconfirmed complete response*) lub częściowa odpowiedź na leczenie (PR, ang. *partial response*)]. Odpowiedź guza oceniał niezależny centralny zespół, zgodnie z międzynarodowymi ustaleniami, w celu standaryzacji kryteriów odpowiedzi na leczenie u chorych z NHL. **U chorych leczonych piksantronem wykazano istotnie większy odsetek CR/CRu i większy całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. *overall response rate*) w porównaniu z grupą kontrolną.**

W grupie chorych leczonych piksantronem doszło również do 40% poprawy czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*) w porównaniu z grupą CHEM, ze średnią PFS o 2 miesiące dłuższą (ryzyko względne (HR, ang. *hazard ratio*) wynoszącym 0,60; p-wartość=0,005).

Średni czas przeżycia całkowitego, (OS, ang. *overall survival*) chorych leczonych piksantronem był o 2,6 miesiąca dłuższy (10,2 miesiąca vs 7,6 miesiąca) w porównaniu z chorymi leczonymi porównywanymi chemioterapeutykami (HR=0,79, p-wartość=0,25).

Ponieważ populację docelową zawartą we wniosku refundacyjnym stanowią chorzy leczeni w 3. lub 4. linii (zgodnie z CHPL Pixuvri® – „...nie udowodniono korzyści z leczenia piksantronem stosowanym w piątej lub dalszej linii chemioterapii...”), poniżej przedstawiono wyniki dotyczące wyłącznie tej podgrupy.

W odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego, na podstawie analiz w populacji mITT³ (histologia agresywnego chłoniaka B-komórkowego potwierdzona na podstawie powtórnej lokalnej oceny badaczy) oraz populacji HITT⁴ (histologia agresywnego chłoniaka B-komórkowego potwierdzona na podstawie oceny niezależnej) wykazano kilkumiesięczne wydłużenie mediany przeżycia całkowitego u chorych otrzymujących w 3. lub 4. linii leczenia piksantron względem chemioterapii. Uzyskane wyniki dla chorych ogółem wynosiły odpowiednio 13,9 mies. vs 7,8 mies. wg mITT oraz 11,9 mies. vs 7,0 mies. wg HITT. Nie wykazano istotności statystycznej tej różnicy, przy czym prawdopodobnie było to konsekwencją niskiej liczebności podgrup w stosunku do założonej wielkości grup w badaniu (mediana OS w grupie PIX była o kilka miesięcy, a nawet dwukrotnie dłuższa niż w grupie CHEM).

Istotnie statystycznie różnice między grupami odnotowano natomiast w ocenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Na podstawie analiz mITT oraz HITT wykazano, iż zastosowanie piksantronu w ramach 3. lub 4. linii leczenia w porównaniu z chemioterapią, wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem tego punktu końcowego (5,8 mies. vs 2,8 mies. wg mITT oraz 5,7 mies. vs 2,8 mies. wg HITT).

W ramach oceny odpowiedzi na leczenie stwierdzono, iż ORR we wszystkich analizach – mITT, HITT oraz ITT⁵ był istotnie statystycznie wyższy u chorych leczonych w 3. lub 4. linii leczenia PIX w porównaniu z chemioterapią (48,0% vs 12,2% wg mITT oraz 43,6% vs 12,8% wg HITT). Uzyskane wartości parametru NNT u większości podgrup świadczą o dużej sile interwencji badanej.

Wykazano także, iż zastosowanie PIX w 3. lub 4. linii leczenia w porównaniu z chemioterapią wiąże się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem potwierdzonej lub

³ mITT, ang. *modified intent-to-treat* – zmodyfikowana populacja ITT

⁴ HITT, ang. *histologically intent-to-treat* – populacja ITT o potwierdzonej histologii

⁵ ITT, ang. *intent-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

niepotwierdzonej całkowitej odpowiedzi na leczenie (28,0% vs 4,1% wg mITT oraz 23,1% vs 5,1% wg HITT). Uzyskane wartości parametru NNT⁶ świadczą o dużej sile interwencji badanej.

Bezpieczeństwo

Należy zauważyć, że w przeciwieństwie do zarejestrowanych antracyklin (doksorubicyna i inne) oraz antracenedionów (mitoksantron), piksantron jest jedynie słabym inhibitorem topoisomerazy II. Ponadto w przeciwieństwie do antracyklin i antracenedionów, piksantron bezpośrednio alkiluje kwas deoksyrybonukleinowy (DNA, ang. *deoxyribonucleic acid*) tworząc trwałe związki addycyjne z DNA i prowadząc do przerwania podwójnej nici. Ponadto z powodu wbudowania heteroatomu azotu do pierścienia i braku grup ketonowych, piksantron ma mniejszy potencjał wytwarzania reaktywnych form tlenu wiążących żelazo i tworzenia metabolitów alkoholu, które uważa się za odpowiedzialne za działania kardiotoksyczne antracyklin. Z uwagi na swą unikalną budowę, w modelach zwierzęcych piksantron wywierał minimalny wpływ kardiotoksyczny w porównaniu z doksorubicyną i mitoksantronem.

W ocenie częstości występowania zgonów związanych ze stosowanym leczeniem oraz zgonów wynikłych ze zdarzeń niepożądanych raportowanych w czasie leczenia wykazano, iż piksantron w porównaniu z chemioterapią charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w ramach częstości występowania zgonów w wyniku progresji. W odniesieniu do częstości występowania zgonów wynikłych z innych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami.

W grupie badanej działania niepożądane raportowano u 80,9% chorych, natomiast w grupie CHEM u 56,7% chorych (różnica istotna statystycznie na korzyść CHEM). Jednocześnie w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych w ramach większości raportowanych kategorii zaburzeń nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PIX i CHEM. Znamienne statystycznie różnice między grupami na korzyść interwencji kontrolnej dotyczyły zaburzeń krwi i układu chłonnego ogółem, leukopenii, neutropenii, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej ogółem, przebarwień skóry, zapalenia błon śluzowych, zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych ogółem oraz obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Niekorzystne wyniki w grupie badanej względem grupy kontrolnej w odniesieniu

⁶ NNT, ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

do oceny czynności serca mogą być wynikiem wyjściowego gorszego stanu zdrowia chorych w tej grupie (5 chorych w grupie PIX włączono do badania z historią niewydolności serca lub kardiomiopatii, natomiast w grupie CHEM nie włączono żadnego takiego chorego). W odniesieniu do zaburzeń krwi i układu chłonnego (w tym leukopenii i neutropenii) należy zauważyć, iż u chorych leczonych PIX badanie krwi przeprowadzono 3-krotnie, natomiast u połowy chorych leczonych chemioterapią badanie krwi przeprowadzono zaledwie raz – w 1. dniu badania, co mogło wiązać się z niedostatecznym raportowaniem hematologicznych działań niepożądanych u chorych w tej grupie.

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano ogółem u 51,5% chorych w grupie PIX oraz u 44,8% chorych w grupie CHEM. Piksantron charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w ramach częstości występowania trombocytopenii oraz progresji nowotworu. W odniesieniu do pozostałych kategorii zaburzeń nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PIX i CHEM.

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u niemal wszystkich chorych uczestniczących w badaniu *PIX301* (97,1% w grupie PIX oraz 91,0% w grupie CHEM). Natomiast zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia występowały istotnie częściej w grupie badanej (odpowiednio 76,5% vs 52,2%). Spośród analizowanych kategorii zaburzeń znamienne statystycznie przewagę PIX odnotowano w odniesieniu do częstości występowania progresji nowotworu ogółem, biegunki ogółem oraz niewydolności nerek ogółem. Istotną przewagę CHEM raportowano w odniesieniu do zaburzeń krwi i układu chłonnego ogółem, leukopenii ogółem oraz w 3. lub 4. stopniu nasilenia, neutropenii ogółem oraz w 3. lub 4. stopniu nasilenia, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, kaszlu ogółem, przebarwień skóry ogółem oraz zapalenia błon śluzowych ogółem.

W związku z wysokim ryzykiem występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych u chorych, należy jednak podkreślić iż w odniesieniu do najczęściej raportowanego zdarzenia niepożądanego – neutropenii (występowała istotniej statystycznie częściej w grupie PIX względem CHEM), częstość występowania tego zdarzenia zmniejszała się w kolejnych cyklach leczenia, zdarzenie to nie kumulowało się, trwało krócej niż 3 dni oraz nie wymagało rutynowego podawania G-CSF (ang. *Granulocyte-Colony Stimulating Factor* – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów).

W odnalezionym badaniu jednoramiennym najczęściej raportowanymi zaburzeniami również były hematologiczne zdarzenia niepożądane, w tym: limfopenia, neutropenia, niedokrwistość

oraz trombocytopenia. Zdarzenia niehematologiczne występowały jedynie u pojedynczych chorych lub też charakteryzowały się łagodną i umiarkowaną ciężkością.

W ostrzeżeniach i komunikatach o bezpieczeństwie zawartych w bazach w dokumentach opublikowanych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, zwrócono szczególną uwagę na wpływ piksantronu na występowanie takich zdarzeń lub działań niepożądanych jak: zaburzenia krwi i układu chłonnego (efekt związany z ryzykiem supresji szpiku kostnego), zaburzenia serca (możliwy efekt kardiotoksyczny), zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzenia ogólne i w miejscu podania.

W związku z powyższym zalecane jest monitorowanie stanu zdrowia chorego przed rozpoczęciem leczenia, okresowo w czasie leczenia oraz w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu zaprzestanie przyjmowania lub redukcja dawki piksantronu.

WNIOSKI

Analiza skuteczności piksantronu względem chemioterapii w 3. lub 4. linii leczenia chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B wykazała znamiennej statystycznie przewagę piksantronu w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie. Siła interwencji w przypadku istotnych statystycznie różnic została określona jako duża.

Profil bezpieczeństwa piksantronu uznano za porównywalny w przypadku większości raportowanych kategorii zaburzeń. Piksantron charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa przede wszystkim w ramach częstości występowania progresji nowotworu. Należy jednakże pamiętać o zdarzeniach hematologicznych oraz opisanych ostrzeżeniach, wymagających monitorowania stanu zdrowia chorych podczas terapii PIX. Niemniej jednak w odniesieniu do najczęściej występujących w tej grupie chorych zdarzeń hematologicznych (tj. neutropenia), zwraca się uwagę na niekumulowanie się tych zdarzeń oraz łagodny ich przebieg. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania PIX i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa piksantronu jest akceptowalny, co zostało potwierdzone w dokumentach EMA.

Dodatkowo, jako ważny aspekt należy uznać, że w przeciwieństwie do zarejestrowanych antracyklin (np. doksorubicyny) i antracenedionów (mitoksantron), piksantron w wyniku swojej budowy chemicznej, ma mniejszy potencjał wytwarzania reaktywnych form tlenu wiążących żelazo i tworzenia metabolitów alkoholu, co uważa się za działanie kardi toksyczne antracyklin. Dlatego też, stosowanie konwencjonalnych antracyklin jest ograniczone przez dozwoloną skumulowaną dawkę życiową leków z tej grupy.

Jednocześnie należy zauważyć, iż w populacji docelowej brak jest określonego schematu leczenia, który można by uznać za standard postępowania. Wskazywane przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym sposoby leczenia zwracają uwagę na dużą różnorodność stosowanych opcji terapeutycznych, a obecnie stosowane protokoły wykorzystywane w terapii nawrotu NHL wiążą się z niskim odsetkiem odpowiedzi. Piksantron jest natomiast jedynym preparatem ze wskazaniem EMA do leczenia w monoterapii chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B.

Na podstawie powyższych informacji można wnioskować, iż zasadnym jest stosowanie piksantronu w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę w 3. lub 4. linii terapii chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* celem analizy klinicznej dla leku Pixuvri® (piksantron) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B w 3. lub 4. linii leczenia jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
 - ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
 - ⊗ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - ⊗ metodyki badań;
 - ⊗ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.
-

Przeegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0. [41].

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ⊕ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊕ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊕ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - ⊕ charakterystyki grupy osób badanych;
 - ⊕ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - ⊕ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - ⊕ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - ⊕ wskazania źródeł finansowania badania;

- ⊗ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊗ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Problem zdrowotny – wielokrotnie nawracający lub oporny na leczenie, agresywny chłoniak nieziarniczy z komórek B

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla piksantronu, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Pixuvri®* [19], stanowią dorośli chorzy na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B. Zgodnie bowiem z badaniem PIX301, stanowiącym podstawę rejestracji leku, poza chorymi z **chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL, ang. *diffuse large B-cell lymphoma*), stanowiącego najbardziej rozpowszechnioną postać agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B**), którzy stanowili 76% populacji badanej w grupie leczonej piksantronem (PIX, ang. *pixantrone*), w badaniu brali udział również chorzy z transformowanym chłoniakiem indolentnym (14%) oraz chorzy z chłoniakiem grudkowym (1%). Zaobserwowano, iż niektóre indolentne postaci chłoniaków z komórek B (np. chłoniak grudkowy, chłoniak z małych limfocytów czy chłoniak limfoplazmocytowy), mogą ulegać transformacji do postaci agresywnych np. DLBCL. Najczęściej transformacje obserwuje się u chorych nawrotowych [32].

W ChPL Pixuvri® wskazano na brak udowodnionych korzyści z leczenia piksantronem w 5. lub dalszej linii chemioterapii u chorych z opornością na ostatnio stosowane leczenie, dlatego też

przyjęto, iż populację docelową dla piksantronu stanowią chorzy leczeni w 3. lub 4. linii farmakoterapii.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poniżej przedstawiono opis problemu zdrowotnego w oparciu o informacje dotyczące chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, ang. *diffuse large B-cell lymphoma*), który stanowi najbardziej rozpowszechnioną postać agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B – wskazanie oznaczone kodem ICD-10: C83.3. W celu dokładnego oszacowania populacji docelowej, dane epidemiologiczne przedstawiono dla wszystkich wskazań obejmujących agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B: C83 oraz C85.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Chłoniaki nieziarnicze (NHL, ang. *non-Hodgkin lymphoma*) należą do grupy chorób nowotworowych, charakteryzującej się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów typu B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK, ang. *natural killers cells*). W związku z morfologiczną i funkcjonalną różnorodnością komórek limfoidalnych oraz ich obecnością w wielu narządach, NHL podzielono na podtypy różniące się między sobą pod względem histopatologicznym i klinicznym [45].

Według obowiązującej obecnie klasyfikacji chłoniaków zaproponowanej w 2008 roku przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) wyróżniamy:

- ⊗ **chłoniaki B-komórkowe** (m.in. chłoniak/białaczka B-limfoblastyczna, białaczka prolimfocytowa B-komórkowa, szpiczak plazmocytowy, pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej układu odpornościowego związanego z błonami śluzowymi (MALT, ang. *mucosa-associated lymphoid tissue*), chłoniak grudkowy, chłoniak z komórek płaszczka (MCL, ang. *mantle cell lymphoma*), chłoniak rozlany z dużych komórek B – nieokreślony, chłoniak plazmoblastyczny i chłoniak Burkitta);

- ⊕ **chłoniaki T/NK-komórkowe** (np. chłoniak/białaczka limfoblastyczna T-komórkowy, agresywna białaczka z komórek NK, anaplastyczny chłoniak z dużych komórek ALK⁷ +/-, chłoniak z obwodowych komórek T – nieokreślony) [45].

W tabeli poniżej wymieniono agresywne postacie NHL z komórek B [45].

Tabela 1.
Agresywne postacie NHL z komórek B

Przebieg choroby	Postać NHL z komórek B
Agresywny	Chłoniak rozlany z dużych komórek B, bez dodatkowej specyfikacji i jego warianty morfologiczne i kliniczne
	Chłoniak z komórek płaszczka
	Pierwotny chłoniak wysiękowy
	Chłoniak z dużych komórek B bogaty w komórki T/histiocyty
	Pierwotny rozlany chłoniak z dużych komórek B ośrodkowego układu nerwowego
	Pierwotnie skórny rozlany chłoniak z dużych komórek B
	Chłoniak rozlany z dużych komórek B osób starszych zakażonych wirusem Epsteina-Barr
	Chłoniak rozlany z dużych komórek B związany z przewlekłym stanem zapalnym
	<i>Lymphomatoid granulomatosis</i>
	Chłoniak pierwotny śródpiersia z dużych komórek B
	Chłoniak śródnaczyniowy z dużych komórek B
	Chłoniak z dużych komórek B ALK+
	Chłoniak plazmablastyczny
	Chłoniak z dużych komórek B związany z zależną od wirusa HHV8 wieloogniskową chorobą Castlemana
	Chłoniak B-komórkowy nieklasyfikowany, z cechami pośrednimi między chłoniakiem z dużych komórek B i chłoniakiem Burkitta
Chłoniak B-komórkowy nieklasyfikowany, z cechami pośrednimi między chłoniakiem z dużych komórek B i chłoniakiem Hodgkina	

Źródło: opracowanie własne na podstawie [45]

DLBCL jest najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok. 35%), stanowiąc jednocześnie 80% chłoniaków agresywnych. Wywodzą się one z dojrzałych obwodowych limfocytów B, pochodzących z ośrodków rozmnażania. Podstawą ich klasyfikacji jest różnorodność cech morfologicznych, genotypowych, biologicznych i klinicznych. Ponad 50% chorych na DLBCL ma więcej niż 65 lat. Wiek ten uznaje się za podeszły dla tej grupy nowotworów, gdyż po jego osiągnięciu chorzy

⁷ang. *anaplastic lymphoma kinase* – kinaza chłoniaka anaplastycznego

zwykle nie mogą być kandydatami do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych [73]. Charakterystyczną cechą DLBCL jest rozlany charakter wzrostu i stosunkowo duża wielkość komórek nowotworowych, będących co najmniej dwukrotnie większych niż prawidłowy limfocyt [44].

Do jednostek histoklinicznych DLBCL zaliczają się:

- ⊗ DLBCL bliżej nieokreślony, którego nie można zakwalifikować jednoznacznie jako specyficznie przebiegającej jednostki chorobowej;
- ⊗ chłoniak z dużych komórek B z licznymi komórkami T i/lub histiocytami, którego cechuje przebieg kliniczny bardziej agresywny od DLBCL bliżej nieokreślonego, często z zajęciem wątroby, śledziony i szpiku;
- ⊗ pierwotny DLBCL, który ma odrębne cechy biologiczne związane z immunologicznie uprzywilejowanym miejscem, w którym się rozwija (mózg, gałka oczna);
- ⊗ pierwotny skórny DLBCL typu kończynowego rozwija się w postaci szybko powiększających się guzów pozawązłowych, najczęściej w obrębie skóry kończyn dolnych (85%) i w innych obszarach (15%);
- ⊗ wirus Epsteina-Barr (EBV, ang. *Epstein-Barr virus*) pozytywny DLBCL wieku podeszłego który nie ma charakterystycznych cech morfologicznych i fenotypowych ale patogenetycznie jest związany z infekcją EBV. Występuje u osób powyżej 50. roku życia, u których nie stwierdza się pierwotnych ani wtórnych niedoborów odporności, a jedynie postępującą niewydolność immunologiczną związaną z wiekiem;
- ⊗ DLBCL związany z przewlekłym zapaleniem rozwija się w jamach ciała u osób w podeszłym wieku, zwykle po trwającym wiele lat procesie zapalnym, na przykład w przebiegu gruźliczego zapalenia płuc i opłucnej [73].

Ponadto, zaobserwowano, iż niektóre indolentne postaci chłoniaków z komórek B (np. chłoniak grudkowy, chłoniak z małych limfocytów czy chłoniak limfoplazmocytowy), mogą ulegać transformacji do postaci agresywnych np. DLBCL. Najczęściej transformacje obserwuje się u chorych nawrotowych [32].

3.3. Epidemiologia

Chłoniaki nieziarnicze znajdują się na 6. miejscu wśród nowotworów pod względem częstości występowania i śmiertelności u dorosłych. Częstość występowania NHL zależy od regionu geograficznego i wynosi 2-18 przypadków na 100 000 mężczyzn i 1-11 przypadków na

100 000 kobiet. Zapadalność na NHL stale rośnie. Liczba nowych przypadków w Polsce szacowana jest na kilkanaście na 100 000 mieszkańców rocznie. Około 86% przypadków chłoniaków nieziarnicznych stanowią chłoniaki B-komórkowe [45].

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) Centrum Onkologii w 2012 roku agresywną postać chłoniaka nieziarniczego z komórek B (kody ICD-10: C83 i C85) rozpoznano łącznie u 2 411⁸ chorych [31].

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 2.
Liczba nowych zachorowań na agresywnego NHL z komórek B w 2012 roku w Polsce

Kod ICD-10	Liczba zachorowań		
	Kobiety	Mężczyźni	Łącznie
C83	782	889	1 671
C85	361	379	740
Łącznie	1 143	1 268	2 411

Źródło: opracowanie własne na podstawie [31]

Na podstawie informacji zawartych w rekomendacji wydanej przez HAS (*fr. La Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych) dla populacji francuskiej [66] nawrót choroby po zastosowaniu 1. linii leczenia⁹ występuje u co najmniej 30% chorych na agresywną postać chłoniaka nieziarniczego z komórek B. U chorych tych stosuje się terapię ratunkową w postaci wysokodawkowej chemioterapii, po której wykonywane jest autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ASCT, ang. *autologous stem cell transplantation*). Drugi nawrót choroby występuje u około 90% chorych stosujących terapię ratunkową. Z uwagi na stan zdrowia (stan sprawności) i występowanie chorób współistniejących, do 3. lub 4. linii leczenia kwalifikuje się jednak około 80% chorych, u których odnotowano drugi nawrót choroby. Biorąc pod uwagę powyższe, szacowana liczba chorych potencjalnie kwalifikujących się do leczenia w ramach 3. lub 4. linii leczenia wynosi około **521¹⁰ osób**.

Jednakże w celu poparcia obliczeń własnych na podstawie dostępnych danych literaturowych, chorobowość w populacji docelowej w Polsce oszacowano także na podstawie opinii

⁸ w tym u 2 362 (98,0%) chorych \geq 20 r.ż

⁹ standardowe podawanie schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) +/- rytuksymab

¹⁰ $2\,411 \cdot 0,3 = 723$; $723 \cdot 0,9 = 651$; $651 \cdot 0,8 = 521$

uzyskanej od ekspertów klinicznych (wyniki badania ankietowego zostały zaprezentowane w załączniku (Rozdział 10.1). [REDACTED]

[REDACTED]

3.4. Etiologia i czynniki ryzyka

Etiologia większości chłoniaków nieziarniczych nie jest znana. W tabeli poniżej przedstawiono czynniki ryzyka o udowodnionym związku z zachorowaniem na DLBCL [73].

Tabela 3.
Czynniki ryzyka rozwoju DLBCL

Czynnik ryzyka	Opis
Czynniki środowiskowe	DLBCL jest częściej rozpoznawany w przypadku pracowników przemysłu chemicznego (gumowego, petrochemicznego), rolników narażonych na kontakt z pestycydami i osób mających kontakt z benzenem czy promieniowaniem jonizującym.
Zakażenia wirusowe	Istnieje związek epidemiologiczny między zakażeniami wirusowymi a występowaniem określonych podtypów chłoniaków NHL. DLBCL stanowią częste powikłanie zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV, ang. <i>human immunodeficiency virus</i>), głównie w przypadku rozwoju zespołu nabytego upośledzenia odporności (AIDS, ang. <i>acquired immunodeficiency syndrome</i>), gdy ryzyko wystąpienia DLBCL jest prawie 100 razy większe niż z populacji ogólnej. Jest to związane z postępującą immunosupresją wywołaną czynnikiem patogennym.
Stany upośledzonej odporności (wrodzone lub nabyte)	Do grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na DLBCL należą osoby, które z powodu innej choroby nowotworowej otrzymały wcześniej chemioterapię, zwłaszcza w skojarzeniu z radioterapią. Ryzyko wystąpienia DLBCL jest zwiększone u chorych stosujących leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu oraz chorych po przeszczepieniu serca, nerki lub szpiku (ryzyko wzrasta kilkadziesiąt razy).

3.5. Patomechanizm

Mechanizmy patogenetyczne prowadzące do rozwoju DLBCL polegają na wystąpieniu niestabilności genetycznej, skutkującej zaburzeniami regulacji stopnia ekspresji onkogenów i/lub utratą funkcji nowotworowych genów supresorowych [73].

Aberracjami cytogenetycznymi towarzyszącymi rozwojowi DLBCL są głównie translokacje onkogenów, należące do różnych klas czynników transkrypcyjnych (BCL2, BCL6, MYC)

w okolicach genowych loci dla łańcuchów lekkich i ciężkich immunoglobulin. W około 30–40% przypadków DLBCL dochodzi do nieprawidłowości w obrębie genu *BCL6* (3q27), który może ulec rearanżacji w okolice genowych loci dla immunoglobulin w obszarze 14q32, 2p12 lub 22q11. U około 15–30% chorych stwierdza się aberrację t(14;18), prowadzącą do nadmiernej ekspresji *BCL2*, zaś trzecią pod względem częstości (5–10%) aberracją chromosomalną jest t(8;14). Przebiega ona ze zwiększoną ekspresją genu *MYC* i wiąże się z pozawęzłową lokalizacją DLBCL. W kilkunastu procentach przypadków DLBCL dochodzi do wystąpienia wymienionych nieprawidłowości jednocześnie, np. w przypadkach przebiegających z podwójną translokacją genów *BCL2* i *MYC*, czasem także z obecnością rearanżacji *BCL6*. Chłoniaki takie cechuje szczególnie agresywny przebieg kliniczny [73].

Mutacje i delecje nowotworowych genów supresorowych pojawiają się zwykle w późniejszym przebiegu DLBCL. Wystąpienie tych mutacji wiąże się z opornością na chemioterapię i radioterapię oraz złym rokowaniem chorych [45].

3.6. Objawy

Pierwszymi objawami rozwoju chłoniaka nieziarniczego z jakimi chory zgłasza się do lekarza są: powiększenie węzłów chłonnych i/lub objawy guza w obszarze pozawęzłowym, a także obecność objawów ogólnych. Powiększone węzły chłonne przeważnie nie są bolesne, przekraczają średnicę 2 cm i wykazują tendencję do zrastania się ze sobą [45].

Spośród objawów ogólnych, które w głównej mierze świadczą o aktywności procesu nowotworowego, najczęściej obserwuje się występowanie:

- ⊗ gorączki;
- ⊗ wzmożonej potliwości w nocy;
- ⊗ utraty masy ciała [45, 73].

W związku z upośledzeniem odporności u chorych i związanej z nią zwiększoną zapadalnością na zakażenia o różnej etiologii, u chorych obserwuje się szereg objawów będących ich konsekwencją [73].

Pozostałe objawy kliniczne zależą od zajęcia procesem chorobowym innych niż obwodowe węzły chłonne narządów limfatycznych i pozalimfatycznych i obejmują m.in.:

- ⊗ ból brzucha – wywołany znacznym i szybkim powiększaniem się śledziony lub wątroby;

- ⊗ żółtaczką – związana z nacieczeniem wątroby;
- ⊗ leukocytoza, niedokrwistość i małopłytkowość – związana z zajęciem szpiku kostnego;
- ⊗ niedokrwistość – związana z wystąpieniem zespołu wielu czynników prowadzących do niedokrwistości chorób przewlekłych (ang. *anemia of chronic disorders*), hipersplenizmu, a także ostrej lub przewlekłej utraty krwi (w przypadku lokalizacji chłoniaka w obrębie przewodu pokarmowego) lub towarzyszącej skazy krwotocznej małopłytkowej [45,73].

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B mogą lokalizować się w pierścieniu gardłowym Waldeyera i w dalszych odcinkach przewodu pokarmowego (głównie w żołądku, rzadziej w jelicie cienkim i grubym). Mogą one powodować bóle brzucha, krwawienia, objawy niedrożności, zespoły złego wchłaniania. Znaczne powiększenie węzłów chłonnych jamy brzusznej może także wywoływać ucisk na żyłę główną dolną. W efekcie może powstać wodobrzusze i obrzęki kończyn dolnych [73].

Duża masa powiększonych węzłów chłonnych śródpiersia może spowodować wystąpienie zespołu żyły głównej górnej i pojawienie się płynu w jamie opłucnej. Wysiłek w opłucnej oraz zajęcie płuc mogą powstać w następstwie nacieku chłoniakowego, zwłaszcza u osób z przewlekłym procesem infekcyjnym obejmującym jamy ciała. W przypadku zajęcia węzłów chłonnych przestrzeni zaotrzewnowej, nacieki mogą wnikać do kanału kręgowego, wywołując wystąpienie objawów neurologicznych. Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu DLBCL rzadziej dotyczy opon mózgowo-rdzeniowych i ma zwykle charakter litych nacieków śródmózgowych. Do innych narządów, w których dochodzi do nacieków należą: skóra, gruczoły wydzielania zewnętrznego (tarczyca, ślinianki) oraz rzadziej serce wraz z osierdziem, nerki i nadnercza, narządy rozrodcze czy gruczoły piersiowe [73].

3.7. Rozpoznanie

Poszczególne typy chłoniaków nieziarnicznych różnią się zarówno cechami klinicznymi, jak i podłożem genetycznym oraz częściowo obrazem histopatologicznym i immunofenotypem. Bardzo ważne jest prawidłowe rozpoznanie i odróżnienie poszczególnych postaci, a także różnicowanie z innymi nowotworami układu chłonnego, ponieważ właściwe rozpoznanie ma kluczowe znaczenie dla wyboru właściwego sposobu leczenia [45,73].

Badanie histopatologiczne, do którego należy pobrać cały węzeł chłonny lub fragment zajętego narządu, stanowi podstawę w rozpoznaniu chłoniaków. Diagnostyka podtypu chłoniaka opiera

się na badaniu immunofenotypowym z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych. Dodatkowo wykorzystuje się cytometrię przepływową, cytogenetykę i badania molekularne. Zastosowanie bardziej specyficznych przeciwciał monoklonalnych pozwala także na ocenę przynależności liniowej danego klonu chłoniakowego, w tym B-komórkowego (markery pan-B: CD19, CD20, CD22, CD79a) oraz na bardziej szczegółową ocenę w zakresie linii B-komórkowej (CD5, CD10, CD23), a tym samym na ustalenie ostatecznego rozpoznania. Badania cytogenetyczne i molekularne umożliwiają ocenę klonalności komórek limfoidalnych oraz identyfikację zaburzeń genetycznych charakterystycznych dla danego podtypu chłoniaka. Molekularne badanie klonalności ogranicza się do trudnych diagnostycznie przypadków różnicowania zmian chłoniakowych i odczynowych. Zakres badań immunohistochemicznych wykonywanych w diagnostyce chłoniaków z komórek B powinien zawsze obejmować cyklinę D1. Poszukiwanie aberracji cytogenetycznych, w tym klasyczną metodą prążkową, metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, ang. *fluorescent in situ hybridization*) i/lub badaniami molekularnymi, np. PCR (ang. *polymerase chain reaction* – reakcja łańcuchowa polimerazy), jest najczęściej wykorzystywane do monitorowania choroby resztkowej [45, 72, 73].

Ukierunkowanie diagnostyki różnicowej zależy przede wszystkim od rodzaju występujących objawów. Zarówno powiększenie węzłów chłonnych, jak i występowanie objawów ogólnych może być wynikiem szeregu innych jednostek chorobowych [73].

W różnicowaniu DLBCL ostatnio coraz większe znaczenie ma oznaczanie profilu ekspresji genów (GEP, ang. *gene expression profiling*), które pozwala na zdefiniowanie nowych podtypów w obrębie znanych już wcześniej jednostek histoklinicznych (ośrodki rozmnażania charakterystyczne dla komórek B (GCB, ang. *germinal center B-cell like*) vs aktywowane komórki B (ABC, ang. *activated B-cell like*)), a także na potwierdzenie rozpoznania DLBCL niespełniającego klasycznych kryteriów diagnostycznych [73].

Po ustaleniu rozpoznania kolejnym etapem w diagnostyce chłoniaków nieziarniczych jest ocena stopnia zaawansowania klinicznego choroby. Powszechnie przyjętą jest klasyfikacja Ann Arbor [73].

Szczegółowe informacje dotyczące tej klasyfikacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 4.
Zaawansowanie kliniczne chłoniaków nieziarnicznych według klasyfikacji Ann Arbor z modyfikacją Cotswolds

Stopień zaawansowania	
I	Zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub narządu limfatycznego (I), lub jednego narządu pozalimfatycznego (IE)
II	Zajęcie 2 lub więcej grup węzłowych chłonnych lub narządów limfatycznych po jednej stronie przepony (II), ewentualnie z zajęciem jednego narządu pozalimfatycznego po tej samej stronie przepony (IIE)
III	Zajęcie 2 lub więcej grup węzłowych chłonnych lub narządów limfatycznych po obu stronach przepony (III), któremu towarzyszyć może zajęcie jednego narządu pozalimfatycznego (IIIE)
IV	Rozsiane zajęcie kilku narządów pozalimfatycznych, z zajęciem lub bez zajęcia węzłów chłonnych i narządów limfatycznych
Objawy ogólne	
A	Objawy ogólne nieobecne
B	Objawy ogólne obecne (tj. niewyjaśniona gorączka > 38°C, nocne poty, niezamierzona utrata > 10% masy ciała w ciągu ostatnich 6 mies.)
Oznaczenie dodatkowe	
E	Zlokalizowane zajęcie pozawęzłowe – stadium IE, IIE, IIIE (śledziona traktowana jako węzły chłonne)

Źródło: opracowanie własne na podstawie [45,73]

Dodatkowo u chorych na chłoniaki nieziarnicze należy uzupełnić rozpoznanie o ocenę czynników rokowniczych Międzynarodowego Indeksu Progностycznego (IPI, ang. *International Prognostic Index*) [73].

Szczegółowe informacje dotyczące IPI zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Międzynarodowy Indeks Progностyczny dla chłoniaków nieziarnicznych

Czynnik rokowniczy	Parametr różnicujący
Wiek chorego	≤60 lat vs >60 lat
Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG	<2 vs ≥2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg klasyfikacji Ann Arbor	I/II vs III/IV
Liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka	≤1 vs >1
Aktywność LDH ¹¹ w surowicy	≤normy vs >normy
Grupa ryzyka	Liczba ww. czynników obciążających
Małego	≤1
Pośrednio małego	2
Pośrednio dużego	3

¹¹ LDH, ang. *lactate dehydrogenase* – dehydrogenaza mleczanowa

Czynnik rokowniczy	Parametr różnicujący
Dużego	≥ 4
Czynnik rokowniczy dla chorych w wieku ≤ 60 lat	Parametr różnicujący
Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG	< 2 vs ≥ 2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg klasyfikacji Ann Arbor	I/II vs III/IV
Aktywność LDH w surowicy	\leq normy vs $>$ normy
Grupa ryzyka dla chorych w wieku ≤ 60 lat	Liczba ww. czynników obciążających
Małego	≤ 1
Dużego	≥ 2

Źródło: opracowanie własne na podstawie [73]

W celu dokładnego rozpoznania oraz oceny wg klasyfikacji Ann Arbor oraz IPI, u każdego chorego należy przeprowadzić:

⊕ badania podmiotowe:

- ⊗ wiek, przeszłość chorobowa chorego, wcześniejsza ekspozycja na substancje toksyczne, chemio- i radioterapię, zachorowania w rodzinie;
- ⊗ objawy ogólne choroby, w tym gorączkę powyżej 38°C trwającą bez uchwytej przyczyny dłużej niż 2 tygodnie i/lub nocne poty, i/lub utratę co najmniej 10% masy ciała w czasie nie dłuższym niż 6 mies.) [73];

⊕ badania przedmiotowe:

- ⊗ ocena stanu ogólnego chorego (wg skali ECOG);
- ⊗ węzłowe i pozawęzłowe lokalizacje zmian chorobowych [73];

⊕ badania obrazowe umożliwiające wykrycie węzłowych i pozawęzłowych lokalizacji zmian chorobowych niedostępnych w badaniu przedmiotowym:

- ⊗ tomografia komputerowa (TK) szyi i klatki piersiowej pozwalająca na wykrycie powiększonych węzłów chłonnych szyi, śródpiersia i zmian w płucach;
- ⊗ TK jamy brzusznej i miednicy służąca do oceny narządów mięszzowych oraz węzłów chłonnych wewnątrz- i zewnątrzotrzewnowych;
- ⊗ rezonans magnetyczny (RM) – badanie z wyboru w różnicowaniu zmian w ośrodkowym układzie nerwowym;
- ⊗ pozytonowa tomografia emisyjna (PET, ang. *positron emission tomography*);

- ⊗ badanie endoskopowe – wykonywane w przypadku podejrzenia zmian w obrębie przewodu pokarmowego lub układu oddechowego [72, 73];
- ⊗ badania biopsji dla oceny stopnia zaawansowania choroby:
 - ⊗ mielogram i trepanobiopsja szpiku kostnego u każdego chorego;
 - ⊗ biopsja węzłów chłonnych i/lub innych narządów pod kontrolą badania ultrasonograficznego, TK lub endoskopii, gdy niemożliwe jest uzyskanie materiału diagnostycznego z obszarów dostępnych w badaniu przedmiotowym;
 - ⊗ punkcja lędźwiowo-krzyżowa w celu pobrania płynu mózgowo-rdzeniowego do badania ogólnego, cytomorfologicznego i immunofenotypowego w uzasadnionych przypadkach klinicznych [72,73];
- ⊗ inne badania:
 - ⊗ morfologia krwi obwodowej;
 - ⊗ biochemiczne parametry wydolności wątroby i nerek, w tym m.in. klirens kreatyniny, oraz aktywność dehydrogenazy mleczanowej [72,73].

3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze

Chorzy na agresywne postaci chłoniaków nieziarnicznych przeżywają bez leczenia od kilku do kilkunastu miesięcy, natomiast w przypadku bardzo agresywnych postaci, przeżycie wynosi od kilku do kilkunastu tygodni [45].

Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Odsetek uzyskiwanych całkowitych odpowiedzi u chorych w stopniu zaawansowania I-II według Ann Arbor wynosi prawie 100%, a przeżyć 5-letnich ponad 85%. W stopniu zaawansowania choroby III-IV według Ann Arbor odsetki te wynoszą odpowiednio około 75% oraz około 50–60% [73]

Głównymi czynnikami rokowniczymi dla DLBCL, stanowiącymi również kryteria oceny stopnia zaawansowania choroby, są: wiek, stan sprawności chorego w skali ECOG, stopień zaawansowania klinicznego według Ann Arbor, aktywność dehydrogenazy mleczanowej oraz liczba umiejscowień pozawęzłowych [73]. Szczegółowy opis ww. czynników został przedstawiony w rozdziale 3.7.

Spośród innych czynników rokowniczych u chorych na DLBCL podkreśla się znaczenie podgrup molekularnych (GCB vs ABC) oraz ekspresji w komórkach chłoniakowych BCL2,

BCL6 i MYC. Biorąc pod uwagę wszystkich chorych na DLBCL, odsetek 5-letnich przeżyć w przypadku korzystnego typu GCB wynosi 62%, a niekorzystnego ABC – 26%. Wysoki poziom białka BCL2 stwierdza się u 40-60% chorych i prawdopodobnie koreluje z gorszym przebiegiem klinicznym. W przypadku ekspresji BCL6, 3-letni czas wolny od progresji choroby wynosi 82%, natomiast u chorych bez ekspresji – 56%. Szczególnie złe rokowanie stwierdza się u chorych z rearanżacją genu *MYC* (5-10% chorych), która koreluje najczęściej z pozawęzłową lokalizacją choroby (w tym ośrodkowy układ nerwowy), a także u chorych, którzy wykazują podwójną rearanżację w zakresie genów *MYC* i *BCL2* (5% chorych), a zwłaszcza z dodatkową translokacją genu *BCL6* [73].

Większość nawrotów pojawia się w pierwszych 3 latach trwania choroby, a tylko 10% z nich występuje później niż 5 lat od zakończenia leczenia. U chorych, u których intensywne leczenie ratunkowe i ASCT nie mogą być zastosowane ze względu na wiek, zły stan ogólny lub choroby towarzyszące, rokowanie jest zdecydowanie niekorzystne, z medianą czasu przeżycia nieprzekraczającą kilku miesięcy. Całkowity odsetek uzyskiwanych wyleczeń chorych na DLBCL wynosi obecnie około 60% [73].

3.9. Leczenie

Sposoby leczenia dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B przedstawiono na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych oraz rekomendacji finansowych. Opis znajduje się w poniższych podrozdziałach.

3.9.1. Wytyczne kliniczne polskie i zagraniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących metod leczenia dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B. **Zdecydowano o przedstawieniu wytycznych jedynie dla postaci najczęściej występującej tj. DLBCL.** Dodatkowo, przedstawiono jedynie wytyczne zawierające zalecenia dotyczące schematów leczenia podawanych w ramach co najmniej 3. linii leczenia.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 6 dokumentów (5 dokumentów, opublikowanych przez wiodące zagraniczne organizacje oraz 1 dokument

wydany przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej), opisujących aktualne standardy leczenia dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie DLBCL.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ¹²	Rok wydania	Cel
ESMO	2015 [65]	Leczenie chłoniaków rozlanych z dużych komórek B
NCCN	2015 [70]	Leczenie chłoniaków nieziarnicznych
AHS	2014 [63]	Leczenie chłoniaków
LC	2013 [68]	Leczenie chłoniaków nieziarnicznych oraz chłoniaka Hodgkina
SEOM	2010 [71]	Leczenie chłoniaków rozlanych z dużych komórek B

Wytyczne polskie

Organizacja ¹³	Rok wydania	Cel
PTOK	2013 [73]	Leczenie chłoniaków rozlanych z dużych komórek B

Według zaleceń przedstawionych w wytycznych wydanych przez NCCN w 2015 roku, u dorosłych chorych na DLBCL, w co najmniej 3. linii leczenia zalecane jest stosowanie alternatywnej opcji terapeutycznej, wybranej spośród tych opcji, które standardowo zalecane są w ramach 2. linii leczenia. Rekomendowane schematy leczenia:

- ⊕ u chorych kwalifikujących do terapii wysokodawkowej obejmują:
 - ⊗ DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna);
 - ⊗ ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna);
 - ⊗ GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna/karboplatyna);
 - ⊗ GemOx (gemcytabina, oksapliplatyna);
 - ⊗ ICE (etopozyd, karboplatyna, ifosfamid);
 - ⊗ MINE (mesna, ifosfamid, mitoksantron, etopozyd);

¹² ESMO, ang. *European Society for Medical Oncology* – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej; NCCN, ang. *National Comprehensive Cancer Network* – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów; AHS, ang. *Alberta Health Service* – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta; LC, ang. *London Cancer* – system dedykowany poprawie wyników zdrowotnych oraz życia chorych na nowotwory obsługujący część Londynu i Essex, będący częścią zintegrowanego programu UCLPartners w ramach Academic Health Science Network; SEOM, hiszp. *Servicio de Oncología Médica* – Hiszpańskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej

¹³ PTOK, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

-
- ⊕ u chorych, u których zastosowanie terapii wysokodawkowej nie jest możliwe zalecane są:
 - ⊕ bendamustyna;
 - ⊕ BV (brentuksymab vedotin);
 - ⊕ CEPP (cyklofosfamid, etopozyd, predizon, prokarbazyna);
 - ⊕ CEOP (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon);
 - ⊕ DA-EPOCH (etopozyd, prednizolon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna w dostosowanych dawkach);
 - ⊕ GDP;
 - ⊕ GemOx;
 - ⊕ lenalidomid;
 - ⊕ rytuksymab.

W ramach wszystkich ww. schematów NCCN zaleca rozważenie dodatkowego podania rytuksymabu. Pozostałe opcje terapeutyczne rekomendowane przez NCCN w ramach 3. linii leczenia obejmują paliatywną radioterapię, podanie tzw. najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, ang. *best supportive care*) lub też rozpoczęcie leczenia innowacyjnym lekiem przez włączenie chorego do udziału w badaniu klinicznym.

W dokumencie wydanym przez ESMO w 2015 roku rozważa się zastosowanie allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych (allo-SCT, ang. *allogenic stem cell transplantation*) – u chorych kwalifikujących się do przeszczepienia, włączenie chorego do badania klinicznego innowacyjnego leku lub leczenia paliatywnego (u chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia).

W wytycznych wydanych przez AHS w roku 2014 wskazano, iż zastosowanie 3. linii chemioterapii w nawrotowym DLBCL rzadko wiąże się z uzyskaniem korzyści z leczenia. Niemniej jednak wśród opcji leczenia wymieniane są: GDP o obniżonej dawce, CEPP, PEPC (prednizon, etopozyd, prokarbazyna, cyklofosfamid), a także leczenie objawowe z zastosowaniem prednizonu, etopozydu oraz niskich dawek chlorambucylu.

Według wytycznych LC z 2013 roku w przypadku 3. linii leczenia chorych na pierwotnie opornego lub nawracającego DLBCL zaleca się zastosowanie R-IVE (rytuksymab, ifosfamid, etopozyd, epirubicyna) lub alternatywnej terapii ratunkowej, która w przypadku odpowiedzi pozwoli na przeprowadzenie przeszczepienia autologicznego. Natomiast w przypadku braku odpowiedzi na leczenie R-IVE lub alternatywną terapię ratunkową, zaleca się zastosowanie

chemioterapii wielolekowej w schemacie mini-BEAM (niskie dawki karmustyny, etopozydu, cytarabiny oraz melfalanu), terapii paliatywnej lub terapii eksperymentalnej.

W wytycznych SEOM z 2010 roku, odnaleziono jedynie informacje związaną z niezalecaniem stosowania intensywnej chemioterapii u chorych na DLBCL, którzy nie odpowiedzieli na leczenie ratunkowe w 2. linii.

Polskie wytyczne wydane przez PTOK w 2013 roku wskazują na możliwość przeprowadzenia allo-SCT w ramach 3. linii leczenia. Należy przy tym zwrócić uwagę, iż aby zakwalifikować chorego do allo-SCT, musi on spełnić określone warunki (wg PTOK definiowane przez wiek chorego <55 r.ż. oraz wcześniejsze niepowodzenie leczenia ratunkowego za pomocą ASCT).

Reasumując, nie ma jednego polecanego schematu terapeutycznego w tej fazie choroby. W praktyce ośrodki różnią się od siebie stosowanymi schematami leczenia. Piksantron jest obecnie jedynym preparatem **ze wskazaniem EMA do leczenia w monoterapii** chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B.

Szczegółowy opis wytycznych polskich i zagranicznych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 6.

Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/ siła dowodu
Wytyczne zagraniczne		
ESMO 2015 [65]	<p>U chorych z więcej niż dwoma nawrotami/progresją choroby, spełniających kryteria kwalifikacji do przeszczepienia, można wykonać przeszczepienie allogeniczne lub włączyć chorych do udziału w badaniu klinicznym innowacyjnych leków.</p> <p>Chorzy niespełniający kryteriów kwalifikacji do przeszczepienia mogą być leczeni przez udział w badaniach klinicznych innowacyjnych leków lub otrzymać leczenie paliatywne.</p>	b/d ¹⁴
NCCN 2015 [70]	<p>W leczeniu chorych z co najmniej drugim nawrotem choroby zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • udział w badaniu klinicznym lub indywidualnie dobrany schemat leczenia (u chorych, u których wystąpiła progresja choroby po trzech skutecznych schematach leczenia, prawdopodobieństwo odniesienia dodatkowej korzyści z obecnie stosowanego schematu chemioterapii skojarzonej jest małe; wyjątek stanowią chorych, u których czas przeżycia bez progresji choroby jest długi); • alternatywną terapię wybraną spośród opcji zalecanych w ramach II linii leczenia (opcje te wymieniono poniżej); • paliatywną radioterapię; • BSC (np. leczenie powikłań związanych z zakażeniem, leczenie zespołu rozpadu guza lub transfuzje preparatów krwiopochodnych). 	2A
	<p>Opcje terapeutyczne zalecane w ramach 3. linii leczenia dla chorych, u których możliwa jest terapia z zastosowaniem wysokich dawek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DHAP; • ESHAP; • GDP; • GemOx; • ICE; • MINE. 	2A

¹⁴ Brak danych

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/siła dowodu
	<p>W ramach wszystkich wymienionych powyżej schematów należy rozważyć dodatkowe podanie rytuksymabu, pod warunkiem, że nawrót choroby nastąpił po okresie remisji trwającym powyżej 6 miesięcy. Rytuksymab nie powinien być zastosowany u chorych z pierwotną opornością.</p> <p>Opcje terapeutyczne zalecane w ramach 3. linii leczenia dla chorych, u których niemożliwa jest terapia z zastosowaniem wysokich dawek:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ bendamustyna; ⊕ BV (chorzy z antygenem CD30+); ⊕ CEPP podawany doustnie lub dożylnie; ⊕ CEOP; ⊕ DA-EPOCH; ⊕ GDP; ⊕ GemOx; ⊕ lenalidomid; ⊕ rytuksymab. <p>Dołączenie dowolnej antracykliny lub antrachinonu u chorych z upośledzeniem czynności serca powinno być związane ze zwiększeniem częstości monitorowania pracy serca. Jeżeli dodatkowa antracyklina jest podana po pełnym kursie chemioterapii dokładne monitorowanie pracy serca jest konieczne. Dekszazoksan może zostać podany jako leczenie wspomagające o działaniu kardioprotekcyjnym.</p>	2A (2B dla BV)
AHS 2014 [63]	<p>U chorych na DLBCL, u których wystąpiły co najmniej dwa nawroty zalecane jest zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obniżonej dawki GDP; • CEPP; • PEPC; • radioterapia miejsc pierwotnie zmienionych. <p>Trzecia linia chemioterapii w nawrotowym DLBCL rzadko jest związana z uzyskaniem korzyści z leczenia. U chorych, u których występuje drugi lub kolejny nawrót mogą wystąpić korzyści również z leczenia objawowego z zastosowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prednizonu w monoterapii; • niskich dawek chemioterapii (chlorambucyl podawany codziennie w dawce 0,1 mg/kg/dobę); • etopozydu w dawce 50 mg/dobę. 	b/d
LC 2013 [68]	<p>W leczeniu chorych na agresywny chłoniak nieziarniczy z komórek B, z co najmniej drugim nawrotem choroby, kwalifikujących się do przeszczepienia autologicznego, zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ w momencie drugiego nawrotu (3. linia leczenia): R-IVE lub alternatywną terapię ratunkową, po której w przypadku: 	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/siła dowodu
	<ul style="list-style-type: none"> • wystąpienia odpowiedzi na leczenie: podaje się R-IVE oraz przeprowadza się zbiórkę komórek krwiotwórczych, a następnie stosuje się chemioterapię w schemacie BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan) + ASCT; • niewystąpienia odpowiedzi na leczenie (4. linia leczenia nawracającego chłoniaka): podaje się schemat mini-BEAM, terapię paliatywną lub terapię eksperymentalną. 	
SEOM 2010 [71]	Nie zaleca się stosowania intensywnej chemioterapii u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie ratunkowe w 2. linii.	b/d
Wytyczne polskie		
PTOK 2013 [73]	Przeprowadzenie allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych rozważa się jedynie u młodszych chorych (< 55. r.ż.) w kolejnym nawrocie choroby i po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia ratunkowego za pomocą ASCT.	b/d

NCCN 2015

Poziom rekomendacji:

2A – rekomendacja oparta na dowodach o niskiej jakości, interwencja zalecana na podstawie jednogłównego stanowiska NCCN

2B – rekomendacja oparta na dowodach o niskiej jakości, interwencja zalecana na podstawie stanowiska NCCN

3.9.2. Rekomendacje finansowe polskie i zagraniczne

3.9.2.1. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹⁵ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w analizowanym wskazaniu. Łącznie odnaleziono 11 dokumentów dotyczących finansowania opcji terapeutycznych w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaka nieziarniczego z komórek B (populacja szersza niż populacja docelowa) i zdecydowano o ich przedstawieniu, gdyż uwzględnione w nich badania, na których oparto ocenę skuteczności lub bezpieczeństwa ocenianych technologii dotyczyły również grupy dorosłych chorych z nawrotem lub z opornością na leczenie (co najmniej 2. linia leczenia chorych).

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Rytuksymab	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2015 [53]
Dokсорubicyna liposomalna pegylowana	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [59]
	Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT	2014 [62]
Lenalidomid	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [55]
Oksaliplatyна	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [57]
Talidomid	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [58]
Winorelbina	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [56]
Winorelbina	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [54]
Gemcytabina	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2013 [52]
Ibrytumomab tiuksetanu	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [60]
Dokсорubicyna liposomalna	Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT	2012 [61]

W odnalezionych dokumentach wydanych przez AOTMiT pozytywne decyzje przedstawiono dla:

- ⊗ rytuksymabu (inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego – C85, w tym chłoniak z komórek B, nieokreślony – C85.1 oraz inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego – C85.7 oraz chłoniak nieziarniczy, nieokreślony – C85.9) – Rada

¹⁵ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

Przejrzystości uznała za zasadne dalszą refundację w ramach katalogu chemioterapii, niezależnie od stopnia zaawansowania i fazy leczenia chorych;

- ⊗ gemcytabiny (chłoniak nieziarniczy rozlany – C83, inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego – C85) – Rada Przejrzystości zaproponowała ograniczenie refundacji do populacji chorych z nawrotami choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe;
- ⊗ winorelbiny (chłoniak nieziarniczy rozlany – C83.9) – w uzasadnieniu rekomendacji wskazano, że zgodnie z opinią eksperta klinicznego, rozpatrywana technologia może znajdować zastosowanie w drugiej lub kolejnych liniach leczenia jako składnik terapii wielolekowych, zwłaszcza w skojarzeniu z gemcytabiną;
- ⊗ doksorubicyny liposomalnej (chłoniaki nieziarnicze) – stanowisko dotyczyło chorych, u których przekroczona została skumulowana dawka życiowa antracyklin.

Prezes AOTMiT wydał w 2014 roku rekomendacje negatywne dla lenalidomidu stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego (C83) oraz winorelbiny (inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych – C83.8). Powodem wydania rekomendacji negatywnych był brak silnych dowodów naukowych potwierdzających zasadność stosowania wymienionych substancji we wnioskowanych wskazaniach. Brak przekonujących dowodów potwierdzających skuteczność kliniczną był także przyczyną wydania przez Prezesa AOTMiT w 2014 roku rekomendacji negatywnych dla oksaliplatyny (chłoniak nieziarniczy rozlany nieokreślony – C83.9, chłoniak nieziarniczy nieokreślony – C85.9), talidomidu (chłoniak nieziarniczy rozlany, limfoblastyczny – C83.5) oraz ibrytumomabu tiukestanu (inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych – C83.8, inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego – C85.7). Negatywną rekomendację Prezes AOTMiT wydał również w odniesieniu do doksorubicyny liposomalnej pegylowanej (chłoniak nieziarniczy rozlany, nieokreślony – C83.9), pomimo pozytywnego stanowiska wydanego przez Radę Przejrzystości dla tego leku.

Podsumowanie rekomendacji finansowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Rekomendacja
Rytuksymab	Opinia Rady Przejrzystości 2015 [53]	Pozytywna	Inna niż wskazanie rejestracyjne (m.in. inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego, chłoniak z komórek B nieokreślony, chłoniak nieziarniczy nieokreślony)	<p>Rekomendacja: Rada Przejrzystości uznaje za zasadną dalszą refundację w katalogu chemioterapii rytuksymabu we wskazaniach określonych kodami ICD-10, w tym m.in.: C85 (Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego), C85.1 (chłoniak z komórek B, nieokreślony), C85.7 (inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego) i C85.9 (chłoniak nieziarniczy, nieokreślony).</p> <p>Uzasadnienie: Odnalezione badania wykazały istotne różnice na korzyść schematów z RTX względem schematów samej chemioterapii w zakresie punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia. Według opinii ekspertów jak również według wytycznych postępowania klinicznego, RTX powinien być dostępny dla chorych na chłoniaki z komórek B wykazujących ekspresję antygenu CD20, u których występują wskazania do przeciwnowotworowego leczenia systemowego, niezależnie od stopnia zaawansowania i fazy leczenia oraz niezależnie od liczby, rodzaju i sposobu dawkowania innych leków i/lub metod leczniczych, które mogą być wskazane w danym przypadku ze względu na kontekst kliniczny z wyjątkiem oporności na leczenie zawierające RTX lub ewentualnych przeciwwskazań medycznych.</p>
Dokсорubicyna liposomalna pegylowana	Rekomendacja Prezesa 2014 [59]	Negatywna	Inna niż wskazanie rejestracyjne (m.in. rozlany chłoniak nieziarniczy, nieokreślony)	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie dokсорubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C81.9 (choroba Hodgkina, nieokreślona) i C83.9 (rozlany chłoniak nieziarniczy, nieokreślony).</p> <p>Uzasadnienie: Dostępne dane naukowe w postaci jednoramiennych badań i opisów przypadków nie uzasadniają stosowania tej terapii w rozpatrywanych wskazaniach. Nieliczne z odnalezionych rekomendacji klinicznych wymieniają stosowanie dokсорubicyny w leczeniu chłoniaka Hodgkina, nie wskazując przy tym czy stosowana powinna być dokсорubicyna konwencjonalna, liposomalna pegylowana czy liposomalna niepegylowana. W odniesieniu do terapii chłoniaków nieziarniczych rozlanych dokсорubicyna rekomendowana jest w ramach złożonych schematów chemioterapii. Rekomendacje nie precyzują rodzaju stosowanej</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Rekomendacja
				<p>dokсорubicyny, tylko w jednym przypadku (ESMO 2012) pojawia się wzmianka o substytucji dokсорubicyny etopozydem lub dokсорubicyną liposomalną (bez wskazania czy dotyczy pegylowanej) u chorych po 80 r.ż, z dysfunkcją serca. Brak jest wiarygodnych dowodów naukowych uniemożliwia przeprowadzenie analizy ekonomicznej i wskazania inkrementalnego kosztu za dodatkową liczbę dodatkowych lat życia (LYG, ang. <i>life years gained</i>) lub QALY (ang. <i>quality-adjusted life year</i> – lata życia skorygowane o jakość). Terapia obejmująca zastosowanie dokсорubicyny liposomalnej pegylowanej zamiast dokсорubicyny konwencjonalnej może wiązać się ze zwiększeniem kosztów o ok. 4965,24 PLN (3340,10 PLN - 8179,15 PLN) w horyzoncie czasowym równym jednego dnia terapii.</p>
Lenalidomid	Rekomendacja Prezesa 2014a [55]	Negatywna	Inna niż wskazanie rejestracyjne (chłoniak nieziarniczny rozlany)	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie lenalidomidu we wskazaniu identyfikowanym kodem ICD-10: C83 chłoniak nieziarniczny rozlany, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie: Nie odnaleziono mocnych dowodów naukowych potwierdzających zasadność stosowania lenalidomidu we wskazaniu C83 (chłoniak nieziarniczny rozlany). W porozumieniu z Europejską Agencją Leków (EMA, ang. <i>European Medicines Agency</i>) oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB) podmiot odpowiedzialny wydał komunikaty, w których nie zaleca stosowania lenalidomidu we wskazaniach niezatwierdzonych (z wyjątkiem badań klinicznych).</p>
Oksaliplatyna	Rekomendacja Prezesa 2014b [57]	Negatywna	Inna niż wskazanie rejestracyjne (m.in. chłoniak nieziarniczny rozlany)	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83.9 – chłoniak nieziarniczny rozlany nieokreślony, C85.9 – chłoniak nieziarniczny nieokreślony, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie: Brak przekonujących danych potwierdzających skuteczność kliniczną oksaliplatyny we wnioskowanych wskazaniach.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Rekomendacja
Talidomid	Rekomendacja Prezesa 2014c [58]	Negatywna	Inna niż wskazanie rejestracyjne (chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny)	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie talidomidu we wskazaniu określonym kodem ICD-10 C83.5, (chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny) realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie: Brak przekonujących danych potwierdzających skuteczność kliniczną talidomidu we wnioskowanych wskazaniach. Talidomid w tych wskazaniach nie jest wymieniany i zalecany przez międzynarodowe towarzystwa naukowe. We wnioskowanych wskazaniach dostępnych jest szereg technologii lekowych o udowodnionej skuteczności, które w tych wskazaniach są finansowane ze środków publicznych.</p>
Winorelbina	Rekomendacja Prezesa 2014d [56]	Pozytywna	Inna niż wskazanie rejestracyjne (m.in. chłoniak nieziarniczny rozlany)	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie winorelbiny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C45.0 – międzybłoniak płucnej i C83.9 – chłoniak nieziarniczny rozlany (rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony).</p> <p>Uzasadnienie: Dowody naukowe niższej jakości w postaci badań klinicznych II fazy wskazują na użyteczność winorelbiny w monoterapii jak i terapii skojarzonej. W badaniach odnotowywano wysoki odsetek odpowiedzi ogólnej. U znaczącego odsetka chorych w poszczególnych badaniach stwierdzano także dłuższy czas przeżycia całkowitego, przy stosunkowo małej toksyczności, a także poprawę samopoczucia psychicznego chorych. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, rozpatrywana technologia może znajdować zastosowanie w drugiej lub kolejnych liniach leczenia we wskazaniu C83.9 jako składnik terapii wielolekowych, zwłaszcza w skojarzeniu z gemcytabiną. Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną winorelbina, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka, jeśli są stosowane.</p>
Winorelbina	Rekomendacja Prezesa 2014e [56]	Negatywna	Inna niż wskazanie rejestracyjne (m.in. inne postacie chłoniaków nieziarnicznych rozlanych)	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie winorelbiny we wskazaniach</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Rekomendacja
				<p>identyfikowanych kodem ICD-10: C82.0 z małych komórek z wpuklonym jądrem, guzkowy, C83.8 inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych, C84.5 inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie: Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dotyczących wskazań do stosowania winorelbiny w omawianych jednostkach chorobowych zarówno w monoterapii, jak i w schematach wielolekowych. Brak jest także dowodów naukowych, uzasadniających takie stosowanie winorelbiny. Nie odnaleziono informacji wskazujących na możliwość refundowania we wnioskowanych wskazaniach produktów leczniczych zawierających winorelbinę.</p>
Dokсорubicyna liposomalna pegyłowana	Stanowisko Rady Przejrzystości 2014 [62]	Pozytywna	Inna niż wskazanie rejestracyjne (m.in. rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony)	<p>Rekomendacja: Rada uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie dokсорubicyny liposomalnej pegyłowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C81.9 (choroba Hodgkina, nieokreślona), C83.9 (rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego dokсорubicynę liposomalną pegyłowaną, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia.</p> <p>Uzasadnienie: Dokсорubicyna liposomalna pegyłowana jest znacząco mniej kardi toksyczna od samej dokсорubicyny. Stanowi to podstawę dla lekarzy, aby u chorych z uszkodzonym mięśniem sercowym rozważyć zastosowanie dokсорubicyny liposomalnej. Zastosowanie dokсорubicyny liposomalnej pegyłowanej we wskazaniu C81.9 (choroba Hodgkina, nieokreślona) i C83.9 (rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony) znajduje oparcie w dedykowanych badaniach klinicznych.</p>
Ibrytumomab tiuksetanu	Rekomendacja Prezesa 2013 [60]	Negatywna	Inna niż wskazanie rejestracyjne (m.in. inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych)	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia: ibrytumomab tiuksetanu (Zevalin®) w zakresie kodów ICD-10: C83.8 (inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych) i C85.7.(inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego).</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Rekomendacja
				<p>Uzasadnienie: Ibrytumomab tiukestanu jest technologią medyczną stosowaną według wskazań rejestracyjnych w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych chorych z chłoniakiem grudkowym oraz w leczeniu dorosłych chorych z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarniczego lub chorych z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem. Dostępne badania kliniczne potwierdzające użyteczność ibrytumomabu tiukestanu w chłoniakach objętych rozpoznaniem C83.8 i C85.7 są niskiej jakości (w większości jednoramienne badania obserwacyjne) a wnioskowanie na ich podstawie o jego skuteczności i bezpieczeństwie jest ograniczone. Rekomendacje kliniczne również wskazują na małą ilość dowodów naukowych dotyczących stosowania ibrytumomabu u chorych z chłoniakami nieziarniczymi, innymi niż grudkowy. Ponadto istnieją wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa leczenia ibrytumomabem tiukestanu, związane z podwyższonym ryzykiem ciężkiej długotrwałej cytopenii oraz zespołu mielodysplastycznego lub innych złośliwych zespołów nowotworowych szpiku, w wyniku ekspozycji na 90Y (informacja FDA z 2013 roku).</p>
Gemcytabina	Opinia Rady Przejrzystości 2013 [52]	Pozytywna (warunkowa)	Inna niż wskazanie rejestracyjne (m.in. chłoniak nieziarniczy rozlany)	<p>Rekomendacja: Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją w wskazaniach pozarejestracyjnych (identyfikowanych kodem ICD-10: C81 ziarnica złośliwa, C82 chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy), C.83 chłoniak nieziarniczy rozlany, C84 obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, C85 inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego) leków zawierających substancję czynną gemcytabinę, stosowanych w chemioterapii, wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-18966-2-DJ-13. Rada proponuje ograniczenie refundacji do populacji chorych z nawrotami choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe oraz ograniczenie czasowe refundacji na okres 2 lat, następnie ponowną weryfikację wskazań na podstawie dostępnych dowodów naukowych oraz pełnej analizy efektywności kosztowej interwencji.</p> <p>Uzasadnienie: Umiarkowanej jakości dowody naukowe wstępnie wskazują na skuteczność gemcytabiny, jako leku stosowanego w różnych połączeniach terapeutycznych, u chorych z ziarnicą złośliwą i różnymi postaciami chłoniaka nieziarniczego, opornych na dotychczas stosowane leczenie lub z nawrotem choroby po chemioterapii standardowej. Ze względu na ograniczone możliwości interwencji w tej grupie chorych zdaniem Rady, zasadne jest warunkowe objęcie</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Rekomendacja
				<p>refundacją stosowania gemcytabiny w wymienionych wskazaniach. Brak dostatecznej ilości randomizowanych badań klinicznych fazy III i IV stwarza konieczność ponownej weryfikacji dowodów naukowych. Jednocześnie zdaniem Rady, brak jest dostatecznej ilości dowodów naukowych potwierdzających skuteczność gemcytabiny jako leku pierwszego rzutu w wyżej wymienionych wskazaniach.</p>
Dokсорubicyna liposomalna	Stanowisko Rady Przejrzystości 2012 [61]	Pozytywna	Inna niż wskazanie rejestracyjne (chłoniaki nieziarnicze)	<p>Rekomendacja: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Podanie dokсорubicyny liposomalnej (Myocet®) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych”, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej u chorych z rozpoznaniem NHL, leczonych z zastosowaniem schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, dokсорubicyna, winkrystyna, prednizon), u których przekroczone została skumulowana dawka życiowa antracyklin (500 mg/m²).</p> <p>Uzasadnienie: Podawanie dokсорubicyny jest ograniczone skumulowaną dawką życiową, zależną od wieku, chorób i terapii przebytych. Stosowanie innych schematów leczenia, nieopartych na dokсорubicynie, według dostępnego piśmiennictwa, łączy się z obniżeniem efektywności klinicznej. W przypadku braku możliwości leczenia dokсорubicyną konwencjonalną (przekroczenie skumulowanej dawki życiowej) zastosowanie postaci liposomalnych, pomimo niewielkiej ilości danych klinicznych o ograniczonej wiarygodności, może umożliwić uzyskanie zamierzonej efektywności terapeutycznej. Ze względu na konieczność indywidualizacji kwalifikacji do leczenia i zastosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi, finansowanie powinno nadal odbywać się w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.</p>

3.9.2.2. Rekomendacje zagranicznych organizacji dla piksantronu

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji¹⁶ wydanych przez zagraniczne organizacje. Łącznie odnaleziono 4 rekomendacje.

Lek	Organizacja ¹⁷	Rok wydania
Piksantron	LMMG NHS	2014 [67]
	NICE	2014 [69]
	HAS	2013 [66]
	AWMSG	2012 [64]

W trzech odnalezionych dokumentach wydanych przez LMMG NHS i NICE w 2014 roku oraz HAS w roku 2013 przedstawiono pozytywne rekomendacje dla finansowania piksantronu w leczeniu dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B. Warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji przez NICE było podanie piksantronu w 3. lub 4. linii leczenia chorych, uprzednio leczonych rytuksymabem. Komitet zgodnie uznał prawdopodobieństwo, że piksantron będzie efektywny kosztowo w porównaniu z leczeniem z wyboru za akceptowalne, niemniej jednak jednym z warunków rekomendacji było obniżenie ceny leku przez producenta. LMMG NHS rekomenduje zastosowanie piksantronu w analogicznej populacji chorych, dodatkowo wyszczególniając, iż lek ten należy stosować wyłącznie w ramach leczenia szpitalnego (możliwość zastosowania leku w ramach podstawowej opieki zdrowotnej tylko w szczególnych sytuacjach). Komisja Przejrzystości HAS również zarekomendowała zastosowanie piksantronu w 3. lub 4. linii leczenia chorych. W uzasadnieniu wskazano, iż mimo niskiej korzyści z zastosowania produktu leczniczego Pixuvri® zaleca się włączenie piksantronu na listę leków zaakceptowanych do stosowania w ramach leczenia szpitalnego.

Ponadto, odnaleziono jedną negatywną rekomendację wydaną w 2012 roku przez AWMSG, dla rutynowego stosowania piksantronu w monoterapii u dorosłych chorych na wielokrotnie

¹⁶ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

¹⁷ LMMG NHS, ang. *Lancashire Medicines Management Group National Health Service* – grupa uczestnicząca w procesach podejmowania decyzji odnoszących się do stosowania leków w ramach Narodowej Służby Zdrowia hrabstwa Lancashire; NICE, ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii, AWMSG, ang. *All Wales Medicines Strategy Group* – walijska agencja oceny technologii medycznych

nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B. Powodem jej wydania było niezłożenie odpowiedniego wniosku przez podmiot odpowiedzialny i związany z tym brak oceny technologii przez NICE lub AWMSG. Obecnie rekomendacja ta jest wstrzymana mocą rekomendacji NICE z 2014 roku.

Podsumowanie rekomendacji finansowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla piksantronu wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Piksantron	LMMG NHS 2014 [67]	Pozytywna	<p>Piksantron w monoterapii jest rekomendowany w ramach leczenia szpitalnego, jako opcja leczenia dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B, w przypadku spełnienia następujących warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> * chorzy uprzednio leczeni rytuksymabem; * chorzy w 3. lub 4. linii leczenia. 	Pozytywna rekomendacja NICE 2014.
	NICE 2014 [69]	Pozytywna warunkowa	<p>Piksantron stosowany w monoterapii jest rekomendowany jako opcja leczenia dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B. Warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji jest zastosowanie uprzednio u chorych rytuksymabu, podanie piksantronu jako trzeciej lub czwartej linii leczenia oraz obniżenie ceny leku przez producenta. Chorzy otrzymujący obecnie piksantron w ramach monoterapii, niespełniający kryteriów kwalifikacji do jego otrzymania według zaleceń NICE, powinni mieć możliwość kontynuowania leczenia do czasu aż lekarz klinicysta pracujący w ramach Narodowej Służby Zdrowia, uzna przerwanie leczenia za zasadne.</p>	<p>Komitet uznał, że w przypadku podgrupy chorych uważanej za najbardziej odpowiednią do wydania rekomendacji (chorzy otrzymujący 3. lub 4. linię leczenia, uprzednio stosujący rytuksymab) po podaniu piksantronu odnotowano zwiększenie częstości występowania odpowiedzi na leczenie, wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z leczeniem z wyboru wskazanym przez lekarza. Średnie wydłużenie czasu przeżycia dla piksantronu względem leczenia z wyboru wynosiło 2 miesiące. Jednakże różnice między grupami wymienione powyżej nie były istotne statystycznie. Według opinii Komitetu dowody wskazujące na większą skuteczność kliniczną piksantronu w porównaniu z leczeniem stosowanym obecnie w ramach praktyki klinicznej u chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B są ograniczone i o małej sile. Komitet zgodnie uznał prawdopodobieństwo, że piksantron będzie efektywny kosztowo w porównaniu z leczeniem z wyboru jest akceptowalne, a najbardziej wiarygodny inkrementalny stosunek efektywności kosztowej wynosi poniżej 22 000 funtów/QALY. W związku z tym piksantron</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				może być rekomendowany jako opcja leczenia efektywna kosztowo w ramach zasobów Narodowej Służby Zdrowia.
	HAS 2013 [66]	Pozytywna	Komisja Przejrzystości HAS zaleca włączenie piksantronu (stosowanego w monoterapii) na listę leków zaakceptowanych do stosowania w ramach leczenia szpitalnego, jako 3. lub 4. linię leczenia dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B (w tym chorych opornych na ASCT, chyba że nie zostało ono wskazane). Korzyść z podania piksantronu w piątej lub dalszej linii leczenia u chorych opornych na ostatnio zastosowaną terapię nie została udowodniona.	Aktualna korzyść ze zastosowania produktu leczniczego Pixuvri® jest niska. Poziom skuteczności wykazywany dla piksantronu znajduje się poniżej poziomu optymalnego, brak jest jednak terapii alternatywnej ocenianej jako 3. lub 4. linia leczenia chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B. Komitet Przejrzystości uważa, że w oparciu o dostępne obecnie dane, produkt leczniczy Pixuvri® nie przyczynia się do zwiększenia aktualnie występującej korzyści z leczenia stosowanego w tej jednostce chorobowej. Ponowna ocena produktu leczniczego Pixuvri® zostanie wykonana po dwóch latach od wprowadzenia na rynek.
	AWMSG 2012 [64]	Negatywna (<u>rekomendacja wstrzymana mocą pozytywnej rekomendacji NICE z 2014 roku</u>)	Walijska agencja oceny technologii medycznych nie może zatwierdzić rutynowego stosowania piksantronu w monoterapii u dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B, w ramach Narodowej Służby Zdrowia w Walii.	Powodem wydania negatywnej rekomendacji jest niezłożenie odpowiedniego wniosku przez podmiot odpowiedzialny i związany z tym brak oceny technologii przez NICE lub AWMSG.

3.9.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W celu zweryfikowania praktyki klinicznej w Polsce, w sierpniu 2015 roku przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych¹⁸ w leczeniu wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie chłoniaka niezziarnicznego z komórek B. Wyniki badania zostały zaprezentowane w załączniku (Rozdział 10.1). Kolejność nazwisk wskazana w niniejszym rozdziale nie musi odpowiadać kolejności odpowiedzi ekspertów przedstawionych w załączniku. Przypisanie odpowiedzi ekspertów do nazwisk zostało utajnione.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

¹⁸ [Redacted footnote text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4. Interwencja – piksantron

Charakterystyka piksantronu została przedstawiona w oparciu o *ChPL Pixuvri®* [19].

Produkt leczniczy Pixuvri® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 10 maja 2012 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma CTI Life Sciences Limited. Produkt Pixuvri® (29 mg) dostępny jest w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) piksantron należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe, antracykliny i ich pochodne; kod ATC: L 01 DB 11.

4.1. Działanie leku

Substancją czynną produktu leczniczego Pixuvri® jest piksantron, antracenedion o działaniu cytotoksycznym.

W porównaniu do zarejestrowanych antracyklin (np. dokсорubicyna) i antracenedionów (mitoksantron), piksantron jest jedynie słabym inhibitorem topoizomerazy II. Ponadto, w przeciwieństwie do antracyklin i pozostałych antracenedionów piksantron bezpośrednio alkiluje DNA (ang. *deoxyribonucleic acid* – kwas deoksyrybonukleinowy) tworząc trwałe związki addycyjne z DNA i prowadząc do przerwania podwójnej nici. Z powodu wbudowania heteroatomu azotu do pierścienia i braku grup ketonowych, piksantron ma mniejszy potencjał wytwarzania reaktywnych form tlenu wiążących żelazo i tworzenia metabolitów alkoholu, które uważa się za odpowiedzialne za działania kardiotoksyczne antracyklin. Z uwagi na swą unikalną budowę, w modelach zwierzęcych piksantron wywierał minimalny wpływ kardiotoksyczny w porównaniu z dokсорubicyną i mitoksantronem.

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Produkt leczniczy Pixuvri® jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka niezziarniczego z komórek

B u osób dorosłych. Nie udowodniono korzyści z leczenia piksantronem stosowanym w piątej lub dalszej linii chemioterapii u chorych z opornością na ostatnio stosowane leczenie.

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Pixuvri® wynosi 50 mg/m² piksantronu w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu przez maksymalnie 6 cykli.

W Unii Europejskiej zalecana dawka odnosi się do soli zasadowej substancji aktywnej (piksantronu). Ponieważ w 1 fiołce leku Pixuvri® znajduje się 50 mg dimaleinianu piksantronu (29 mg piksantronu), indywidualną dawkę, którą należy podać choremu należy obliczyć na podstawie mocy roztworu po rekonstytucji zawierającego 5,8 mg/ml piksantronu oraz zalecanej dawki 50 mg/m². Należy zwrócić uwagę, że w niektórych badaniach klinicznych i publikacjach zalecaną dawkę oparto na formie soli (dimaleinianu piksantronu), a w niektórych na samym piksantronie.

Przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia dawkę można dostosować na podstawie wartości parametrów hematologicznych lub maksymalnej toksyczności obserwowanych w trakcie cyklu poprzedzającego. Ilość produktu leczniczego Pixuvri® w miligramach, którą należy podać ustala się na podstawie powierzchni ciała chorego. Wielkość powierzchni ciała chorego ustala się za pomocą standardowo stosowanych metod obliczania powierzchni ciała z wykorzystaniem masy ciała mierzonej w pierwszym dniu każdego cyklu.

Należy jednak zachować ostrożność u chorych otyłych, ponieważ dane dotyczące dawkowania w oparciu o wielkość powierzchni ciała w tej grupie chorych są bardzo ograniczone.

Modyfikacje dawki

Dostosowanie dawki i czas podawania kolejnych dawek należy ustalać w oparciu o ocenę kliniczną w zależności od stopnia i czasu trwania supresji szpiku kostnego. W kolejnych cyklach leczenia można zazwyczaj stosować wcześniej podawaną dawkę, o ile liczby krwinek białych i płytek krwi powróciły do poziomów możliwych do zaakceptowania.

Jeśli w pierwszym dniu któregośkolwiek cyklu, bezwzględna liczba neutrofilów (ANC, ang. *absolute neutrophil count*) wynosi $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek wynosi $< 75 \times 10^9/l$, zaleca się odroczenie leczenia do momentu, kiedy ANC powróci do wielkości $\geq 1,0 \times 10^9/l$, a liczba płytek krwi do wielkości $\geq 75 \times 10^9/l$.

W poniższych tabelach przedstawiono wytyczne dotyczące dostosowania dawki w 8. i 15. dniu 28- dniowego cyklu.

Tabela 9.
Modyfikacja dawki z powodu toksyczności hematologicznej w 8. i 15. dniu każdego cyklu

Stopień	Liczba płytek krwi	Bezwzględna liczba neutrofilów	Modyfikacja dawki
1-2	DGN* – $50 \times 10^9/l$	DGN* – $1,0 \times 10^9/l$	Bez zmiany dawki i schematu dawkowania
3	$<50 - 25 \times 10^9/l$	$< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$	Odroczenie leczenia do momentu powrotu liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ i ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
4	$<25 \times 10^9/l$	$<0,5 \times 10^9/l$	Odroczenie leczenia do momentu powrotu liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ i ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Zmniejszenie dawki o 20%.

*DGN – dolna granica normy

Tabela 10.
Modyfikacja leczenia z przyczyn innych niż toksyczność hematologiczna

Toksyczność	Modyfikacja
Jakakolwiek toksyczność spowodowana lekiem 3. lub 4. stopnia inna niż kardiotoxyczność i inna niż nudności i wymioty	Odroczenie leczenia do redukcji toksyczności do 1. stopnia nasilenia. Zmniejszenie dawki o 20%.
Jakakolwiek kardiotoxyczność 3. lub 4. stopnia wg NYHA* lub utrzymujący się spadek LVEF**	Odroczenie leczenia i monitorowanie do czasu wyzdrowienia. W przypadku, gdy utrzymuje się spadek LVEF $\geq 15\%$ w stosunku do stanu wyjściowego należy rozważyć przerwanie leczenia.

*NYHA – ang. *New York Heart Association* – Nowojorskie Towarzystwo Chorób Serca

**LVEF – ang. *left ventricular ejection function* – frakcja wyrzutowa lewej komory serca

Chorzy w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby specjalnego dostosowania dawki u chorych w podeszłym wieku (≥ 65 r.ż.) .

Chorzy z zaburzeniami czynności nerek

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Pixuvri® u chorych z zaburzeniami czynności nerek. Chorzy ze stężeniem kreatyniny w osoczu przekraczającym ponad $>1,5$ -krotnie górną granicę normy byli wykluczeni z badania

z randomizacją. Dlatego podczas stosowania produktu Pixuvri® u chorych z zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność.

Chorzy z zaburzeniami czynności wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Pixuvri® u chorych z zaburzeniami czynności wątroby. U chorych z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym produkt leczniczy Pixuvri® należy stosować z ostrożnością. Nie zaleca się stosowania produktu Pixuvri® u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wydzielniczej wątroby.

Według odnalezionych danych literaturowych, można przyjąć, że prawidłowy poziom bilirubiny w surowicy wynosi $<1,1$ mg/dl. Jako ciężkie polekowe zaburzenia czynności wątroby uznaje się poziom bilirubiny $\geq 2,5$ mg/dl oraz spełnienie co najmniej jednego z 3 dodatkowych warunków (utrzymujące się objawy żółtaczkę przez co najmniej 3 miesiące, objawy niewydolności wątroby, tj. encefalopatia czy wodobrzusze lub inne objawy niewydolności wątroby związane z podawanym lekiem) lub też jako przekroczenie $>2,5$ - $3,0$ górnej granicy normy [33, 38].

Chorzy w złym stanie ogólnym

Obecnie brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u chorych w złym stanie ogólnym (stan sprawności w skali ECOG >2). Podczas leczenia takich chorych należy zachować ostrożność.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Pixuvri® powinien podawać lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych przy zapewnionym dostępie do aparatury umożliwiającej regularne monitorowanie parametrów klinicznych, hematologicznych i biochemicznych w trakcie leczenia i po leczeniu.

Produkt leczniczy Pixuvri® przeznaczony jest wyłącznie do stosowania dożylnego. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dokanałowego.

Produkt leczniczy Pixuvri® jest przeznaczony do podawania w powolnym wlewie dożylnym (trwającym co najmniej 60 minut) za pomocą zestawu do infuzji wyposażonego w filtr, wyłącznie po uprzednim rozpuszczeniu w 5 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml)

do wstrzykiwań i po dalszym rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań do ostatecznej objętości 250 ml.

4.4. Finansowanie ze środków publicznych w Polsce

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, że piksantron nie znajduje się w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r., regulowanym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej nazywanym Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych) [35].

Wnioskowanym sposobem finansowania piksantronu będzie program lekowy.

5. Przedstawienie wyboru komparatorów (technologii opcjonalnych)

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [41] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [47] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie analizy przedstawionej w rozdziale 3.9 stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla produktu leczniczego Pixuvri® w zdefiniowanej populacji docelowej (chorzy

na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka niezziarniczego z komórek B) są:

- ⊗ **alternatywna chemioterapia +/- rytuksymab (następujące substancje czynne podawane w monoterapii lub w schemacie: bendamustyna, brentuksymab vedotin, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, deksametazon, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, karboplatyna, karmustyna, lenalidomid, melfalan, mesna, metylprednizolon, mitoksantron, oksaliplatyna, prednizon, prokarbazyna, winkrystyna, winorelbina);**
- ⊗ **paliatywna radioterapia;**
- ⊗ **leki stosowane w ramach BSC (np. prednizon, etopozyd oraz niskie dawki chlorambucylu);**
- ⊗ **allo-SCT.**

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane przedstawione w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w populacji docelowej (rozdział 3.9), zdecydowano, iż jako komparator dla piksantronu należy uznać **leki chemioterapeutyczne** (podawane w monoterapii lub w schematach wielolekowych) obecnie finansowane w Polsce w analizowanym wskazaniu.

Ponieważ zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ* [41] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, przeanalizowano system refundacji wskazanych powyżej potencjalnych komparatorów wymienionych wśród alternatywnej chemioterapii.

Szczegółową analizę sposobu refundacji substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Analiza sposobu refundacji potencjalnych komparatorów

Potencjalny komparator	Finansowanie we wskazaniu obejmującym populację docelową (TAK/NIE)	Finansowanie na podstawie <i>Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r., regulowanym Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [35]</i>	
		(TAK/NIE)	Sposób finansowania
Bendamustyna	TAK (wyłącznie we wskazaniu oznaczonym kodem ICD 10: C85.7 – MCL)	TAK	W ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (załącznik C.67.), w tym we wskazaniu C.85.7 (wyłącznie u chorych na MCL w przypadku wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii).
Brentuksymab vedotin	NIE	NIE	n/d
Chlorambucyl	TAK	TAK	W ramach leczenia nowotworów złośliwych oraz w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (załącznik C.8.), m.in. w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych rozlanych oraz innych i nieokreślonych postaci chłoniaków nieziarnicznych.
Cisplatyna	TAK	TAK	W ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (załącznik C.11.), m.in. w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych rozlanych oraz innych i nieokreślonych postaci chłoniaków nieziarnicznych.
Cyklofosfamid	TAK	TAK	W ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (załącznik C.13.), m.in. w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych rozlanych oraz innych i nieokreślonych postaci chłoniaków nieziarnicznych.
Cytarabina	TAK	TAK	W ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (załącznik C.14.), m.in. w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych rozlanych oraz innych i nieokreślonych postaci chłoniaków nieziarnicznych.
Deksametazon	TAK	TAK	W ramach leczenia wspomagającego oraz premedykacji w nowotworach złośliwych oraz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.
Doksorubicyna	TAK	TAK	W ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (załącznik C.20.), m.in. w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych rozlanych oraz innych i nieokreślonych postaci chłoniaków nieziarnicznych.

Potencjalny komparator	Finansowanie we wskazaniu obejmującym populację docelową (TAK/NIE)	Finansowanie na podstawie <i>Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r., regulowanym Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [35]</i>	
		(TAK/NIE)	Sposób finansowania
Epirubicyna	TAK	TAK	W ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (załącznik C.23.), m.in. w leczeniu chłoniaków nieziarniczych rozlanych oraz innych i nieokreślonych postaci chłoniaków nieziarniczych.
Etopozyd	TAK	TAK	W ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (załącznik C.24.), m.in. w leczeniu chłoniaków nieziarniczych rozlanych oraz innych i nieokreślonych postaci chłoniaków nieziarniczych.
Gemcytabina	TAK	TAK	W ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (załączniki C.28.), m.in. w leczeniu chłoniaków nieziarniczych rozlanych oraz innych i nieokreślonych postaci chłoniaków nieziarniczych u chorych z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe.
Ifosfamid	TAK	TAK	W ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (załącznik C.31.), m.in. w leczeniu chłoniaków nieziarniczych rozlanych oraz innych i nieokreślonych postaci chłoniaków nieziarniczych.
Karboplatyna	TAK	TAK	W ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (załącznik C.6.), m.in. w leczeniu chłoniaków nieziarniczych rozlanych oraz innych i nieokreślonych postaci chłoniaków nieziarniczych.
Karmustyna	NIE	NIE	n/d
Lenalidomid	NIE	TAK	W ramach programu lekowego <i>Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego</i> (załącznik B.54.)
Melfalan	TAK	TAK	W ramach leczenia nowotworów złośliwych oraz w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (załącznik C.39.), m.in. w leczeniu chłoniaków nieziarniczych rozlanych oraz innych i nieokreślonych postaci chłoniaków nieziarniczych..
Mesna	TAK	TAK	W ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń (załącznik C.0.08.). Mesna stosowana jest w skojarzeniu z ifosfamidem.
Metylprednizolon	TAK	TAK	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Jednym z zarejestrowanych wskazań jest stosowanie w skojarzeniu z lekami cytostatycznymi w leczeniu różnych rodzajów białaczek i chłoniaków.

Potencjalny komparator	Finansowanie we wskazaniu obejmującym populację docelową (TAK/NIE)	Finansowanie na podstawie <i>Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r., regulowanym Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [35]</i>	
		(TAK/NIE)	Sposób finansowania
Mitoksantron	TAK	TAK	W ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (załącznik C.77.), m.in. w leczeniu chłoniaków nieziarniczych rozlanych oraz innych i nieokreślonych postaci chłoniaków nieziarniczych.
Oksaliplatyna	NIE	TAK	W ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (załącznik C.46.).
Prednizon	TAK	TAK	W ramach leczenia wspomagającego w nowotworach złośliwych (w tym w leczeniu białaczek i chłoniaków u dorosłych) oraz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.
Prokarbazyna	NIE	NIE	n/d
Rytuksymab	TAK	TAK	W ramach programu lekowego <i>Leczenie chłoniaków złośliwych</i> (załącznik B.12.) ¹⁹ , w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (załącznik C.51.) m.in. w leczeniu innych i nieokreślonych postaci chłoniaków nieziarniczych.
Winkrystyna	TAK	TAK	W ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (załącznik C.61.) m.in. w leczeniu chłoniaków nieziarniczych rozlanych oraz innych i nieokreślonych postaci chłoniaków nieziarniczych..
Winorelbina	NIE	TAK	W ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (załącznik C.63).

¹⁹ W przypadku chłoniaków nieziarniczych z komórek B, rytuksymab jest refundowany w ramach *Programu lekowego Leczenie chłoniaków złośliwych*, w skojarzeniu z chemioterapią wielolekową w schemacie CHOP (w Polsce uznanym za standard leczenia w 1. linii)

Na podstawie przeprowadzonej analizy refundacji stwierdzono, że następujące substancje czynne: brentuksymab vedotin, karmustyna, lenalidomid, oksaliplatyna, prokarbazyna i winorelbina nie są finansowane we wskazaniu obejmującym populację docelową, dlatego też nie stanowią one komparatorów dla piksantronu.

Ostatecznie uznano, że komparator dla piksantronu w analizowanej populacji stanowi **chemioterapia** (następujące substancje czynne podawane w monoterapii lub w schemacie wielolekowym, +/- **rytuksymab**):

- ⊗ **bendamustyna;**
- ⊗ **cisplatyna;**
- ⊗ **cyklofosfamid;**
- ⊗ **cytarabina;**
- ⊗ **deksametazon;**
- ⊗ **doksorubicyna;**
- ⊗ **epirubicyna;**
- ⊗ **etopozyd;**
- ⊗ **gemcytabina;**
- ⊗ **ifosfamid;**
- ⊗ **karboplatyna;**
- ⊗ **melfalan;**
- ⊗ **mesna;**
- ⊗ **metylprednizolon;**
- ⊗ **mitoksantron;**
- ⊗ **prednizon;**
- ⊗ **winkrystyna.**

5.1. Komparator – chemioterapia

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę oraz opis sposobu finansowania ze środków publicznych w Polsce substancji czynnych stosowanych w monoterapii lub wchodzących w skład protokołów chemioterapii, refundowanych w populacji docelowej i stanowiących komparator dla piksantronu. Opis wykonano na podstawie charakterystyk produktów leczniczych dla poszczególnych leków oraz na podstawie *Obwieszczenia MZ*.

Tabela 12.

Charakterystyka substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii stanowiących komparator dla PIX

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania (w analizowanym wskazaniu)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Bendamustyna Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, cytostatyki alkilujące Kod ATC: L 01 AA 09 [14]</p>	<p>03 września 2010 r. Podmiot odpowiedzialny: Astellas Pharma GmbH</p>	<p>Chlorowodorek bendamustyny działa przeciwnowotworowo i cytobójczo, powodując utworzenie wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji. W rezultacie dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy i naprawy DNA.</p>	<p>Produkt leczniczy Levact® wskazany jest w chłoniakach nieziarnicznych o powolnym przebiegu – w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab. Ponadto, w przewlekłej białaczce limfocytowej oraz szpiczaku mnogim.</p>	<p>Bendamustynę należy podawać we wlewie dożylnym przez 30-60 minut. Podawanie leku musi odbywać się pod nadzorem lekarza przeszkolonego i doświadczonego w stosowaniu leków cytostatycznych. Nie podano dawkowania bendamustyny u chorych w populacji docelowej.</p>	<p>Bezpłatnie</p>
<p>Chlorambucyl Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, alkilujące Kod ATC: L 01 AA 02 [13]</p>	<p>25 marca 1977 r. Podmiot odpowiedzialny: Aspen Pharma Trading Limited</p>	<p>Chlorambucyl jest pochodną aromatyczną iperytu azotowego. Działa jako dwufunkcyjny środek alkilujący. Zaburza replikację DNA i indukuje apoptozę komórek poprzez akumulację cytosolowego p53 i następnie aktywację promotora apoptozy. Działanie cytotoksyczne chlorambucylu jest spowodowane również przez jego główny metabolit tj. iperyt kwasu fenyllooctowego.</p>	<p>Produkt leczniczy Leukeran® wskazany w niektórych postaciach nieziarnicznych chłoniaków złośliwych. Pozostałe wskazania obejmują: chorobę Hodgkina (ziarnicę złośliwą), przewlekłą białaczkę limfatyczną i makroglobulinemię Waldenströma.</p>	<p>Dawkowanie u dorosłych w postaciach nieziarnicznych chłoniaków złośliwych: w monoterapii początkową dawkę, wynoszącą zwykle od 0,1 do 0,2 mg/kg m.c./dobę, stosuje się przez pierwsze 4-8 tygodni, po czym leczenie podtrzymujące prowadzi się albo stosując zmniejszenie dawki dobowej, albo leczenie cykliczne. Produkt leczniczy Leukeran® podaje się doustnie i należy go przyjmować codziennie na pusty żołądek (co najmniej godzinę przed</p>	<p>Bezpłatnie</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania (w analizowanym wskazaniu)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Cisplatyna Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, związki platyny Kod ATC: L 01 XA 01 [5]</p>	<p>11 sierpnia 1994 r. Podmiot odpowiedzialny: EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG</p>	<p>Cisplatyna hamuje syntezę DNA (przez tworzenie wiązań krzyżowych w obrębie i pomiędzy nićmi DNA) oraz hamuje syntezę białka i kwasu rybonukleinowego. Aktywność przeciwnowotworowa cisplatyny związana jest także z wzmocnieniem immunogenności nowotworu. Cisplatyna posiada właściwości immunosupresyjne, uwalniające na napromienianie i działanie przeciwbakteryjne. Wydaje się, że działanie cisplatyny nie zależy od cyklu komórkowego. Cytotoksyczne działanie cisplatyny wynika z wiązania ze wszystkimi zasadami DNA, z przewagą wiązań w pozycji N-7 guaniny i adenozyiny.</p>	<p>Produkt leczniczy Cisplatin-Ebewe® przeznaczony jest do stosowania w monoterapii lub jako składnik ustalonej chemioterapii w leczeniu nowotworów zaawansowanych lub z przerzutami: rak jądra i rak jajnika (III i IV stopień zaawansowania) oraz rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (leczenie paliatywne). Ponadto odnotowano skuteczność leku w raku płuc, nowotworach pęcherza moczowego i nowotworach szyjki macicy.</p>	<p>posiłkami lub trzy godziny po posiłkach).</p> <p>Dawki cisplatyny zależą od choroby podstawowej, oczekiwanej reakcji oraz od tego, czy cisplatyna zastosowana będzie w monoterapii, czy będzie składnikiem chemioterapii wielolekowej.</p> <p>W monoterapii zalecane są poniższe dwa schematy dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ pojedyncza dawka wynosząca od 50 do 100 mg/m² powierzchni ciała (pc.), podawana co 3 do 4 tygodni, ⊕ od 15 do 20 mg/m² pc./dobę przez 5 dni, co 3 do 4 tygodni. <p>Jeśli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii wielolekowej, jej dawkę należy zmniejszyć.</p> <p>Zazwyczaj stosowana dawka wynosi co najmniej 20 mg/m² pc., co 3 do 4 tygodni.</p> <p>Roztwór cisplatyny należy podawać w infuzji dożylniej przez 6 do 8 godzin.</p> <p>Konieczne jest utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia chorego w okresie od 2 do</p>	<p>Bezpłatnie</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania (w analizowanym wskazaniu)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				12 godzin przed podaniem i przez co najmniej 6 godzin po podaniu cisplatyny.	
<p>Cyklofosfamid Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, alkilujące Kod ATC: L 01 AA 01 [9]</p>	<p>1 września 1993 r. Podmiot odpowiedzialny: Baxter Polska Sp. z o.o.</p>	<p>Cyklofosfamid ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz rozerwanie wiązań krzyżowych DNA – białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega faza G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.</p>	<p>Cyklofosfamid jest stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w chłoniakach złośliwych (tj. chłoniak nieziarniczny, ziarnica złośliwa, szpiczak mnogi). Pozostałe wskazania obejmują: lite guzy złośliwe wywołujące (lub nie) przerzuty (np. rak jajnika, rak piersi, kostniakomięsak), białaczki i leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów.</p>	<p>Dawkowanie w chorobach nowotworowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ w leczeniu długotrwałym stosuje się 3 do 6 mg/kg m.c. (co odpowiada 120 do 240 mg/m² pc.) na dobę; ⊕ w leczeniu przerywanym 10 do 15 mg/kg m.c. (co odpowiada 400 do 600 mg/m² pc.) w odstępach od 2 do 5 dni; ⊕ w leczeniu przerywanym dużymi dawkami np. 20 do 40 mg/kg m.c. (co odpowiada 800 do 1600 mg/m² pc.) i większymi (np. jako bodziec warunkujący przed przeszczepem szpiku kostnego) w odstępach od 21 do 28 dni. <p>Podane zalecenia dawkowania głównie odnoszą się do stosowania cyklofosfamidu w monoterapii. W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie</p>	<p>Bezpłatnie</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania (w analizowanym wskazaniu)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				<p>odstępów przed kolejnymi cyklami leczenia.</p> <p>Cykle leczenia przerywanego mogą być powtarzane co 3 – 4 tygodnie. Czas trwania leczenia oraz odstępy pomiędzy kolejnymi cyklami ustala się w zależności od wskazań, zastosowanego schematu chemioterapii skojarzonej, stanu ogólnego chorego, wyników badań laboratoryjnych oraz poprawy parametrów morfologii krwi.</p>	
<p>Cytarabina Grupa farmakoterapeutyczna: antymetabolit (analog pirymidyny) Kod ATC: L 01 BC 01 [2]</p>	<p>28 maja 1999 r. Podmiot odpowiedzialny: EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG</p>	<p>Cytarabina to antymetabolit z grupy antagonistów pirymidyny. Należy do leków przeciwnowotworowych o specyficznym działaniu na komórki w fazie S podziału komórkowego. Zostaje przekształcona wewnątrzkomórkowo w aktywny metabolit, cytarabino-5' trójfosforan (ara-CTP). Mechanizm działania cytarabiny nie został całkowicie poznany, ale wydaje się, że działanie ara-CTP polega głównie na zahamowaniu aktywności polimerazy DNA. Cytotoksyczny wpływ</p>	<p>Cytarabina może być stosowana zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu początkowym oraz podtrzymującym w złośliwych chłoniakach nieziarniczych ostrych białaczkach szpikowych, ostrych białaczkach limfoblastycznych i naciekach białaczkowych w ośrodkowym układzie nerwowym.</p> <p>Leczenie dużymi dawkami stosuje się w opornych na leczenie chłoniakach nieziarniczych, opornych na leczenie ostrych białaczkach szpikowych, opornych na leczenie ostrych białaczkach limfoblastycznych i przełomie</p>	<p>Dawkowanie i metody podawania zależą od schematu leczenia.</p> <p>Cytarabina może być podawana w monoterapii lub równocześnie z innymi lekami cytotoksycznymi, a czasami z kortykosteroidami.</p> <p>W leczeniu dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze zwykle stosuje się schematy chemioterapii skojarzonej np. w schemacie PROMACE-CYTABOM cytarabina w dawce 300 mg/m² pc. na dobę jest stosowana 8. dnia cyklu leczenia.</p>	<p>Bezpłatnie</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania (w analizowanym wskazaniu)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>cytarabiny może mieć związek z jej wbudowywaniem się w strukturę DNA i RNA (ang. <i>ribonucleic acid</i> – kwas rybonukleinowy). Cytarabina wykazuje działanie cytotoksyczne wobec szeregu proliferujących komórek ssaków.</p>	<p>blastycznym w przewlekłej białaczkę szpikowej.</p>	<p>Produkt leczniczy Alexan® może być podawany zarówno dożylnie (w postaci infuzji lub wstrzykiwań), jak i podskórnie.</p>	
<p>Deksametazon Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy Kod ATC: H 02 AB [18]</p>	<p>20 grudnia 1972 r. Podmiot odpowiedzialny: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.</p>	<p>Deksametazon to syntetyczny hormon kory nadnerczy z grupy glikokortykosteroidów do stosowania doustnego o długotrwałym i bardzo silnym działaniu przeciwzapalnym, działaniu przeciwalergicznym, przeciwgorączkowym i immunosupresyjnym. W porównaniu do prednizonu efekt przeciwzapalny jest około 7,5 razy silniejszy, natomiast wpływ na przemianę węglowodanową jest 5 razy słabszy, a na gospodarkę wodno-elektrolitową 10 razy słabszy. Znacznie silniej niż inne hormony kory nadnerczy deksametazon hamuje wydzielanie kortykotropiny z przysadki</p>	<p>Deksametazon wskazany jest w leczeniu chorób reagujących na leczenie glikokortykosteroidami oraz pomocniczo w kontroli obrzęku mózgu. Wskazanie pozarejestrowane obejmuje: nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające i premedykację.</p>	<p>Dawki deksametazon ustala się indywidualnie zależnie od stopnia nasilenia choroby i reakcji chorego na leczenie. U dorosłych podaje się zwykle od 0,5 mg do 10 mg na dobę zależnie od rodzaju choroby. W przypadku niektórych chorych może zaistnieć konieczność czasowego zwiększenia dawki. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego należy stopniowo zmniejszać dawkę do najmniejszej skutecznej dawki i kontynuować obserwację chorego.</p>	<p>Ryczałt</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania (w analizowanym wskazaniu)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		mózgowej i wtórnie zmniejsza stężenie kortyzolu we krwi.			
<p>Dokсорubicyna Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulatoryjne; antybiotyki cytotoksyczne i związki pochodne Kod ATC: L 01 DB 01 [6]</p>	<p>20 lipca 1999 r. Podmiot odpowiedzialny: EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG</p>	<p>Nie ustalono jednoznacznie mechanizmu przeciwnowotworowego działania dokсорubicyny i innych antracyklin. Zaproponowano trzy podstawowe mechanizmy biochemiczne: wstawki w DNA, wiązanie z błonami i aktywacja metaboliczna poprzez redukcję.</p> <p>W celu przewyciężenia oporności komórek na dokсорubicynę rozważano stosowanie antagonistów wapnia, takich jak werapamil, ponieważ podstawowym punktem uchwytu jest błona komórkowa. Werapamil hamuje wolny kanał wapniowy i może nasilać wychwyt komórkowy dokсорubicyny. Wykazano, że werapamil nasila działania cytotoksyczne dokсорubicyny in vitro. W badaniach na zwierzętach skojarzone stosowanie dokсорubicyny i werapamilu wiązało się z ciężkim działaniem toksycznym.</p>	<p>Dokсорubicyna jest stosowana w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych. Pozostałe wskazania obejmują: mięsaki tkanek miękkich i pochodzące z tkanki kostnej, ziarnicę złośliwą, ostrą białaczkę limfoblastyczną, ostrą białaczkę szpikową, raka tarczycy, raka piersi, raka jajnika, raka pęcherza moczowego, raka drobnokomórkowego płuc i neuroblastomę.</p> <p>Stosowanie leku daje wyraźne korzyści w leczeniu: szpiczaka mnogiego, raka endometrium, raka szyjki macicy, guza Wilmsa, guzów głowy i szyi, raka żołądka, raka trzustki, raka gruczołu krokowego, raka jądra i raka wątroby.</p>	<p>Dokсорubicynę można podawać we wstrzyknięciu dożylnym trwającym 2 – 5 minut albo w infuzji dożylnej z roztworem chlorku sodu o stężeniu 0,9%, roztworem glukozy o stężeniu 5% albo roztworem do infuzji dożylnych, zawierającym chlorek sodu i glukozę.</p> <p>Najczęściej zalecana dawka dokсорubicyny w monoterapii wynosi 60 – 75 mg/m² pc. w infuzji dożylnej, podawana co trzy tygodnie. Alternatywnie można stosować ją dożylnie w dawce 20 mg/m² pc. przez trzy kolejne dni, raz na trzy tygodnie. Nie należy przekraczać dawki skumulowanej wynoszącej 550 mg/m² pc.</p> <p>Podczas podawania dokсорubicyny jednocześnie z innymi lekami cytotoksycznymi o podobnym działaniu toksycznym dawkę należy zmniejszyć. Nie należy przekraczać dawki</p>	<p>Bezpłatnie</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania (w analizowanym wskazaniu)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				skumulowanej wynoszącej 450 mg/m ² pc.	
<p>Epirubicyna Grupa farmakoterapeutyczna: antracykliny i substancje pochodne Kod ATC: L 01 DB 03 [7]</p>	<p>20 lipca 2010r. Podmiot odpowiedzialny: Accord Healthcare Limited</p>	<p>Mechanizm działania epirubicyny jest związany z jej zdolnością wiązania się z DNA. Badania hodowli komórkowych wykazały, że epirubicyna szybko przenika do komórek, umiejscawia się w jądrze komórkowym hamując syntezę kwasu nukleinowego i mitozę.</p>	<p>Epirubicyna jest wskazana w leczeniu wielu stanów nowotworowych, w tym: raka piersi oraz raka żołądka. Stwierdzono korzystne działanie epirubicyny podawanej dożylnie w leczeniu: brodawkowatego raka pęcherza moczowego z komórek nabłonka przejściowego, raka przedinwazyjnego pęcherza moczowego oraz w profilaktyce nawrotów powierzchownego raka pęcherza moczowego po resekcji przezcewkowej.</p>	<p>Epirubicyna przeznaczona jest wyłącznie do stosowania dożylnego lub dożylowego. Dawkowanie standardowe: w przypadku stosowania epirubicyny w monoterapii, zalecana dawka u dorosłych wynosi 60-90 mg/m² pc. Epirubicyny należy wstrzykiwać dożylnie przez 3 do 5 minut. Dawkę należy powtarzać w odstępach 21-dniowych, w zależności od stanu czynnościowego szpiku i układu krwiotwórczego chorego. W przypadku stosowania epirubicyny w skojarzeniu z innymi produktami cytotoksycznymi, jej dawkę należy odpowiednio zmniejszyć.</p>	<p>Bezpłatnie</p>
<p>Etopozyd Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe,</p>	<p>Czerwiec 2013 r.²⁰ Podmiot</p>	<p>Etopozyd jest półsyntetyczną pochodną podofilotoksyny. Wykazuje</p>	<p>Produkt leczniczy Etoposid Actavis® jest wskazany w leczeniu guzów złośliwych jądra</p>	<p>Zazwyczaj stosowana dawka etopozydu to 60-100 mg/m² pc., podawana w powolnym</p>	<p>Bezpłatnie</p>

²⁰ Informacja na podstawie Wykazu Produktów Leczniczych, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w czerwcu 2013, http://bip.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4661/original/Biuletyn_2013-06_EAN.pdf?1376407578 (data dostępu: 07.10.2015)

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania (w analizowanym wskazaniu)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>poходne podofilotoksyny Kod ATC: L 01 CB 01 [10]</p>	<p>odpowiedzialny: Actavis Group PTC ehf.</p>	<p>działanie cytotoksyczne przez hamujący wpływ na topoisomerazę II - enzym rozszczepiający dwa łańcuchy DNA podczas transkrypcji, replikacji i procesu odnowy. Etopozyd stabilizuje kompleks utworzony przez połączenie fragmentu białkowego enzymu z grupą 5-fosforanową rozciętego łańcucha DNA. W związku z powyższym zmniejsza możliwości naprawy podwójnego łańcucha cząstki DNA.</p>	<p>oraz drobnokomórkowego raka płuc w skojarzeniu z innymi cytostatykami.</p>	<p>wlewie dożylnym (przez 30 do 60 minut) przez kolejnych 5 dni. Całkowita dawka nie może przekroczyć 400 mg/m² pc. przez cały cykl leczenia. Dawka powinna być dostosowana do odpowiedzi klinicznej i hematologicznej oraz tolerancji produktu leczniczego przez chorego. Etopozyd hamuje czynność szpiku kostnego, z tego względu cykl leczenia nie powinien być powtarzany częściej niż w odstępach 21-dniowych. Nowy cykl leczenia nie powinien być rozpoczynany do czasu odzyskania prawidłowej czynności układu krwiotwórczego.</p>	
<p>Gemcytabina Grupa farmakoterapeutyczna: analogi pirymidyny, Kod ATC: L 01 BC 05 [11]</p>	<p>19 stycznia 2011 r. Podmiot odpowiedzialny: Actavis Group PTC ehf.</p>	<p>Działanie cytotoksyczne gemcytabiny wynika z zahamowania syntezy DNA i opiera się na dwóch mechanizmach działania. Pierwszy z nich hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydowej, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów wykorzystywanych w</p>	<p>Gemcytabina jest wskazana do stosowania w leczeniu chorych z rakiem gruczołowym trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, chorych z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami i jako leczenie I rzutu u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo</p>	<p>Gemcytabina jest dobrze tolerowana podczas infuzji i może być podawana w warunkach ambulatoryjnych. Dawkowanie zależy od wskazania. Np. w raku trzustki zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1000 mg/m² pc., podawana w postaci 30-minutowej infuzji dożylnej. Leczenie należy powtarzać raz na tydzień przez okres do 7 tygodni, po</p>	<p>Bezpłatnie</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania (w analizowanym wskazaniu)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu zmniejsza ogólne stężenie deoksynukleozydów, w szczególności stężenie dCTP. Drugi z mechanizmów konkuruje z dCTP o wbudowanie w nić DNA. Ponadto, niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. W rezultacie, zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie gemcytabiny w nić DNA. Polimeraza DNA epsilon nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i naprawy wydłużającej się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny do DNA, do nici dodawany jest tylko jeden dodatkowy nukleotyd. Po przyłączeniu następuje znaczące i całkowite zahamowanie dalszej syntezy DNA. Po przyłączeniu do nici DNA, gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki.</p>	<p>zaawansowanym lub z przerzutami. Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatiną jest wskazana do stosowania w leczeniu chorych z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu terapii I rzutu opartej na związkach platyny, które wystąpiło po co najmniej 6 miesięcznym okresie bez nawrotu choroby. Gemcytabina w połączeniu z paklitakselem, jest wskazana do stosowania w leczeniu wznowy miejscowej raka piersi lub raka piersi z przerzutami, niekwalifikującego się do leczenia operacyjnego po niepowodzeniu chemioterapii uzupełniającej/przedoperacyjnej.</p>	<p>czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Kolejne cykle leczenia składają się z infuzji podawanych raz na tydzień przez 3 z 4 kolejnych tygodni. W zależności od stopnia toksyczności występującego u chorego, przed każdym cyklem lub podczas cyklu można dokonać zmniejszenia dawki. Stosowanie gemcytabiny w monoterapii można rozważać u chorych w podeszłym wieku lub chorych o 2. stopniu sprawności.</p>	
<p>Ifosfamid Grupa farmakoterapeutyczna:</p>	<p>3 czerwca 1981 r.</p>	<p>Ifosfamid wykazuje chemiczne powinowactwo</p>	<p>Ifosfamid jest stosowany w leczeniu chłoniaka złośliwego</p>	<p>Dawkowanie należy ustalić indywidualnie u każdego</p>	<p>Bezpłatnie</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania (w analizowanym wskazaniu)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
leki przeciwnowotworowe, alkilujące, Kod ATC: L 01 AA 06 [12]	Podmiot odpowiedzialny: Baxter Polska Sp. z o.o.	do iperytu azotowego i jest syntetycznym analogiem cyklofosfamidu. Ifosfamid jest nieaktywny i podlega aktywacji głównie pod wpływem enzymów mikrosomalnych wątroby. Działanie urotoksyczne ifosfamidu przypisuje się akroleinie. Cytotoksyczny efekt działania ifosfamidu polega na interakcji jego alkilujących metabolitów z DNA. Głównym miejscem działania są mostki fosfodwuestrowe DNA. Alkilacja powoduje rozpad mostków oraz powstawanie wiązań krzyżowych. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega faza G2. Efekt cytotoksyczny nie jest specyficzny dla tej fazy cyklu komórkowego, ale zależy specyficznie od cyklu komórkowego.	nieziarniczego – w chemioterapii skojarzonej u chorych z chłoniakami złośliwymi nieziarniczymi o wysokiej złośliwości, które nie odpowiadają na wstępne leczenie i w leczeniu skojarzonym u chorych z nawrotowymi guzami. Ifosfamid jest także stosowanych we wskazaniach obejmujących: raka jądra, raka jajnika, raka szyjki macicy, raka piersi, niedrobnokórkowy rak płuca, drobnokomórkowy rak płuca, mięsaki tkanek miękkich, mięsaki Ewinga i ziarnicę złośliwą.	chorego, z uwzględnieniem jego stanu zdrowia i obrazu morfologii krwi. Produkt leczniczy Holoxan® może być podawany dożylnie w dawkach podzielonych wynoszących 1,2-2,4 g/m ² pc. (30 do 60 mg/kg m.c.) na dobę przez 5 kolejnych dni. Produkt leczniczy Holoxan® może być również podawany w dużej dawce we wlewie ciągłym: przeciętna dawka wynosi 5 g/m ² pc. (125 mg/kg m.c.) i podawana jest w postaci przedłużonego wlewu 24-godzinnego. W przypadku terapii skojarzonej z innymi cytostatykami należy postępować zgodnie z odpowiednim schematem leczenia. W przypadku terapii skojarzonej z innymi cytostatykami o równie silnym działaniu toksycznym może być konieczne zmniejszenie dawki lub wydłużenie przerw pomiędzy cyklami leczenia.	
Karboplatyna Grupa farmakoterapeutyczna:	16 listopada 2010 r. Podmiot odpowiedzialny:	Karboplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym. Ma biochemiczne właściwości podobne do cisplatyny, w	Produkt leczniczy Carbomedac® w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, jest	Karboplatynę należy stosować wyłącznie dożylnie. Zalecana dawka karboplatyny u wcześniej	Bezpłatnie

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania (w analizowanym wskazaniu)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>związki platyny Kod ATC: L 01 XA 02 [4]</p>	<p>Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</p>	<p>związku z tym tworzy głównie wewnątrzłańcuchowe i międzyłańcuchowe wiązania poprzeczne z DNA. Metody elucji alkalicznej i badania wiązań DNA wykazały jakościowo podobne mechanizmy działania karboplatyny i cisplatyny. Karboplatyna podobnie jak cisplatyna indukuje zmiany w nadspiralnej konformacji DNA.</p>	<p>wskazany w leczeniu drobnokomórkowego rak płuca oraz zaawansowanego raka jajnika pochodzenia nabłonkowego (jako leczenie pierwszego rzutu lub jako leczenie drugiego rzutu, po niepowodzeniu leczenia innymi lekami).</p>	<p>leczonych chorych dorosłych z prawidłową czynnością nerek obliczane jest na podstawie wzoru Calverta: dawka (mg) = docelowa wartość AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25], gdzie docelowa wartość AUC wynosi 4 – 6 mg/ml x min.</p> <p>Optymalne stosowanie karboplatyny w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu mielosupresyjnym wymaga dostosowania dawkowania zależnie od obranych zasad leczenia i schematu leczenia.</p> <p>Leczenie karboplatyną należy przerwać w przypadku guza nie odpowiadającego na leczenie, progresji choroby i (lub) wystąpienia nie tolerowanych działań niepożądanych.</p> <p>Leczenia nie należy powtarzać przed upływem czterech tygodni od poprzedniego kursu karboplatyny i (lub) zanim liczba neutrofilów wyniesie co najmniej 2 000 komórek/mm³, a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm³.</p>	

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania (w analizowanym wskazaniu)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Melfalan Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące Kod ATC: L 01 AA 03 [3]</p>	<p>26 marca 1977 r Podmiot odpowiedzialny: GlaxoSmithKline Export Ltd</p>	<p>Melfalan jest dwufunkcyjnym związkiem alkilującym. Utworzenie przez każdą z dwóch grup bis-2-chloroetylowych karboniowych związków pośrednich umożliwia alkilację poprzez kowalencyjne ich związanie z występującymi w DNA w cząsteczce guaniny w pozycji 7. atomami azotu, co prowadzi do powstania wiązań krzyżowych pomiędzy dwoma łańcuchami DNA i do zapobiegania podziałom komórkowym.</p>	<p>Produkt leczniczy Alkeran® jest wskazany w leczeniu szpiczaka mnogiego.</p>	<p>Z powodu stosowania wielu schematów leczenia, w celu uzyskania szczegółowej informacji na temat dawkowania leku należy korzystać z danych znajdujących się w specjalistycznym piśmiennictwie naukowym. Podawanie preparatu w skojarzeniu z prednizonem jest skuteczniejsze niż stosowanie monoterapii. Terapię obydwoma lekami prowadzi się zwykle z przerwami. Typowy schemat doustnego dawkowania leku to 0,15 mg/kg mc/dobę w dawkach podzielonych przez 4 dni, powtarzany co sześć tygodni.</p>	<p>Bezpłatnie</p>
<p>Mesna Grupa farmakoterapeutyczna: leki osłaniające stosowane w chemioterapii przeciwnowotworowej, Kod ATC: V 03 AF 01²¹ [20]</p>	<p>14 czerwca 1999 r. Podmiot odpowiedzialny: Baxter Polska Sp. z o.o.</p>	<p>Produkt leczniczy Uromitexan® jest środkiem odtruwającym, chroni przed wystąpieniem działań toksycznych w obrębie układu moczowego, związanych ze stosowaniem oksazafosforyn. Substancja</p>	<p>Produkt leczniczy Uromitexan® jest wskazany do stosowania jako środek profilaktyczny, obniżający częstość występowania krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego wywołanego podawaniem oksazafosforyn (ifosfamid, cyklofosfamid trofosfamid).</p>	<p>Produkt leczniczy Uromitexan® należy zawsze podawać z ifosfamidem. W przypadku stosowania cyklofosfamid lub trofosfamid, Uromitexan należy zawsze podawać w dawkach przekraczających 10 mg/kg mc</p>	<p>Bezpłatnie</p>

²¹ Informacja na podstawie informacji na stronie internetowej: <http://leki-informacje.pl/lek/kod-atc/5255,v03af01-mesna.html> (data dostępu: 07.10.2015)

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania (w analizowanym wskazaniu)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>czynna, mesna, jest syntetycznym związkiem tiolowym, znanym pod nazwą sól sodowa kwasu 2-merkaptoetanosulfonowego. Mesna charakteryzuje się brakiem wewnętrznych działań farmakodynamicznych i niewielką toksycznością.</p>		<p>oksazafosforyny oraz u wszystkich chorych z grupy podwyższonego ryzyka (przebyta radioterapia nowotworów narządów miednicy, zapalenie pęcherza moczowego związane z wcześniejszym leczeniem ifosfamidem, cyklofosfamidem lub trofosfamidem lub przebyte choroby dróg moczowych). Należy utrzymywać wydalanie moczu na poziomie 100 ml/h (co jest wymagane przy terapii oksazafosforynami) oraz przeprowadzać badania moczu pod kątem obecności krwi lub białka przez cały okres leczenia. Terapia produkt leczniczy Uromitexan® powinna trwać tak długo jak leczenie oksazafosforyną i dalej do czasu, gdy stężenie metabolitów oksazafosforyny w moczu zmniejszy się do wartości nietoksycznych. Jeżeli lekarz nie zaleci inaczej, produkt leczniczy Uromitexan® podaje się dorosłym dożylnie w dawce stanowiącej 20% dawki oksazafosforyny w godzinie zero (w momencie</p>	

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania (w analizowanym wskazaniu)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				podawania oksazafosforyny), a następnie po 4 i 8 godzinach.	
<p>Metylprednizolon Grupa farmakoterapeutyczna: leki hormonalne do stosowania wewnętrznego – kortykosteroidy do stosowania wewnętrznego, Kod ATC: H 02 AB 04 [16]</p>	<p>2 października 1996 r. Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Europe MA EEIG</p>	<p>Metylprednizolon jest steroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym. Charakteryzuje się silniejszym działaniem przeciwzapalnym niż prednizolon oraz powoduje zatrzymanie sodu i wody w organizmie w mniejszym stopniu niż prednizolon. Glikokortykosteroidy przenikają przez błony komórkowe i tworzą kompleksy z odpowiednimi receptorami cytoplazmatycznymi. Kompleksy te następnie wnikają do jądra komórkowego i wiążą się z DNA, stymulując transkrypcję mRNA, a następnie syntezę białek enzymów, które są prawdopodobnie odpowiedzialne za lokalne zmniejszenie ilości komórek zapalnych, zmniejszenie światła naczyń krwionośnych, stabilizację błon lizosomalnych, zahamowanie fagocytozy i zmniejszenie produkcji</p>	<p>Metylprednizolon jest wskazany w ramach leczenia paliatywnego białaczek i chłoniaków u dorosłych oraz ostrej białaczki u dzieci. Pozostałe wskazania obejmują choroby reumatyczne, układowe choroby tkanki łącznej, choroby dermatologiczne, choroby alergiczne, choroby oczu, choroby układu oddechowego, choroby krwi obrzęki, choroby przewodu pokarmowego, choroby układu nerwowego, przeszczepienia narządów i zaburzenia endokrynologiczne.</p>	<p>Wielkość dawki metylprednizolonu powinna być ustalana indywidualnie w zależności od rodzaju schorzenia oraz osobniczej reakcji chorego. Dawka początkowa może wynosić od 4 mg do 48 mg metylprednizolonu na dobę, w zależności od jednostki chorobowej. Leczenie dużymi dawkami stosuje się w przypadku: stwardnienia rozlanego (200 mg/dobę), obrzęku mózgu (200- 1000 mg/dobę) oraz przeszczepu narządów (do 7 mg/kg mc./dobę). W przypadku braku poprawy stanu klinicznego należy przerwać leczenie metylprednizolonem i zastosować inne leczenie. W przypadku konieczności przerwania długoterminowego leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki. W przypadku uzyskania poprawy stanu klinicznego należy ustalić dawkę podtrzymującą poprzez</p>	<p>Bezpłatnie/Ryczałt</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania (w analizowanym wskazaniu)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		prostaglandyn oraz ich pochodnych.		stopniowe zmniejszanie dawki początkowej w odpowiednich odstępach czasu, aż do uzyskania najmniejszej dawki zapewniającej utrzymanie uzyskanego korzystnego efektu klinicznego.	
<p>Mitoksantron Grupa farmakoterapeutyczna: antracykliny i substancje pokrewne Kod ATC: L 01 DB 07 [17]</p>	<p>8 października 2012 r. Podmiot Odpowiedzialny: EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG</p>	<p>Mitoksantron ma właściwości cytostatyczne i immunosupresyjne. Wiążąc się z jądrowym DNA, zaburza procesy transkrypcji i translacji. Mitoksantron działa zarówno na proliferujące, jak i nieproliferujące komórki ludzkie w hodowlach, co wskazuje że nie działa specyficznie na cykl komórkowy.</p>	<p>Mitoksantron jest wskazany w ramach leczenia chłoniaka nieziarniczego (typu non-Hodgkin). Pozostałe wskazania obejmują leczenie raka piersi z przerzutami, ostrej białaczki nielimfocytowej u dorosłych oraz wtórnej postępującej lub nawracająco-ustępującej postaci stwardnienia rozsianego.</p>	<p>Zalecana początkowa dawka mitoksantronu stosowanego w monoterapii wynosi 14 mg/m² p.c., podawana w pojedynczej dawce dożylniej. Tę dawkę można powtórzyć 21 dni po pierwszym podaniu, jeśli liczba leukocytów i płytek krwi osiągnie wystarczający poziom. Mniejszą dawkę początkową (12 mg/m² p.c. lub mniejszą) zaleca się u chorych z niewystarczającą rezerwą szpikową.</p> <p>Modyfikację dawkowania oraz czas podawania kolejnych dawek należy uzależnić od klinicznej oceny stopnia i czasu trwania mielosupresji.</p>	<p>Bezpłatny</p>
<p>Prednizon Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy Kod ATC: H 02 AB 07 [8]</p>	<p>28 sierpnia 1990 r. Podmiot odpowiedzialny: Pabianickie</p>	<p>Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Znaczenie kliniczne ma</p>	<p>Prednizon jest wskazany w ramach leczenia paliatywnego (łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym) w</p>	<p>Prednizon należy przyjmować w trakcie posiłku Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi</p>	<p>Bezpłatnie/Ryczałt</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania (w analizowanym wskazaniu)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.	powstający w wątrobie metabolit – prednizolon, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym. Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje także fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje zmniejszenie rozszerzalności i przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie przylegania leukocytów do śródbłonna naczyń włosowatych, co prowadzi m.in. do zahamowania migracji leukocytów. Nasila syntezę lipomoduliny, inhibitora fosfolipazy A2 uwalniającej kwas arachidonowy z błony fosfolipidowej, z jednoczesnym hamowaniem jego syntezy.	białaczce i chłoniakach u dorosłych oraz ostrej białaczce u dzieci. Pozostałe wskazania obejmują choroby układu endokrynnego, choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, oporne na inne metody leczenia, kolagenozy, choroby skóry i błon śluzowych, choroby przewodu pokarmowego, choroby układu krwiotwórczego choroby neurologiczne, choroby oka, choroby układu oddechowego i choroby reumatyczne.	na leczenie. Przeciętnie stosowana dawka u dorosłych wynosi 5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maksymalnie do 250 mg na dobę. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego wskazane jest stopniowe zmniejszanie dawki do najmniejszej dawki skutecznej. Także przed planowanym odstawieniem leku dawkę należy zmniejszać stopniowo. Prednizon podawany w dawce do 40 mg na dobę przez okres krótszy niż 7 dni można odstawić bez ryzyka zahamowania osi przysadka – nadnercza. W celu zmniejszenia ryzyka zahamowania osi podwzgórze - przysadka - nadnercza zaleca się podawanie leku raz na dobę, w godzinach rannych, ponieważ rano jest największe wydzielanie endogennych kortykosteroidów.	
Rytuksymab Grupa farmakoterapeutyczna:	2 czerwca 1998 r.	Rytuksymab wiąże się swoicie z przezbłonowym	Rytuksymab stosuje się u dorosłych chorych w	Produkt MabThera® powinien być podawany pod ścisłym	Bezpłatnie

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania (w analizowanym wskazaniu)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne Kod ATC: L 01 XC 02 [15]	Podmiot odpowiedzialny: Roche Registration Limited	antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B, prowadząc do lizy komórek B.	monoterapii w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii. Pozostałe wskazania obejmują: chłoniaki nieziarnicze grudkowe w I linii leczenia, chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B w skojarzeniu ze schematem CHOP, w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, reumatoidalnego zapalenia stawów oraz ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń.	nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym stałe dostępne jest sprzęt i leki niezbędne do prowadzenia resuscytacji. W przypadku chorych na chłoniaki nieziarnicze, którzy nie otrzymują rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą glikokortykosteroid, należy rozważyć podanie premedykacji z glikokortykosteroidem. Zalecana dawka w monoterapii w leczeniu indukcyjnym dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze typu grudkowego w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii wynosi 375 mg/m ² p.c., podawana w postaci infuzji dożylniej raz w tygodniu, przez 4 tygodnie.	
Winkrystyna Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwnowotworowe, alkaloidy <i>Vinca</i> i analogi Kod ATC: L 01 CA 02 [21]	28 kwietnia 1999 r. Podmiot odpowiedzialny : Gedeon Richter Plc.	Winkrystyna to alkaloid pochodzenia roślinnego. Jest cytostatykiem hamującym tworzenie się w komórce wrzeciona kariokinetycznego, co	Winkrystyna stosowana jest w monoterapii lub jako jeden ze składników skojarzonego leczenia cytostatycznego we wszystkich histopatologicznych podtypach i stadiach klinicznych	Winkrystyna powinna być podawana wyłącznie dożylnie (podczas podawania leku należy zachować szczególną ostrożność w celu uniknięcia	Bezpłatnie

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania (w analizowanym wskazaniu)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>proceeds to zatrzymania mitozy w stadium metafazy. Winkrystyna wiąże się z wewnątrzkomórkowym białkiem – tubuliną i hamuje powstawanie mikrotubuli biorących udział w procesie mitozy. W komórkach nowotworowych hamuje wybiórczo mechanizmy naprawy DNA oraz syntezę RNA (hamuje polimerazę RNA zależną od DNA).</p>	<p>chłoniaka nieziarniczego. Pozostałe wskazania obejmują: ostrą białaczkę limfoblastyczną, chorobę Hodgkina (ziarnicę złośliwą), mięśniakomięsaka prążkowanego, mięsaki kości i tkanek miękkich, mięsaka Ewinga, nerwiaka niedojrzałego (neuroblastoma), guza Wilmsa, raka sutka, raka drobnokomórkowego płuc i większość guzów litych u dorosłych w chemioterapii skojarzonej.</p>	<p>podania leku poza żyłę). Podawanie dooponowe i dokanałowe może prowadzić do zgonu. Zalecana dawka wynosi od 1,0 do 1,4 mg (maksymalnie 2 mg) na m² pc. w pojedynczej dawce raz w tygodniu. Całkowita dawka winkrystyny użyta w trakcie jednego kursu leczenia nie powinna przekraczać 10 do 12 mg/m² pc. Powyższe dawkowanie stosuje się również w większości rodzajów skojarzonego leczenia cytostatykami. Dawkę indywidualną należy ustalić bardzo dokładnie ze względu na możliwość przedawkowania.</p>	

6. Przegląd systematyczny

6.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊗ Medline (przez Pubmed),
- ⊗ Embase (przez Ovid),
- ⊗ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych: *National Institutes of Health*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków²² (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (URPLW MiPB).

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

²² Informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

6.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■, ■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 6.3.2 i 6.4.2.

6.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

6.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (piksantron). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL). W bazach Medline oraz The Cochrane Library zastosowane deskryptory to: odpowiednio *All fields* i *All text*, czyli nieograniczające zakresu wyszukiwania. Z kolei w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: *ab* (ang. *abstract* – streszczenie), *ti* (ang. *title* – tytuł), *ot* (ang. *original title* – oryginalny tytuł), *kw* (ang. *key word* – słowo kluczowe), *pt* (ang. *publication type* – rodzaj publikacji) i *tn* (ang. *trade name* – nazwa handlowa). Zastosowanie tych deskryptorów umożliwiło doprecyzowanie zakresu wyszukiwania. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i *EmTree-Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy substancji czynnej interwencji badanej (piksantron) oraz nazwy handlowej (Pixuvri®), w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 10.3.

6.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne²³ z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [41]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 13.

Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B (3. lub 4. linia leczenia).	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy uprzednio nieleczeni, chorzy leczeni w 2. lub co najmniej 5. linii.
Interwencja	Piksantron w dawce 50 mg/m ² (substancji czynnej) lub 85 mg/m ² (roztworu dimaleinianu piksantronu), w dniach 1., 8. i 15. każdego 28-dniowego cyklu (podawany zgodnie z zaleceniem przedstawionymi w ChPL Pixuvri®).	Inna niż obok wymieniona.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne.

6.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 152 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

²³ Przeglądy spełniające kryteria Cook [23]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 4 publikacje.

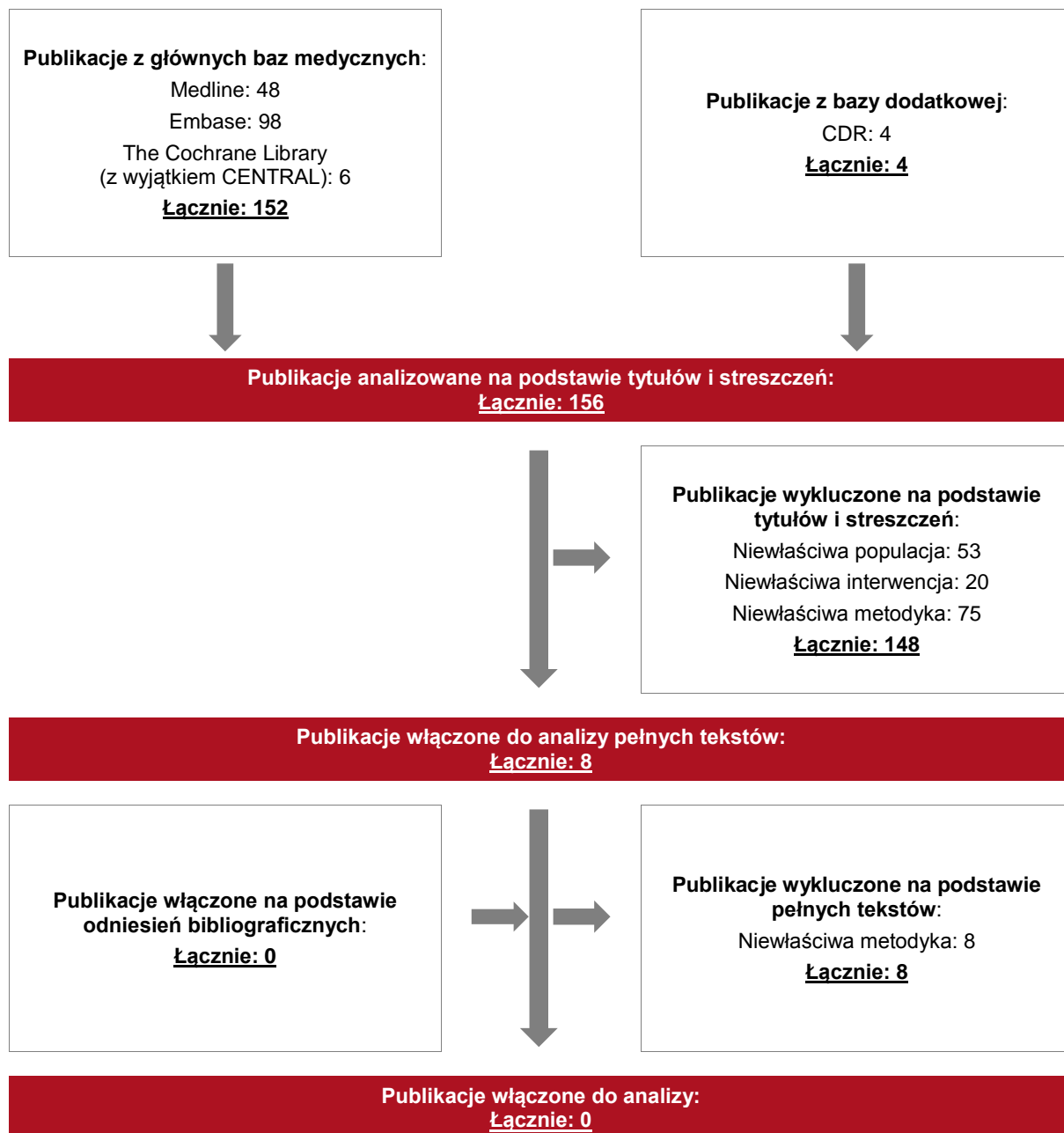
W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 6.3.2. (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA²⁴ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.5.

²⁴ ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I



6.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

6.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 6.4.2.). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 6.3.1.

Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej (piksantron) oraz nazwę handlową (Pixuvri®) interwencji badanej.

W rejestrze badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla piksanstronu podawanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami oraz badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z pozostałymi komparatorami, dla których nie odnaleziono badań do porównań bezpośrednich. Ponadto, w ramach niniejszej analizy przeszukiwano bazy w taki sposób, aby odnaleźć również badania jednoramienne dla ocenianej interwencji.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 10.3.

6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Poniższe kryteria zostały podzielone na dwie części, pierwsza dotycząca przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatorów) natomiast druga dotycząca przeszukania baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

W celu identyfikacji publikacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa, z uwagi na założony cel wyszukiwania nie definiowano kryteriów włączenia/wykluczenia dla komparatora. Poszukiwano bowiem publikacji dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania leku Pixuvri®, a komparator na tym etapie analizy nie stanowił przedmiotu oceny. Kryteria zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 14.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka niezmierniczego z komórek B (3. lub 4. linia leczenia).	Chorzy w 3. lub 4. linii stanowiący <90% populacji ogółem (ocena skuteczności). Komentarz: kryterium tego nie zastosowano do oceny profilu bezpieczeństwa w celu jego szerszej oceny.
Interwencja	Piksantron w dawce 50 mg/m ² (substancji czynnej) lub 85 mg/m ² (roztworu dimaleinianu piksantronu), w dniach 1., 8. i 15. każdego 28-dniowego cyklu (podawany zgodnie z zaleceniem przedstawionymi w ChPL Pixuvri®).	Inna niż obok wymieniona.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory	<p>Chemioterapia – następujące substancje czynne podawane w monoterapii lub w politerapii (dawkowanie zgodne z ChPL) +/- rytuksymab:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ bendamustyna; ⊗ cisplatyna; ⊗ cyklofosfamid; ⊗ cytarabina; ⊗ deksametazon; ⊗ doksorubicyna; ⊗ epirubicyna; ⊗ etopozyd; ⊗ gemcytabina; ⊗ ifosfamid; ⊗ karboplatyna; ⊗ melfalan; ⊗ mesna; ⊗ metylprednizolon; ⊗ mitoksantron; ⊗ prednizon; ⊗ winkrystyna. 	Niezgodne z założonymi.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj. m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas przeżycia całkowitego (OS, ang. <i>overall survival</i>); ⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>); ⊗ odpowiedź na leczenie; ⊗ profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa analizowanej interwencji) ²⁵ .	
	Abstrakty konferencyjne stanowiące uzupełnienie wyników badań włączonych do analizy (opublikowane później niż data publikacji głównej).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.	

²⁵ Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy dodatkowe – uzupełniająca ocena bezpieczeństwa		
Populacja	Jak w bazach głównych	
Interwencja	Jak w bazach głównych	
Komparator	n/d	
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa	Punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

6.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 160 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 3 publikacje;
- ⊗ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 269 publikacji;
- ⊗ stronę internetową URPLW MiPB, na której odnaleziono 0 publikacji;
- ⊗ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 7 publikacji.

Włączono 1 randomizowane badanie kontrolne (RCT, ang. *randomized control trial*) – badanie *PIX301* (publikacja pełnotekstowa *Pettengell 2012* [75]), porównujące piksantron (PIX) względem chemioterapii w postaci różnych leków podawanych w monoterapii (CHEM), u chorych na wielokrotnie nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka nieziarnicznego z komórek B. Do badania włączano chorych w różnych liniach leczenia, dlatego do analizy włączono również abstrakt konferencyjny *Pettengell 2013a* [76], w którym opublikowano najnowsze wyniki w podgrupie chorych leczonych w 3. lub 4. linii leczenia.

Ponadto, do badania *PIX301* włączono również dane zawarte w rekomendacji NICE z 2014 roku [69] i w raporcie EMA z 2012 roku [24], w których uwzględniono dodatkowe nieopublikowane dotychczas dane otrzymane od autora, dotyczące podgrupy chorych leczonych w 3. lub w 4. linii (analiza skuteczności) oraz dane zawarte w raporcie EMA z 2012 roku dla populacji ITT²⁶ (analiza profilu bezpieczeństwa).

Dodatkowo do analizy włączono 1 prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne badanie *Borchmann 2003* [74], analizujące stosowanie PIX w grupie chorych na wielokrotnie nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka niezziarniczego. Ponieważ do badania włączano chorych w różnych liniach leczenia, przedstawione zostaną wyłącznie dane dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa.

Nie odnaleziono badań klinicznych dla piksantronu, na podstawie których możliwa byłaby jego ocena względem chemioterapii stosowanej w schematach. Niemniej należy zauważyć, że w badaniu *PIX301* chorzy w grupie kontrolnej otrzymywali różne leki podawane w monoterapii (w tym leki uznane za komparator), zatem, zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, spełnione zostało kryterium porównania z co najmniej jedną technologią opcjonalną.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań obserwacyjnych (zarówno z grupą kontrolną, jak i jednoramiennych), na podstawie których możliwe byłoby przeprowadzenie praktycznej oceny piksantronu w populacji docelowej.

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa do analizy ostatecznie włączono 3 publikacje:

- ⊗ raport wydany przez EMA w 2012 roku [24];
- ⊗ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Pixuvri®* [19];
- ⊗ dane ze strony *ADRReports* [25];

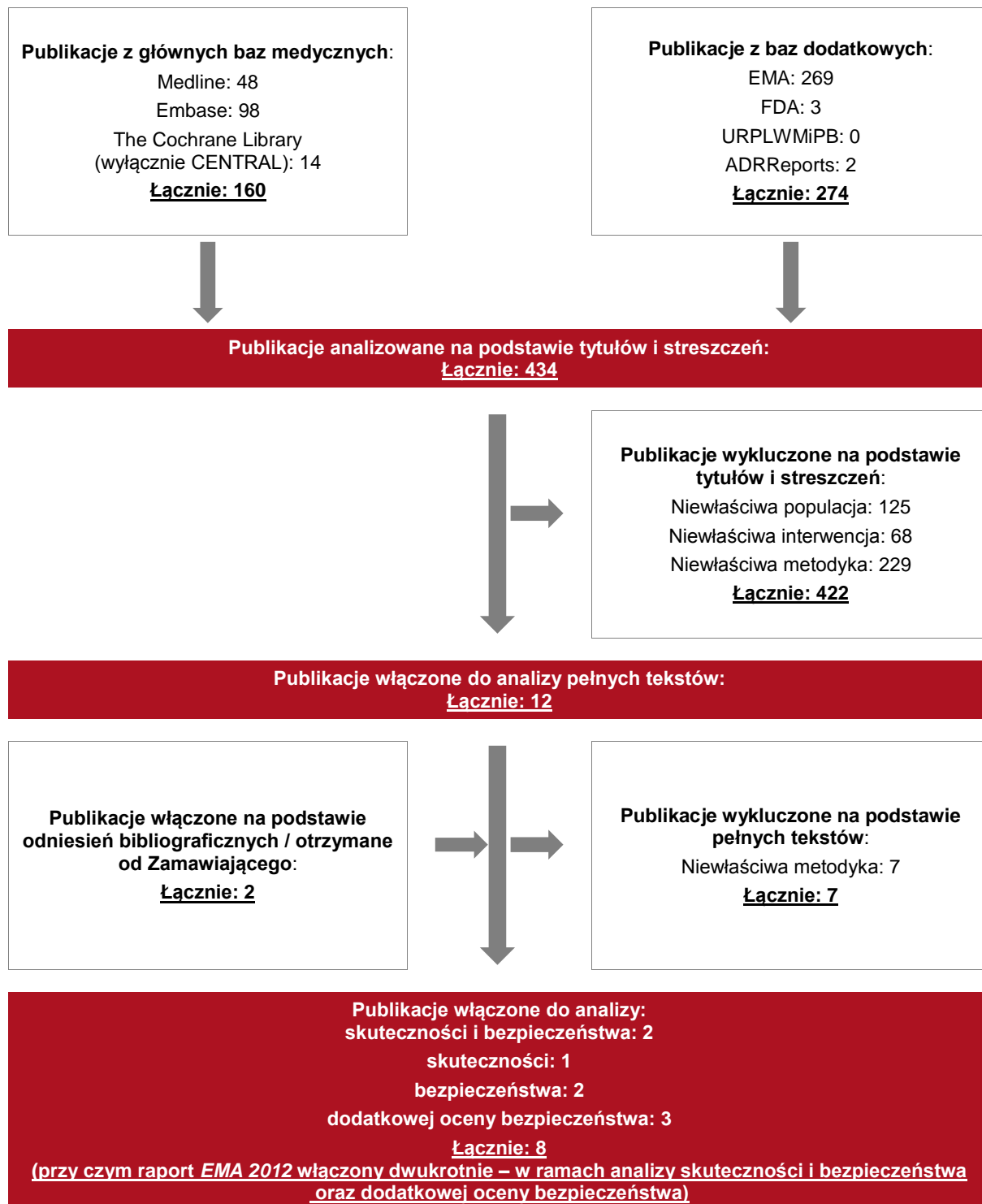
W trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych nie odnaleziono żadnych zakończonych (nieopublikowanych), trwających lub planowanych badań klinicznych dla PIX podawanego zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w ChPL w populacji docelowej.

²⁶ ITT, ang. *intent-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.5.

Rysunek 2.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II



6.5. Ocena jakości badań

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [29]. Badania jednoramienne oceniono w skali NICE [39]. W załączniku 10.6. przedstawiono wzory skali (Tabela 37., Tabela 38.).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [27] (wzór skali w załączniku 10.6., Tabela 39).

6.6. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2010. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. uzyskanie odpowiedzi na leczenie) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) w analizie przedstawiono wyniki dla hazardu względnego (**HR**, ang. *hazard ratio*)²⁷ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* –

²⁷ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczenie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 15.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR ²⁸	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

²⁸ ang. relative risk – ryzyko względne

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku, pozytywnych punktów końcowych, tj. potwierdzona odpowiedź całkowita, gdy wartość parametru OR wynosi więcej niż 1, a przedział ufności nie zawiera 1 wskazuje to na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego: częstość występowania potwierdzonej odpowiedzi całkowitej (w czasie 18 miesięcy), wartość parametru OR wyniosła 8,75 (95% CI: 1,87; 40,93). Oznacza to, że szansa wystąpienia tej odpowiedzi w grupie leczonej piksantronem, jest 8,75 razy większa w porównaniu do grupy poddanej chemioterapii podawanej w monoterapii. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wyniosła 0,18 (95% CI: 0,05; 0,31), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 18% wyższe w grupie PIX niż w grupie CHEM. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności można stwierdzić, iż różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wyniosła 6 (95% CI: 4; 20), co oznacza, że podanie 6 chorym PIX zamiast standardowej chemioterapii wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego przypadku potwierdzonej odpowiedzi całkowitej w czasie 18 miesięcy.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie neutropenii), gdy wartość parametru OR wynosiła powyżej 1 i przedział ufności nie zawierał 1 wskazywało to na przewagę grupy kontrolnej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania działania niepożądanego – neutropenii ogółem w czasie około 21 miesięcy, parametr OR wyniósł 3,27 (95% CI: 1,55; 6,89), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej piksantronem jest o 3,27 razy większa niż w grupie leczonej chemioterapią. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,26 (95% CI: 0,11; 0,42), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 26% wyższe w grupie leczonej PIX niż w grupie leczonej CHEM. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNH dla tego punktu końcowego wyniosła 3 (95% CI: 2; 9). Oznacza to, że poddanie 3 chorych terapii piksantronem zamiast standardowej chemioterapii wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego przypadku neutropenii w czasie około 21 miesięcy.

Natomiast w przypadku gdy wartość parametru OR wynosiła poniżej 1 i przedział ufności nie zawierał 1 wskazywało to na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania biegunki ogółem w czasie około 21 miesięcy, parametr OR wyniósł 0,21 (95% CI: 0,06; 0,79), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej piksantronem stanowi 21% tej szansy w grupie leczonej standardową chemioterapią. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,13 (95% CI: -0,24; -0,03), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 13% niższe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 8 (95% CI: 5; 34), co oznacza, że należy poddać 8 chorych leczeniu piksantronem, zamiast standardową chemioterapią, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku biegunki w czasie około 21 miesięcy.

Dla zmiennych ciągłych ocenianych w badaniu podawano parametr HR (jeżeli był on wskazany w badaniu). Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. czas przeżycia wolnego od progresji choroby), wartość parametru HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Przykładowo, dla punktu końcowego czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ocenianego centralnie u chorych w 3. lub 4. linii leczenia), wartość parametru HR wyniosła 0,44 (95% CI: 0,27; 0,71). Oznacza to, że podanie chorym piksantronu, istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko progresji choroby lub zgonu (w zależności od tego co wystąpi jako pierwsze) o 56%, w porównaniu z zastosowaniem chemioterapii.

6.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

Nie odnaleziono żadnego opublikowanego przeglądu systematycznego spełniającego kryteria włączenia i wykluczenia badań podane w rozdziale 6.3.2.

6.8. Włączone badania pierwotne

6.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono 1 randomizowane, otwarte badanie III fazy (badanie *PIX301, EXTEND*) porównujące piksantron względem chemioterapii (różne rodzaje chemioterapeutyków podawanych w monoterapii). Główne wyniki do tego badania dla wszystkich włączonych chorych zostały opublikowane w 2012 roku (publikacja *Pettengell 2012* [75]). W celu przedstawienia wyników dla populacji najbardziej odpowiadającej populacji badanej, włączono również materiały konferencyjne (abstrakt *Pettengell 2013a*) [76] zawierające dodatkowe wyniki w podziale na podgrupy chorych leczonych w 3. lub w 4. linii, a także dane zawarte w rekomendacji NICE z 2014 roku [69] i w raporcie EMA z 2012 roku [24], w których uwzględniono dodatkowe, nieopublikowane dotychczas dane dla tej podgrupy chorych. Dane do opisu metodyki badania przedstawiono na podstawie publikacji *Pettengell 2012*, abstraktu *Pettengell 2013a* oraz raportu *EMA 2012*.

Ponadto, w ramach uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa piksantronu, do analizy włączono prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne badanie II fazy *Borchmann 2003* [74].

W badaniu *PIX301* podejście do testowanej hipotezy badawczej miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badanie *PIX301* zostało zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Zaklasyfikowanie badania *Borchmann 2003* wg tej klasyfikacji z uwagi na jego metodykę nie było możliwe. Wiarygodność publikacji badania *PIX301* oceniono za pomocą skali Jadad na 3 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów (brak zaślepienia chorych). Jakość danych w badaniu jednoramiennym określono w skali NICE, której wynik wyniósł 6 na 8 możliwych do uzyskania punktów (brak informacji czy chorzy włączani byli kolejno do badania oraz brak wyników w podziale na podgrupy chorych).

Oba badania były wieloośrodkowe. Badanie *PIX301* prowadzono w 66 ośrodkach na całym świecie, natomiast badanie *Borchmann 2003* w 8 ośrodkach we Francji i w Niemczech.

W przedstawionych badaniach populację stanowili dorośli chorzy na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie agresywnego chłoniaka niezziarniczego. W badaniu *Borchmann 2003* chłoniak u większości chorych został rozpoznany jako DLBCL (72,7%) oraz MCL (21,2%). Do badania *PIX301* pierwotnie (populacja ITT) włączono chorych, u których agresywną postać chłoniaka B-komórkowego stwierdzono na podstawie lokalnej oceny badaczy w danym ośrodku. Ostatecznie w badaniu uczestniczyli głównie chorzy z agresywną postacią chłoniaka B-komórkowego – 90% chorych, w tym DLBCL – około 74%, transformowany chłoniak indolentny – około 14%, chłoniak grudkowy 3. stopnia – około 2%. U pozostałych 10% chorych zdiagnozowano pierwotnego anaplastycznego chłoniaka z dużych komórek typu null (ang. *null type anaplastic large-cell lymphoma*) – około 3% lub obwodowego chłoniaka z komórek T (około 7%). W związku z powyższym, dane dotyczące skuteczności w tym badaniu zostały ocenione przez badaczy również dla populacji mITT²⁹ (wszyscy zrandomizowani chorzy, u których potwierdzono agresywną postać chłoniaka B-komórkowego podczas powtórnej oceny lokalnej badaczy w ośrodku) oraz dla populacji HITT³⁰ (wszyscy zrandomizowani chorzy, u których potwierdzono agresywną postać chłoniaka B-komórkowego przez niezależną ocenę centralną).

W badaniach uczestniczyli chorzy w różnych liniach leczenia o różnym stopniu zaawansowania choroby, ze stanem sprawności określanym za pomocą wyniku w skali ECOG wynoszącym 0, 1 lub 2. Chorzy leczeni PIX w 3. lub 4. linii stanowili 66,7% w badaniu *Borchmann 2003*. W badaniu *PIX301* stanowili oni 80,0% (populacja ITT), 78,6% (populacja mITT) oraz 75% chorych (populacja HITT).

U wszystkich chorych włączonych do obu badań konieczne było uprzednie leczenie co najmniej jednym schematem terapeutycznym zawierającym antracykliny. Ponadto, w badaniu *PIX301* 55-60% chorych stosowało rytuksymab w ramach poprzedniej linii leczenia. W ocenianym badaniu jednoramiennym nie podano informacji o wcześniejszym stosowaniu RTX u chorych. Mediana liczby uprzednich terapii w badaniu *PIX301* wyniosła 3, natomiast w badaniu *Borchmann 2003* – 2 uprzednie terapie. [REDACTED]

²⁹ mITT, ang. *modified intent-to-treat* – zmodyfikowana populacja ITT

³⁰ HITT, ang. *histologically intent-to-treat* – populacja ITT o potwierdzonej histologii

Należy zauważyć, że w momencie rozpoczęcia badania *PIX301* (2004 rok), podawanie rytuksymabu nie było standardowym postępowaniem terapeutycznym, dlatego też w badaniu uczestniczył mniejszy odsetek chorych otrzymujących uprzednio ten lek (55-60%). Niemniej jednak, na podstawie opinii autorów badania, opartej na porównywalnych wynikach całkowitego odsetka odpowiedzi na leczenie (45% – chorzy stosujący uprzednio RTX, 42% – chorzy niestosujący uprzednio RTX – populacja HITT³¹), uznano, iż stosowanie rytuksymabu w ramach poprzednich linii leczenia, prawdopodobnie nie ma wpływu na skuteczność leczenia piksantronem. Dlatego też przyjęto, iż chorzy w badaniu *PIX301* stanowią populację najbardziej odpowiadającą populacji polskiej.

Interwencję ocenianą w analizowanych badaniach stanowił dimaleinian piksantronu podawany w postaci wlewu dożylnego, w dawce 85 mg/m² (ekwiwalent 50 mg/m² PIX) w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu przez maksymalnie 6 cykli. W badaniu *PIX301* grupa kontrolna otrzymywała chemioterapię w postaci 6 różnych chemioterapeutyków podawanych w monoterapii (wyniki analizowano łącznie). Mediana liczby cykli leczenia wynosiła 4 (zakres: 2; 6) w grupie PIX oraz 3 (zakres: 2; 6) w grupie CHEM – badanie *PIX301* oraz 2 (zakres: 1; 6) dla PIX – badanie *Borchmann 2003*.

Czas obserwacji w badaniu *Borchmann 2003* wynosił około 14 miesięcy (mediana czasu leczenia – 2 miesiące + 12 miesięcy *follow-up*), a liczebność populacji wynosiła 33 chorych. W badaniu *PIX301* czas obserwacji również oszacowany na podstawie mediany czasu trwania leczenia oraz okresu *follow-up* wynosił około 21,8 mies. (3,8 mies. + 18 mies.) w grupie PIX oraz około 20,6 mies. (2,6 mies. + 18 mies.) w grupie CHEM. Planowana liczba chorych w badaniu wynosiła po 160 chorych w grupie. Jednakże z uwagi na wolny proces rekrutacji chorych, podjęto decyzję o zamknięciu procesu rekrutacji w momencie uzyskania 100 chorych, u których histologia nowotworu została potwierdzona przez niezależną komisję centralną. Ostatecznie w badaniu tym uczestniczyło po 70 chorych w grupie. Do oceny profilu bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę

badanego leku (68 chorych w grupie PIX oraz 67 chorych w grupie CHEM). Do populacji mITT włączono 64 chorych w grupie PIX oraz 62 chorych w grupie CHEM, natomiast liczebność populacji HITT na podstawie najnowszej publikacji do badania, przedstawiającej charakterystykę tej grupy chorych (*Pettengell 2013a*) wynosiła odpowiednio 50 i 47 chorych.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w załączniku (rozdział 10.4.).

Tabela 16.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Czas obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (PIX)	Komparator (CHEM)
PIX301 [^]	RCT (III fazy), otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe; IIA; <i>superiority</i>	Jadad: 3/5	<p>Czas trwania leczenia + czas obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ PIX: około 21,8 mies. (mediana 3,8 mies. + 18 mies.); ⊗ CHEM: około 20,6 mies. (mediana 2,6 mies. + 18 mies.). 	Dorośli chorzy na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie agresywnego chłoniaka nieziarniczego [^]	<p>Populacja ITT: Grupa badana: N=70 Grupa kontrolna: N=70</p> <p>Populacja do oceny profilu bezpieczeństwa: Grupa badana: N=68 Grupa kontrolna: N=67</p> <p>Populacja mITT**: Grupa badana: N=64 Grupa kontrolna: N=62</p> <p>Populacja HITT**: Grupa badana: N=50 Grupa kontrolna: N=47</p>	Dimaleinian piksantronu i.v. w dawce 85 mg/m ² (ekwiwalent 50 mg/m ² PIX) w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu przez maksymalnie 6 cykli.	<p>Różne rodzaje chemioterapeutyków podawanych w monoterapii podawanych max. do 6 cykli (wyniki podane łącznie):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ oksalipiatyna (i.v.) w dawce 100 mg/m² w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu – 30 (44,8%) chorych; ⊗ ifosfamid (i.v.) w dawce 3 000 mg/m² w 1. i 2. dniu każdego 4-tygodniowego cyklu – 12 (17,9%) chorych; ⊗ winorelbina (i.v.) w dawce 30 mg/m² w 1., 8. 15. i 22. dniu każdego 4-tygodniowego cyklu – 11 (16,4%) chorych; ⊗ etopozyd (podawany doustnie) w dawce 100 mg/m² w 1., 2. 3. 4. i 5. dniu każdego 4-tygodniowego cyklu – 5 (7,5%) chorych; ⊗ etopozyd (i.v.) w dawce 50 mg/m² codziennie przez 21 dni każdego 4-tygodniowego cyklu – 4 (6,0%) chorych; ⊗ mitoksantron (i.v.) w dawce 14 mg/m² w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu – 4 (6,0%) chorych; ⊗ gemcytabina (i.v.) w dawce 1 250 mg/m² w 1., 8. i 15. dniu każdego 4-tygodniowego cyklu – 1 (1,5%) chory.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Czas obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (PIX)	Komparator (CHEM)
<i>Borchmann 2003</i>	Prospektywne (II fazy), eksperymentalne, jednoramienne Niemożliwe jest zakwalifikowanie tego badania wg klasyfikacji AOTMiT	Skala NICE: 6/8	Czas trwania leczenia + czas obserwacji: Okolo 14 mies. (mediana 2 mies. + 12 mies.).	Dorośli chorzy na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie agresywnego chłoniaka nieziarniczego.	N=33	Dimaleinian piksantronu i.v., w dawce 85 mg/m ² (ekwiwalent 50 mg/m ² PIX) w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu przez maksymalnie 6 cykli.	n/d

[^]charakterystykę badania przedstawiono w oparciu o informacje zawarte publikacji głównej (*Pettengell 2012*), które uzupełniono o informacje zawarte w raporcie EMA 2012 oraz publikacji *Pettengell 2013a*

^{^^}do badania włączano chorych w różnych liniach leczenia, na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności dla chorych w 3. lub 4. linii leczenia oraz dla bezpieczeństwa dla wszystkich włączonych chorych którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (brak wyników dotyczących oceny bezpieczeństwa w podziale na linie leczenia)

*populacja mITT – wszyscy zrandomizowani chorzy, u których potwierdzono agresywną postać chłoniaka B-komórkowego podczas powtórnej oceny lokalnej badaczy w ośrodku

**do populacji HITT nie włączono 36 chorych z populacji ITT: 25 chorych z potwierdzoną agresywną postacią chłoniaka nieziarniczego, 3 chorych z indolentną postacią chłoniaka, 6 chorych, dla których brakowało wystarczających informacji na temat histologii nowotworu oraz 2 chorych, dla których nie posiadano raportu od patologa

6.8.2. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.

W badaniu *PIX301* (porównanie bezpośrednio PIX vs CHEM) uwzględniono wszystkie analizowane punkty końcowe dotyczące skuteczności leczenia dla podgrupy chorych w 3. lub 4. linii leczenia oraz wszystkie punkty końcowe dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa dla chorych ogółem (brak wyników w podziale na linie leczenia):

- ⊗ czas przeżycia całkowitego – abstrakt konferencyjny *Pettengell 2013a*, rekomendacja *NICE 2014*;
- ⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby – abstrakt konferencyjny *Pettengell 2013a*, rekomendacja *NICE 2014*;
- ⊗ odpowiedź na leczenie:
 - ⊗ całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. *overall response rate*) – abstrakt konferencyjny *Pettengell 2013a*, rekomendacja *NICE 2014*;
 - ⊗ potwierdzona lub niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie (CR/CRu, ang. *complete response / unconfirmed complete response*) – abstrakt konferencyjny *Pettengell 2013a*, rekomendacja *NICE 2014*;
 - ⊗ potwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie – abstrakt konferencyjny *Pettengell 2013a*;
- ⊗ profil bezpieczeństwa – publikacja *Pettengell 2012*, raport *EMA 2012*:
 - ⊗ częstość występowania zgonów związanych z leczeniem;
 - ⊗ częstość występowania działań niepożądanych;
 - ⊗ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
 - ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Ponadto, z badania *Borchmann 2003* przedstawiono wszystkie punkty końcowe dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa:

- ⊗ częstość występowania zgonów związanych z leczeniem;
- ⊗ częstość występowania niehematologicznych działań niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania niehematologicznych zdarzeń niepożądanych o prawdopodobnym związku ze stosowanym leczeniem;
- ⊗ częstość występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych.

W obu badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie (CR/CRu – badanie *PIX301* oraz ORR – badanie *Borchmann 2003*) analizowana w populacji ITT w momencie zakończenia leczenia. Pozostałe punkty końcowe były drugorzędowe.

Metodę analizy statystycznej w badaniu *PIX301* dobrano w taki sposób, aby zapewnić wykrycie spodziewanej różnicy w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego (CR/CRu) w populacji ITT (przy 80-procentowej mocy testu) na poziomie istotności 15% w grupie PIX oraz 5% w grupie CHEM, przy liczebności grup po 160 chorych w każdej. Pomimo, iż w wyniku wolno przebiegającego procesu rekrutacji chorych, do badania ostatecznie włączono po 70 chorych w grupie, sposób podejścia statystycznego do analizy nie został zmieniony. Jednakże, liczebność na poziomie 70 chorych w grupie, według autorów badania może zapewnić 40-procentową moc testu. Natomiast, w celu zapewnienia 81-procentowej mocy testu, przy analizowanej liczebności grup, proporcja odsetka chorych, którzy uzyskali CR/CRu musiałaby wynosić 22% w grupie PIX oraz 5% w grupie CHEM.

Niemniej jednak, biorąc pod uwagę niższą liczebność podgrup analizowanych w ramach populacji docelowej, należy mieć na uwadze, iż sposób podejścia statystycznego w badaniu mógł wpłynąć na nieuzyskanie istotności statystycznej wyników (ocena parametru HR dla czasu przeżycia całkowitego (OS)).

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla chorych w grupie PIX oraz CHEM, wyłącznie w 3. lub 4. linii leczenia dla:

- ⊗ populacji ITT (56 vs 56 chorych);
- ⊗ populacji mITT (50 vs 49 chorych);
- ⊗ populacji HITT (39 vs 39 chorych).

Dodatkowo, należy zwrócić uwagę, iż badanie *PIX301* zostało zaprojektowane w 2004 roku, a kryteria oceny punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie (pierwszorzędowy punkt końcowy), uwzględniające CRu jako odpowiedź na leczenie, zostały przyjęte na podstawie wytycznych z 1999 roku (wytyczne międzynarodowej grupy roboczej, ang. *International Working Group*). Natomiast, od 2007 roku (według międzynarodowej grupy roboczej), standardem oceny odpowiedzi na leczenie jest ocena na podstawie badania PET, przy wykluczeniu innych metod oceny oraz CRu jako odpowiedzi na leczenie.

Stopnie nasilenia (ang. *severity*) zdarzeń niepożądanych ocenianych w niniejszej analizie zdefiniowano wg powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE, ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

Siłę interwencji określano przyjmując arbitralnie założenie, iż wartość NNT poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienie danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT podaje się dla określonego okresu czasu.

W poniższej tabeli przedstawiono definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej analizowanych punktów końcowych (Tabela 17).

W sytuacji, kiedy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu lub nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających jego wykorzystanie w analizie, oznaczano go jako nieoceniany i przedstawiono w załączniku 10.4. wraz z wyjaśnieniem.

Tabela 17.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań PIX301 (publikacja Pettengell 2012, raport EMA 2012, abstrakt Pettengell 2013a oraz rekomendacja NICE 2014) oraz Borchmann 2003

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena skuteczności				
Czas przeżycia całkowitego (OS)	PIX301	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny lub do momentu zakończenia badania. W przypadku braku danych na temat przeżycia/zgonu chorego raportowano czas ostatniego kontaktu z chorym. Oceniany w czasie 21,8 miesięcy (grupa PIX) oraz 20,6 miesięcy (grupa CHEM).	Im dłuższy czas przeżycia całkowitego, tym skuteczniejsze leczenie.	OS jest uznany za punkt istotny klinicznie, ze względu na fakt, iż umożliwia on obiektywną i niepodważalną ocenę skuteczności leczenia [42]. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)	PIX301	Czas od randomizacji do progresji/nawrotu choroby lub do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub do momentu zakończenia badania. Chorego otrzymującego dodatkowe leczenie klasyfikowano jako chorego progresującego w momencie rozpoczęcia dodatkowego leczenia. Oceniany w czasie 21,8 miesięcy (grupa PIX) oraz 20,6 miesięcy (grupa CHEM).	Im dłuższy czas do wystąpienia progresji choroby, tym skuteczniejsze było leczenie.	Ze względu na fakt, iż PFS uwzględnia zgon chorego z jakiegokolwiek przyczyny może on wpływać na istotny klinicznie punkt końcowy. W badaniach RCT u chorych na nowotwory, PFS może być stosowany jako surogat dla OS o ograniczonej istotności klinicznej [51]. Według FDA poprawa PFS oznacza bezpośrednie lub pośrednie korzyści kliniczne w zależności od mocy wyniku [26]. Nie odnaleziono informacji jaką zmiana jest uznawana

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
					za istotną klinicznie, wartość ta najprawdopodobniej zależna jest od wielu czynników.
Odpowiedź na leczenie	Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR)	PIX301	<p>Nie podano definicji potwierdzonej lub niepotwierdzonej całkowitej odpowiedzi na leczenie.</p> <p>ORR definiowano jako uzyskanie CR, CRu lub odpowiedzi częściowej przez chorego.</p> <p>Oceniany w czasie 21,8 miesięcy (grupa PIX) oraz 20,6 miesięcy (grupa CHEM).</p>	<p>Odpowiedź na leczenie są zdarzeniami korzystnymi w analizowanej populacji chorych (wzrost jej częstości jest wprost proporcjonalny do skuteczności leczenia).</p>	<p>Odnaleziono dane sugerujące, iż ORR nie jest najbardziej istotnym klinicznie punktem końcowym w analizowanym problemie zdrowotnym oraz iż całkowita odpowiedź na leczenie ma wpływ na istotny klinicznie punkt końcowy, jakim jest OS [36].</p>
	Potwierdzona lub niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie (CR/CRu)				<p>Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.</p>
Profil bezpieczeństwa					
Profil bezpieczeństwa		<p>Według Cochrane Handbook [28] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE wersja 3.0; nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach: 1. – łagodny; 2. – umiarkowany; 3. – ciężki; 4. – zagrażający życiu; 5. – śmiertelny.</p>		<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [22]</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	PIX301	<p>W badaniu oceniano częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych raportowanych w czasie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>), definiowanych jako zdarzenia, które wystąpiły w trakcie leczenia (od momentu podania 1. dawki leku) lub w czasie 30 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku.</p> <p>Oceniano częstość występowania zgonów związanych z leczeniem oraz działań i zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Raportowano ciężkie zdarzenia niepożądane od momentu rozpoczęcia leczenia do 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku.</p> <p>W czasie trwania okresu obserwacji (18 miesięcy po zakończeniu leczenia) raportowano jedynie nowe przypadki działań niepożądanych u chorych.</p> <p>Funkcje serca monitorowano za pomocą wielobramkowej angiografii radioizotopowej (MUGA, ang. <i>multigated radionuclide angiography</i>) oraz przy użyciu echokardiogramu.</p>		
	Borchmann 2003	<p>Analizowany u wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.</p> <p>Oceniano częstość występowania zgonów związanych z leczeniem, działań niepożądanych, zdarzeń niepożądanych o prawdopodobnym związku ze stosowanym leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych.</p> <p>W czasie trwania badania oceniano próbki krwi pod względem analizy wyników testów laboratoryjnych wskaźników funkcjonowania nerek oraz wątroby (w 4-tygodniowych odstępach czasu) oraz morfologię krwi (raz na tydzień).</p> <p>Funkcje serca monitorowano za pomocą MUGA oraz przy użyciu elektrokardiogramu w co drugim cyklu.</p>		

6.8.3. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania piksantronu względem standardowej chemioterapii oceniono według zaleceń GRADE [27].

Jakość opublikowanych danych uznano:

- ⊕ w przypadku badania *PIX301* jako średnią z powodu metodyki badania (brak zaślepienia, przyjęta metoda analizy statystyczna [szczegóły opisano w rozdziałach 7. oraz 1.], niewielka liczebność grup w populacji docelowej [podgrupy chorych w 3. lub 4. linii leczenia w populacji ITT] oraz analiza wyników dla populacji mITT lub HITT);
 - ⊗ punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa pochodzące z rekomendacji *NICE 2014* lub z raportu wydanego przez EMA w 2012 roku, nie zostały uznane za mniej wiarygodne, ponieważ dokumenty te pochodzą od uznanych organizacji i zawierały dane otrzymane bezpośrednio od autorów badania;
- ⊕ w przypadku badania *Borchmann 2003* jako bardzo niską z powodu metodyki badania (badanie jednoramienne).

Waga punktów końcowych tj. czas przeżycia całkowitego oraz wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa została określona jako krytyczna (są one klinicznie istotne i najważniejsze w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa).

Wysoką wagę przyznano natomiast pozostałym punktom końcowym, tj. czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz odpowiedź na leczenie.

6.9. Ocena skuteczności piksantronu względem chemioterapii

Skuteczność stosowania piksantronu podawanego w monoterapii oceniano w badaniu *PIX301* (randomizowane badanie wieloośrodkowe) w porównaniu z aktywnie leczoną grupą kontrolną chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem niezziarnicznym, uprzednio leczonych za pomocą co najmniej 2 linii terapeutycznych. Do badania w drodze randomizacji włączono 140 chorych, którym podawano piksantron lub inny wybrany przez badacza chemioterapeutyk stosowany w monoterapii. Cechy demograficzne oraz parametry wyjściowe choroby były rozłożone równomiernie w grupach (brak istotnych statystycznie różnic). Średni wiek chorych w badaniu wyniósł 59 lat, 61% stanowili mężczyźni, a 64% osoby rasy kaukaskiej. Na początku badania 76% chorych było w stadium III/IV choroby wg klasyfikacji Ann Arbor, u 74% chorych na początku badania międzynarodowy indeks prognostyczny (ang. International Prognostic Index, IPI) wynosił ≥ 2 i 60% osób otrzymało wcześniej ≥ 3 inne rodzaje chemioterapii. Do badania nie zostali włączeni chorzy z chłoniakiem z komórek płaszczka. Do badania *PIX301* włączano chorych, którzy odpowiedzieli na wcześniej stosowane leczenie antracykliną (CR/CRu lub PR). Odpowiedź guza oceniał niezależny centralny zespół, zgodnie z międzynarodowymi ustaleniami, w celu standaryzacji kryteriów odpowiedzi na leczenie u chorych z NHL. U chorych leczonych piksantronem wykazano istotnie większy odsetek CR/CRu i większy ORR w porównaniu z grupą kontrolną (wyniki podane w poniższej tabeli) [19].

Tabela 18.
Podsumowanie odpowiedzi wg oceny przeprowadzonej przez niezależną komisję (populacja ITT)

Punkt końcowy	Koniec leczenia			Koniec badania		
	PIX (N=70)	CHEM (N=70)	p-wartość*	PIX (N=70)	CHEM (N=70)	p-wartość*
CR/CRu, n (%)	14 (20,0)	4 (5,7)	0,021	17 (24,3)	5 (7,1)	0,009
CR, n (%)	8 (11,4)	0 (0,0)		11 (15,7)	0 (0,0)	
CRu, n (%)	6 (8,6)	4 (5,7)		6 (8,6)	5 (7,1)	
ORR (CR, CRu i PR), n (%)	26 (37,1)	10 (14,3)	0,003	28 (40,0)	10 (14,3)	0,001

*w celu porównania odsetków w grupach PIX i CHEM zastosowano dokładny test Fishera

W grupie chorych leczonych piksantronem doszło do 40% poprawy czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z grupą CHEM, ze średnią PFS o 2 miesiące dłuższą (HR wynoszącym 0,60; p-wartość=0,005).

Średni czas przeżycia całkowitego chorych leczonych piksantronem był o 2,6 miesiąca dłuższy (10,2 miesiąca vs 7,6 miesiąca) w porównaniu z chorymi leczonymi porównywanymi chemioterapeutykami (HR=0,79, p-wartość=0,25).

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące wyłącznie grupy chorych odpowiadającej wnioskowanej populacji tj. chorych w 3. lub 4. linii leczenia.

Na podstawie badania *PIX301 – EXTEND* (abstrakt konferencyjny *Pettengell 2013a*, rekomendacja *NICE 2014*) przedstawiono następujące punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności (chorzy w 3. lub 4. linii leczenia):

- ⊗ czas przeżycia całkowitego;
- ⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby;
- ⊗ odpowiedź na leczenie:
 - ⊗ ORR – całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (odpowiedź całkowita i odpowiedź częściowa);
 - ⊗ CR/CRu – potwierdzona lub niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie;
 - ⊗ CR – potwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie.

W publikacji głównej do badania – *Pettengell 2012*, nie zaprezentowano wyników dla chorych leczonych w 3. lub 4. linii leczenia.

W abstrakcie konferencyjnym *Pettengell 2013a* oraz rekomendacji *NICE 2014*, wyniki przedstawiono dla podgrup populacji mITT (histologia agresywnego chłoniaka B-komórkowego potwierdzona na podstawie powtórnej lokalnej oceny badaczy) oraz populacji HITT (histologia agresywnego chłoniaka B-komórkowego potwierdzona na podstawie niezależnej oceny centralnej).

Analizę przeprowadzono w odniesieniu do okresu obserwacji, którego mediana czasu trwania wyniosła około 21,8 mies. dla PIX oraz około 20,6 mies. dla CHEM.

W abstrakcie *Pettengell 2013a* wyniki podano dla chorych poddanych wcześniej 2/3 liniom leczenia, co oznaczało że są to chorzy leczeni w ramach 3. lub 4. linii terapeutycznej.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.9.1. Czas przeżycia całkowitego

W badaniu *PIX301* mediana OS była dłuższa o kilka miesięcy u chorych otrzymujących piksantron względem grupy CHEM, 13,9 mies. vs 7,8 mies. (chorzy ogółem z populacji mITT), 11,9 mies. vs 7,0 mies. (chorzy ogółem z populacji HITT), tym niemniej nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupą PIX a grupą CHEM w czasie analizowanego okresu obserwacji (21,8 miesiąca PIX; 20,6 miesiąca CHEM), w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego u chorych na agresywnego chłoniaka B-komórkowego leczonych w ramach 3. lub 4. linii leczenia w obu ocenianych populacjach (populacja mITT oraz populacja HITT). Otrzymane wyniki dla wszystkich chorych włączonych do badania (N=140 chorych), wskazują na dłuższy OS o 2,6 miesiąca w grupie PIX względem grupy CHEM (10,2 miesiąca vs 7,6 miesiąca; HR=0,79, p-wartość=0,25). Niewykazanie istotności statystycznej otrzymanych wyników mogło być konsekwencją niskiej liczebności podgrup w stosunku do założonej wielkości grup w badaniu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Czas przeżycia całkowitego

Badanie (publikacja)	Czas obserwacji [mies.]	Podgrupa chorych	PIX		CHEM		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas przeżycia całkowitego – populacja mITT								
<i>PIX301</i> (rekomendacja NICE 2014)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	3. lub 4. linia	13,9 (b/d)	50	7,8 (b/d)	49	0,76 (0,47; 1,24)	NIE p=0,275
Czas przeżycia całkowitego – populacja HITT								
<i>PIX301</i> (abstrakt Pettengell 2013a, rekomendacja NICE 2014)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	3. lub 4. linia	11,9 (b/d)	39	7,0 (b/d)	39	0,67 (0,40; 1,12)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna								

6.9.2. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Na podstawie badania *PIX301* stwierdzono, iż stosowanie PIX w ramach 3. lub 4. linii leczenia w porównaniu z CHEM wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w przypadku populacji mITT jak i populacji HITT. Mediana w grupie PIX była ponad dwukrotnie dłuższa niż w grupie CHEM.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Badanie (publikacja)	Czas obserwacji [mies.]	Podgrupa chorych	PIX		CHEM		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – populacja mITT								
<i>PIX301</i> (rekomendacja NICE 2014)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	3. lub 4. linia	5,8 (b/d)	50	2,8 (b/d)	49	b/d	TAK p=0,002
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – populacja HITT								
<i>PIX301</i> (abstrakt Pettengell 2013a, rekomendacja NICE 2014)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	3. lub 4. linia	5,7 (b/d)	39	2,8 (b/d)	39	0,44 (0,27; 0,71)	TAK
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – wysoka								

6.9.3. Odpowiedź na leczenie

W badaniu *PIX301* oceniając odpowiedź na podawane leczenie w czasie około 21-miesięcznego okresu obserwacji w populacji mITT, całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wynosił 48,0% w grupie PIX oraz 12,2% w grupie CHEM. W populacji HITT ORR stanowił odpowiednio 43,6% oraz 12,8%. Różnice między grupami były znamienne statystycznie w obu analizowanych populacjach. Uzyskane wartości parametru NNT (3 oraz 4) świadczą o dużej sile interwencji badanej.

Ponadto, wykazano, iż stosowanie PIX wiąże się z istotnym statystycznie częstszym (około 25% chorych) uzyskaniem potwierdzonej lub niepotwierdzonej odpowiedzi całkowitej względem chorych otrzymujących chemioterapię w monoterapii (około 5% chorych). Również potwierdzoną odpowiedź całkowitą u chorych na agresywnego chłoniaka B-komórkowego (stwierdzonego w ramach niezależnej oceny centralnej) raportowano istotnie statystycznie

częściej w grupie PIX (17,9%) względem grupy CHEM (0,0%). Uzyskane wartości parametru NNT (5 oraz 6) świadczą o dużej sile interwencji badanej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21.
Odpowiedź na leczenie (ORR, CR/CRu, CR)

Badanie (publikacja)	Czas obserwacji [mies.]	Podgrupa chorych	PIX		CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
ORR											
<i>PIX301</i> (rekomendacja <i>NICE 2014</i>)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	3. lub 4. linia	Populacja mITT	24 (48,0)	50	6 (12,2)	49	6,62 (2,39; 18,32)	0,36 (0,19; 0,52)	3 (2; 6)	TAK
<i>PIX301</i> (abstrakt <i>Pettengell 2013a</i> , rekomendacja <i>NICE 2014</i>)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6		Populacja HITT	17 (43,6)	39	5 (12,8)	39	5,25 (1,69; 16,30)	0,31 (0,12; 0,50)	4 (2; 9)	TAK
CR/CRu											
<i>PIX301</i> (rekomendacja <i>NICE 2014</i>)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	3. lub 4. linia	Populacja mITT	14 (28,0)	50	2 (4,1)	49	9,14 (1,95; 42,79)	0,24 (0,10; 0,38)	5 (3; 10)	TAK
<i>PIX301</i> (abstrakt <i>Pettengell 2013a</i> , rekomendacja <i>NICE 2014</i>)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6		Populacja HITT	9 (23,1)	39	2 (5,1)	39	5,55 (1,11; 27,66)	0,18 (0,03; 0,33)	6 (4; 34)	TAK
CR											
<i>PIX301</i> (abstrakt <i>Pettengell 2013a</i>)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	3. lub 4. linia	Populacja HITT	7 (17,9)	39	0 (0,0)	39	8,75 (1,87; 40,93)	0,18 (0,05; 0,31)	6 (4; 20)	TAK
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – wysoka											

6.10. Ocena bezpieczeństwa piksantronu względem chemioterapii

Według Cochrane Handbook [28] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

W przypadku oceny bezpieczeństwa analizowano wyniki badań niezależnie od linii leczenia – brak danych w podziale na linie leczenia. Zatem do zaprezentowanych w tym rozdziale wyników należy podejść z większą ostrożnością – chorzy leczeni w dalszych liniach, z uwagi na bardziej zaawansowany stan kliniczny oraz większą ekspozycję na leczenie mogą cechować się większą podatnością na występowanie zdarzeń/działań niepożądanych.

Ocena bezpieczeństwa PIX względem CHEM w populacji dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B została wykonana na podstawie wyników z badania randomizowanego III fazy *PIX301*. Wykorzystano dane przedstawione w publikacji głównej *Pettengell 2012*, które uzupełniono o dodatkowe dane odnalezione w raporcie *EMA 2012*. Dane dla bezpieczeństwa przedstawione w abstrakcie konferencyjnym *Pettengell 2013a* oraz w rekomendacji *NICE 2014* nie zawierały dodatkowych wyników.

Analizę przeprowadzono w odniesieniu do czasu obserwacji, który dla PIX wynosił około 21,8 mies., a dla CHEM około 20,6 mies., względem następujących kategorii punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania zgonów związanych z leczeniem;
- ⊗ częstość występowania zgonów wynikłych ze zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Jako ważny aspekt uznano fakt, iż w przeciwieństwie do zarejestrowanych antracyklin (doksorubicyna i inne) oraz antracenedionów (mitoksantron), piksantron jest jedynie słabym inhibitorem topoizomerazy II. Ponadto w przeciwieństwie do antracyklin i antracenedionów,

piksantron bezpośrednio alkiluje DNA tworząc trwałe związki addycyjne z DNA i prowadząc do przerwania podwójnej nici. Ponadto z powodu wbudowania heteroatomu azotu do pierścienia i braku grup ketonowych, piksantron ma mniejszy potencjał wytwarzania reaktywnych form tlenu wiążących żelazo i tworzenia metabolitów alkoholu, które uważa się za odpowiedzialne za działania kardi toksyczne antracyklin. Z uwagi na swą unikalną budowę, w modelach zwierzęcych piksantron wywierał minimalny wpływ kardi toksyczny w porównaniu z doksorubicyną i mitoksantronem.

Należy również zwrócić uwagę, iż w chorzy w grupie PIX charakteryzowali się gorszym wyjściowym stanem zdrowia (5 chorych w grupie PIX włączono do badania z historią niewydolności serca lub kardiomiopatii, natomiast w grupie CHEM nie włączono żadnego takiego chorego).

Wyniki przedstawiono w podrozdziałach zamieszczonych poniżej.

6.10.1. Zgony związane z leczeniem

Analiza wyników badania *PIX301* nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania zgonów w analizowanym czasie obserwacji.

W czasie 30 dni od podania ostatniej dawki leku odnotowano jedynie 1 zgon, który nastąpił w grupie PIX, a związany był z wystąpieniem szoku septycznego w 8. dniu badania.

W czasie od 30. dnia od podania ostatniej dawki leku do zakończenia całkowitego czasu obserwacji odnotowano 2 zgony w grupie PIX związane z nagłą zastoinową niewydolnością serca i zespołem mielodysplastycznym oraz 1 zgon w grupie CHEM związany z niewydolnością nerek.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 22.
Częstość występowania zgonów związanych ze stosowanym leczeniem

Badanie (publikacja)	Czas obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	PIX		CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zgony związane z leczeniem									
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	W czasie 30 dni od podania ostatniej dawki leku	1 (1,5)	68	0 (0,0)	67	7,28 (0,14; 366,99)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
		W czasie ponad 30 dni od podania ostatniej dawki leku	2 (2,9)	68	1 (1,5)	67	2,00 (0,18; 22,60)	0,01 (-0,04; 0,06)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna									

6.10.2. Zgony wynikłe ze zdarzeń niepożądanych raportowanych w czasie leczenia

W badaniu *PIX301* oceniano również częstość występowania zgonów wynikłych ze zdarzeń niepożądanych raportowanych w czasie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*). Zgony te stwierdzono u 14 chorych zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej. W analizie poszczególnych grup zaburzeń układów i narządów, znamiennej statystycznie różnicę między grupami (mniejszy odsetek zgonów u chorych z grupy PIX) wykazano jedynie w odniesieniu do częstości zgonów w wyniku progresji nowotworu – 1,5% vs 11,9%.

W odniesieniu do pozostałych wyników nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PIX i CHEM.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 23.
Częstość występowania zgonów wynikłych ze zdarzeń niepożądanych raportowanych w czasie leczenia

Badanie (publikacja)	Czas obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	PIX		CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zgony wynikłe ze zdarzeń niepożądanych										
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	14 (20,6)	68	14 (20,9)	67	0,98 (0,43; 2,26)	-0,003 (-0,14; 0,13)	n/d	NIE
Zgony wynikłe z zakażeń i zarażeń pasożytniczych										
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	2 (2,9)	68	2 (3,0)	67	0,98 (0,13; 7,20)	-0,0004 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Posocznica	1 (1,5)	68	1 (1,5)	67	0,99 (0,06; 16,08)	-0,0002 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Szok septyczny	1 (1,5)	68	0 (0,0)	67	7,28 (0,14; 366,99)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Zapalenie płuc	1 (1,5)	68	1 (1,5)	67	0,99 (0,06; 16,08)	-0,0002 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Zgony wynikłe z nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów)										
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	3 (4,4)	68	8 (11,9)	67	0,34 (0,09; 1,34)	-0,08 (-0,17; 0,02)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Progresja nowotworu	1 (1,5)	68	8 (11,9)	67	0,11 (0,01; 0,91)	-0,10 (-0,19; -0,02)	10 (6; 50)	TAK
PIX301 (raport EMA 2012)		Przerzuty do jamy brzusznej	1 (1,5)	68	0 (0,0)	67	7,28 (0,14; 366,99)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		NHL	1 (1,5)	68	0 (0,0)	67	7,28 (0,14; 366,99)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
Zgony wynikłe z zaburzeń serca										
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	4 (5,9)	68	1 (1,5)	67	4,13 (0,45; 37,91)	0,04 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Czas obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	PIX		CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
PIX301 (raport EMA 2012)		Niewydolność serca	2 (2,9)	68	1 (1,5)	67	2,00 (0,18; 22,60)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Zatrzymanie akcji serca	1 (1,5)	68	0 (0,0)	67	7,28 (0,14; 366,99)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Zastoinowa niewydolność serca	1 (1,5)	68	0 (0,0)	67	7,28 (0,14; 366,99)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
Zgony wynikłe z zaburzeń naczyniowych										
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	2 (2,9)	68	0 (0,0)	67	7,39 (0,46; 119,40)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Zapaść naczyniowa	1 (1,5)	68	0 (0,0)	67	7,28 (0,14; 366,99)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Niedociśnienie tętnicze	1 (1,5)	68	0 (0,0)	67	7,28 (0,14; 366,99)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
Zgony wynikłe z zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	5 (7,4)	68	2 (3,0)	67	2,58 (0,48; 13,78)	0,04 (-0,03; 0,12)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Niewydolność oddechowa	2 (2,9)	68	1 (1,5)	67	2,00 (0,18; 22,60)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Obturacyjna choroba dróg oddechowych (ang. <i>obstructive airways disorder</i>)	1 (1,5)	68	1 (1,5)	67	0,99 (0,06; 16,08)	-0,0002 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Zespół ostrej niewydolności oddechowej	1 (1,5)	68	0 (0,0)	67	7,28 (0,14; 366,99)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Płyn w jamie opłucnej	0 (0,0)	68	1 (1,5)	67	0,13 (0,003; 6,72)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Czas obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	PIX		CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
PIX301 (raport EMA 2012)		Zakrzepica płucna	1 (1,5)	68	0 (0,0)	67	7,28 (0,14; 366,99)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
Zgony wynikłe z zaburzeń nerek i dróg moczowych										
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	0 (0,0)	68	2 (3,0)	67	0,13 (0,01; 2,12)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Niewydolność nerek	0 (0,0)	68	2 (3,0)	67	0,13 (0,01; 2,12)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
Zgony wynikłe z zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania										
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	1 (1,5)	68	0 (0,0)	67	7,28 (0,14; 366,99)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Niewydolność wielonarządowa	1 (1,5)	68	0 (0,0)	67	7,28 (0,14; 366,99)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna										

6.10.3. Działania niepożądane

W badaniu *PIX301* oceniano częstości występowania działań niepożądanych raportowanych w czasie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events related to study drug*). Działania niepożądane ogółem raportowano u 80,9% chorych w grupie PIX oraz u 56,7% chorych w grupie CHEM.

Znamienną statystycznie przewagę na korzyść CHEM odnotowano w odniesieniu do następujących zaburzeń:

- ⊗ działania niepożądane ogółem (80,9% vs 56,7%);
- ⊗ zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem (67,6% vs 35,8%);
- ⊗ leukopenia (25,0% vs 10,4%);
- ⊗ neutropenia (48,5% vs 22,4%);
- ⊗ zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem (23,5% vs 10,4%);
- ⊗ przebarwienia skóry (10,3% vs 0,0%);
- ⊗ zapalenie błon śluzowych (11,8% vs 1,5%);
- ⊗ zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem (23,5% vs 10,4%);
- ⊗ obniżenie LVEF (19,1% vs 4,5%).

W odniesieniu do częstości występowania pozostałych raportowanych zaburzeń, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PIX i CHEM.

W odniesieniu do zaburzeń krwi i układu chłonnego (w tym leukopenii i neutropenii) należy zauważyć, że w ramach badania *PIX301* u chorych leczonych PIX, badanie krwi przeprowadzono w dniach 1., 8. i 15., natomiast u 52% chorych leczonych CHEM badanie krwi przeprowadzono jedynie w dniu 1., co mogło prowadzić do niedostatecznego raportowania hematologicznych działań niepożądanych u chorych leczonych w grupie kontrolnej (w szczególności działań ustępujących w krótkim okresie czasu).

Wyniki w grupie badanej względem grupy kontrolnej w odniesieniu do oceny czynności serca (obniżenie LVEF) mogą być związane z wyjściowym gorszym stanem zdrowia chorych w tej grupie (5 chorych w grupie PIX włączono do badania z historią niewydolności serca lub kardiomiopatii, natomiast w grupie CHEM nie włączono żadnego takiego chorego).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 24.
Częstość występowania działań niepożądanych (TEAE)*

Badanie (publikacja)	Czas obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	PIX		CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Działania niepożądane										
<i>PIX301 (Pettengell 2012)</i>	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	55 (80,9)	68	38 (56,7)	67	3,23 (1,49; 7,00)	0,24 (0,09; 0,39)	4 (2; 11)	TAK
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>PIX301 (raport EMA 2012)</i>	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	9 (13,2)	68	7 (10,4)	67	1,31 (0,46; 3,74)	0,03 (-0,08; 0,14)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
<i>PIX301 (raport EMA 2012)</i>	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	b/d	68	1 (1,5)	67	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d	n/d
Zaburzenia krwi i układu chłonnego**										
<i>PIX301 (raport EMA 2012)</i>	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	46 (67,6)	68	24 (35,8)	67	3,75 (1,84; 7,64)	0,32 (0,16; 0,48)	3 (2; 6)	TAK
<i>PIX301 (raport EMA 2012)</i>		Niedokrwistość	13 (19,1)	68	13 (19,4)	67	0,98 (0,42; 2,31)	-0,003 (-0,14; 0,13)	n/d	NIE
<i>PIX301 (raport EMA 2012)</i>		Gorączka neutropeniczna	6 (8,8)	68	2 (3,0)	67	3,15 (0,61; 16,18)	0,06 (-0,02; 0,14)	n/d	NIE
<i>PIX301 (raport EMA 2012)</i>		Leukopenia	17 (25,0)	68	7 (10,4)	67	2,86 (1,10; 7,43)	0,15 (0,02; 0,27)	6 (3; 50)	TAK
<i>PIX301 (raport EMA 2012)</i>		Limfopenia	3 (4,4)	68	b/d	67	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d	n/d

Badanie (publikacja)	Czas obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	PIX		CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
PIX301 (raport EMA 2012)		Neutropenia	33 (48,5)	68	15 (22,4)	67	3,27 (1,55; 6,89)	0,26 (0,11; 0,42)	3 (2; 9)	TAK
PIX301 (raport EMA 2012)		Trombocytopenia	12 (17,6)	68	10 (14,9)	67	1,22 (0,49; 3,05)	0,03 (-0,10; 0,15)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Inne zaburzenia	3 (4,4)	68	1 (1,5)	67	3,05 (0,31; 30,05)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego										
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	1 (1,5)	68	1 (1,5)	67	0,99 (0,06; 16,08)	-0,0002 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**										
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	7 (10,3)	68	5 (7,5)	67	1,42 (0,43; 4,73)	0,03 (-0,07; 0,12)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Anoreksja	5 (7,4)	68	2 (3,0)	67	2,58 (0,48; 13,78)	0,04 (-0,03; 0,12)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne										
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	2 (2,9)	68	1 (1,5)	67	2,00 (0,18; 22,60)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	3 (4,4)	68	8 (11,9)	67	0,34 (0,09; 1,34)	-0,08 (-0,17; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia w obrębie oka										
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	1 (1,5)	68	1 (1,5)	67	0,99 (0,06; 16,08)	-0,0002 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Czas obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	PIX		CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia ucha i błędnika										
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	1 (1,5)	68	b/d	67	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d	n/d
Zaburzenia serca										
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem [^]	6 (8,8)	68	1 (1,5)	67	6,39 (0,75; 54,57)	0,07 (-0,0001; 0,15)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Tachykardia	2 (2,9)	68	b/d	67	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d	n/d
PIX301 (raport EMA 2012)		Zastoinowa niewydolność serca	2 (2,9)	68	b/d	67	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d	n/d
PIX301 (raport EMA 2012)		Dysfunkcja lewej komory serca	2 (2,9)	68	b/d	67	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d	n/d
PIX301 (raport EMA 2012)		Blok odnogi pęczka Hisa	1 (1,5)	68	b/d	67	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d	n/d
PIX301 (raport EMA 2012)		Kardiomiopatia rozstrzeniowa	1 (1,5)	68	b/d	67	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d	n/d
PIX301 (raport EMA 2012)		Inne zaburzenia	b/d	68	1 (1,5)	67	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d	n/d
Zaburzenia naczyniowe										
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	1 (1,5)	68	3 (4,5)	67	0,32 (0,03; 3,14)	-0,03 (-0,09; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**										

Badanie (publikacja)	Czas obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	PIX		CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	6 (8,8)	68	1 (1,5)	67	6,39 (0,75; 54,57)	0,07 (-0,0001; 0,15)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Kaszel	1 (1,5)	68	b/d	67	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d	n/d
PIX301 (raport EMA 2012)		Duszność	4 (5,9)	68	b/d	67	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d	n/d
Zaburzenia żołądka i jelit										
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	14 (20,6)	68	17 (25,4)	67	0,76 (0,34; 1,71)	-0,05 (-0,19; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	1 (1,5)	68	b/d	67	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d	n/d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	16 (23,5)	68	7 (10,4)	67	2,64 (1,01; 6,91)	0,13 (0,01; 0,26)	7 (3; 100)	TAK
PIX301 (raport EMA 2012)		Przebarwienia skóry	7 (10,3)	68	0 (0,0)	67	7,99 (1,75; 36,39)	0,10 (0,03; 0,18)	10 (5; 33)	TAK
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	1 (1,5)	68	2 (3,0)	67	0,49 (0,04; 5,48)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	5 (7,4)	68	2 (3,0)	67	2,58 (0,48; 13,78)	0,04 (-0,03; 0,12)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**										

Badanie (publikacja)	Czas obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	PIX		CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	21 (30,9)	68	18 (26,9)	67	1,22 (0,58; 2,56)	0,04 (-0,11; 0,19)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Astenia (ogólne osłabienie)	8 (11,8)	68	7 (10,4)	67	1,14 (0,39; 3,35)	0,01 (-0,09; 0,12)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Zmęczenie	5 (7,4)	68	6 (9,0)	67	0,81 (0,23; 2,78)	-0,02 (-0,11; 0,08)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Zapalenie błon śluzowych	8 (11,8)	68	1 (1,5)	67	8,80 (1,07; 72,44)	0,10 (0,02; 0,18)	10 (5; 50)	TAK
PIX301 (raport EMA 2012)		Dreszcze	b/d	68	2 (3,0)	67	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d	n/d
PIX301 (raport EMA 2012)		Gorączka	5 (7,4)	68	5 (7,5)	67	0,98 (0,27; 3,57)	-0,001 (-0,09; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	16 (23,5)	68	7 (10,4)	67	2,64 (1,01; 6,91)	0,13 (0,01; 0,26)	7 (3; 100)	TAK
PIX301 (raport EMA 2012)		Obniżenie LVEF	13 (19,1)	68	3 (4,5)	67	5,04 (1,37; 18,62)	0,15 (0,04; 0,25)	6 (4; 25)	TAK
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	b/d	68	2 (3,0)	67	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d	n/d
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna										

**tabela opracowana na podstawie wyników przedstawionych w tabeli 23. znajdującej się w raporcie EMA 2012, pominięto kategorie zdarzeń gdzie w obu ramionach pozostawiono pustą komórkę, sytuację taką uznano za brak danych w obu badanych grupach

**w raporcie EMA 2012 podano informację, iż przedstawiono jedynie najczęściej występujące działania niepożądane z danej grupy

^w tekście raportu *EMA 2012* wskazano również, iż ogółem w grupie PIX odnotowano 9 (13,2% chorych) kardiologicznych działań niepożądanych, wszystkie dotyczyły bezobjawowego LVEF; ponadto, łącznie ze zdarzeniami przypuszczalnie i prawdopodobnie związanymi z leczeniem PIX odnotowano 14 zdarzeń kardiologicznych, które wystąpiły u 13 (19,1%) chorych, w tym 2 możliwe przypadki zastoinowej niewydolności serca. Kardiologiczne działanie niepożądane wystąpiło również u 1 (1,5%) chorego leczonego CHEM, było to LVEF. Niemniej jednak w tabeli 23. (raport *EMA 2012*), podano, iż obniżenie LVEF raportowano u 13 (19,1%) w grupie PIX oraz u 3 (4,5%) chorych w grupie CHEM. Nie odnaleziono przyczyny rozbieżności wyników

6.10.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Spośród zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu *PIX301*, osobne wyniki przedstawiono dla ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w czasie leczenia (ang. *serious adverse events related*), które wystąpiły u 51,5% chorych w grupie badanej oraz u 44,8% chorych w grupie kontrolnej. W odniesieniu do większości raportowanych zaburzeń, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PIX i CHEM.

Znamienną statystycznie przewagę na korzyść PIX odnotowano w odniesieniu do następujących zaburzeń:

- ⊗ progresja nowotworu (1,5% vs 13,4%).
- ⊗ trombocytopenia (1,5% vs 9,0%).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 25.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (TEAE)

Badanie (publikacja)	Czas obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	PIX		CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
<i>PIX301 (Pettengell 2012)</i>	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	35 (51,5)	68	30 (44,8)	67	1,31 (0,66; 2,57)	0,07 (-0,10; 0,24)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>PIX301 (raport EMA 2012)</i>	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	14 (20,6)	68	11 (16,4)	67	1,32 (0,55; 3,16)	0,04 (-0,09; 0,17)	n/d	NIE
<i>PIX301 (Pettengell 2012)</i>		Zapalenie płuc	5 (7,4)	68	4 (6,0)	67	1,25 (0,32; 4,87)	0,01 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE
<i>PIX301 (raport EMA 2012)</i>		Szok septyczny	2 (2,9)	68	0 (0,0)	67	7,39 (0,46; 119,40)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
<i>PIX301 (Pettengell 2012)</i>	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Progresja nowotworu	1 (1,5)	68	9 (13,4)	67	0,10 (0,01; 0,78)	-0,12 (-0,21; -0,03)	9 (5; 34)	TAK
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
<i>PIX301 (Pettengell 2012)</i>	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Niedokrwistość	2 (2,9)	68	5 (7,5)	67	0,38 (0,07; 2,01)	-0,05 (-0,12; 0,03)	n/d	NIE
<i>PIX301 (Pettengell 2012)</i>		Neutropenia	9 (13,2)	68	6 (9,0)	67	1,55 (0,52; 4,63)	0,04 (-0,06; 0,15)	n/d	NIE
<i>PIX301 (Pettengell 2012)</i>		Trombocytopenia	1 (1,5)	68	6 (9,0)	67	0,15 (0,02; 1,30)	-0,07 (-0,15; -0,0007)	15 (7; 1 429)	TAK
<i>PIX301 (raport EMA 2012)</i>		Gorączka neutropeniczna	4 (5,9)	68	2 (3,0)	67	2,03 (0,36; 11,48)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Czas obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	PIX		CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia serca										
<i>PIX301</i> (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	6 (8,8)	68	3 (4,5)	67	2,06 (0,49; 8,62)	0,04 (-0,04; 0,13)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>PIX301</i> (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Zespół ostrej niewydolności oddechowej	1 (1,5)	68	0 (0,0)	67	7,28 (0,14; 366,99)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
<i>PIX301</i> (raport EMA 2012)		Stan zapalny mięszu płuc (ang. <i>pneumonitis</i>)	2 (2,9)	68	0 (0,0)	67	7,39 (0,46; 119,40)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>PIX301</i> (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	4 (5,9)	68	7 (10,4)	67	0,54 (0,15; 1,92)	-0,05 (-0,14; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>PIX301</i> (Pettengell 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Gorączka	7 (10,3)	68	7 (10,4)	67	0,98 (0,33; 2,97)	-0,002 (-0,10; 0,10)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna										

6.10.5. Zdarzenia niepożądane

W badaniu PIX301 częstość występowania zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*) wynosiła 97,1% w grupie PIX oraz 91,0% w grupie CHEM w czasie około 21-miesięcznego okresu obserwacji. Zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia wystąpiły odpowiednio u 76,5% oraz u 52,2% chorych (różnica istotna statystycznie). Dane z badania pozwoliły na wnioskowanie o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami, w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych raportowanych w ramach większości kategorii zaburzeń.

Znamienną statystycznie przewagę na korzyść PIX (niższy odsetek zdarzeń względem grupy CHEM) odnotowano w odniesieniu do następujących zaburzeń:

- ⊗ progresja nowotworu ogółem (1,5% vs 13,4%);
- ⊗ biegunka ogółem (4,4% vs 17,9%);
- ⊗ niewydolność nerek ogółem (0,0% vs 7,5%).

Natomiast istotną statystycznie przewagę na korzyść CHEM (wyższy odsetek zdarzeń w grupie PIX) odnotowano w odniesieniu do następujących zaburzeń:

- ⊗ zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem (76,5% vs 50,7%);
- ⊗ leukopenia ogółem (25,0% vs 10,4%) oraz w 3. lub 4. stopniu nasilenia (23,5% vs 7,5%);
- ⊗ neutropenia ogółem (50,0% vs 23,9%) oraz w 3. lub 4. stopniu nasilenia (41,2% vs 19,4%);
- ⊗ zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem (42,6% vs 22,4%);
- ⊗ kaszel ogółem (22,1% vs 4,5%);
- ⊗ przebarwienia skóry ogółem (10,3% vs 0,0%) – przy czym przebarwienia ustępowały po kilku dniach lub tygodniach po całkowitym usunięciu leku z krwi;
- ⊗ zapalenie błon śluzowych ogółem (11,8% vs 3,0%).

Należy zauważyć, iż w grupie PIX neutropenia w 4. stopniu nasilenia najczęściej występowała w 1. oraz 2. cyklu terapii (odpowiednio 10% oraz 14,8%), w kolejnych cyklach częstość zmniejszała się do 9% po 3 cyklach, 8% po 4 cyklach oraz do wartości <5% po 2 ostatnich cyklach, w momencie zakończenia leczenia lub później. Neutropenię o największym nasileniu

odnotowywano w 15.-20. dniu każdego cyklu, a poprawa następowała z reguły do 28. dnia cyklu. Ponadto pomimo wysokiego odsetka występowania neutropenii u chorych (50,0% w grupie badanej, 23,9% w grupie kontrolnej), zdarzenie to nie kumulowało się, trwało krócej niż 3 dni oraz nie wymagało rutynowego podawania G-CSF (ang. *Granulocyte-Colony Stimulating Factor* – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów).

W raporcie wydanym przez EMA w 2012 roku podano informację, iż większa częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (najczęściej kaszel i duszność 1. lub 2. stopnia nasilenia) w grupie PIX może być związana z samym PIX lub z podawaniem tego leku w objętości 500 ml roztworu soli w czasie 1 godziny, podczas gdy zalecaną szybkością podawanie leku jest podanie 250 ml roztworu w ciągu 1 godziny.

Ponadto, należy zwrócić uwagę na fakt, iż w grupie PIX chorzy charakteryzowali się wyjściowym gorszym stanem zdrowia (5 chorych w grupie PIX włączono do badania z historią niewydolności serca lub kardiomiopatii, natomiast w grupie CHEM nie włączono żadnego takiego chorego) co mogło się wiązać z wyższy odsetkiem zaburzeń serca w grupie badanej względem grupy kontrolnej.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 26.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Czas obserwacji [mies].	Punkt końcowy	PIX		CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
Zdarzenia niepożądane											
<i>PIX301 (Pettengell 2012)</i>	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	66 (97,1)	68	61 (91,0)	67	3,25 (0,63; 16,70)	0,06 (-0,02; 0,14)	n/d	NIE	
<i>PIX301 (Pettengell 2012)</i>		3. lub 4. stopień nasilenia	52 (76,5)	68	35 (52,2)	67	2,97 (1,42; 6,21)	0,24 (0,09; 0,40)	NNH=4 (2; 11)	TAK	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
<i>PIX301 (raport EMA 2012)</i>	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	29 (42,6)	68	19 (28,4)	67	1,88 (0,92; 3,85)	0,14 (-0,02; 0,30)	n/d	NIE	
		3. lub 4. stopień nasilenia	12 (17,6)	68	9 (13,4)	67	1,38 (0,54; 3,53)	0,04 (-0,08; 0,16)	n/d	NIE	
<i>PIX301 (Pettengell 2012)</i>		Zapalenie płuc	Ogółem	5 (7,4)	68	4 (6,0)	67	1,25 (0,32; 4,87)	0,01 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE
			3. lub 4. stopień nasilenia	4 (5,9)	68	3 (4,5)	67	1,33 (0,29; 6,20)	0,01 (-0,06; 0,09)	n/d	NIE
<i>PIX301 (Pettengell 2012)</i>		Zapalenie tkanki łącznej	Ogółem	4 (5,9)	68	2 (3,0)	67	2,03 (0,36; 11,48)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
			3. lub 4. stopień nasilenia	2 (2,9)	68	2 (3,0)	67	0,98 (0,13; 7,20)	-0,0004 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
<i>PIX301 (raport EMA 2012)</i>		Zapalenie oskrzeli	Ogółem	4 (5,9)	68	0 (0,0)	67	7,62 (1,05; 55,32)	0,06 (-0,003; 0,12)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)											
<i>PIX301 (raport EMA 2012)</i>	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	7 (10,3)	68	13 (19,4)	67	0,48 (0,18; 1,28)	-0,09 (-0,21; 0,03)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	Czas obserwacji [mies].	Punkt końcowy		PIX		CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
PIX301 (Pettengell 2012)		Progresja nowotworu	Ogółem	1 (1,5)	68	9 (13,4)	67	0,10 (0,01; 0,78)	-0,12 (-0,21; -0,03)	NNT=9 (5; 34)	TAK
			3. lub 4. stopień nasilenia	0 (0,0)	68	1 (1,5)	67	0,13 (0,003; 6,72)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego											
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem		52 (76,5)	68	34 (50,7)	67	3,15 (1,51; 6,59)	0,26 (0,10; 0,41)	NNH=3 (2; 10)	TAK
PIX301 (Pettengell 2012)		Niedokrwistość	Ogółem	21 (30,9)	68	22 (32,8)	67	0,91 (0,44; 1,89)	-0,02 (-0,18; 0,14)	n/d	NIE
			3. lub 4. stopień nasilenia	4 (5,9)	68	9 (13,4)	67	0,40 (0,12; 1,38)	-0,08 (-0,17; 0,02)	n/d	NIE
PIX301 (Pettengell 2012)		Gorączka neutropeniczna	Ogółem	6 (8,8)	68	2 (3,0)	67	3,15 (0,61; 16,18)	0,06 (-0,02; 0,14)	n/d	NIE
			3. lub 4. stopień nasilenia	5 (7,4)	68	2 (3,0)	67	2,58 (0,48; 13,78)	0,04 (-0,03; 0,12)	n/d	NIE
PIX301 (Pettengell 2012)		Leukopenia	Ogółem	17 (25,0)	68	7 (10,4)	67	2,86 (1,10; 7,43)	0,15 (0,02; 0,27)	NNH=6 (3; 50)	TAK
			3. lub 4. stopień nasilenia	16 (23,5)	68	5 (7,5)	67	3,82 (1,31; 11,12)	0,16 (0,04; 0,28)	NNH=6 (3; 25)	TAK
PIX301 (Pettengell 2012)		Limfopenia	Ogółem	3 (4,4)	68	0 (0,0)	67	7,50 (0,77; 73,38)	0,04 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE
			3. lub 4. stopień nasilenia	2 (2,9)	68	0 (0,0)	67	7,39 (0,46; 119,40)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
PIX301 (Pettengell 2012)		Neutropenia	Ogółem	34 (50,0)	68	16 (23,9)	67	3,19 (1,53; 6,65)	0,26 (0,10; 0,42)	NNH=3 (2; 10)	TAK
			3. lub 4. stopień nasilenia	28 (41,2)	68	13 (19,4)	67	2,91 (1,34; 6,31)	0,22 (0,07; 0,37)	NNH=4 (2; 14)	TAK

Badanie (publikacja)	Czas obserwacji [mies].	Punkt końcowy		PIX		CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
PIX301 (Pettengell 2012)		Trombocytopenia	Ogółem	14 (20,6)	68	13 (19,4)	67	1,08 (0,46; 2,50)	0,01 (-0,12; 0,15)	n/d	NIE
			3. lub 4. stopień nasilenia	8 (11,8)	68	7 (10,4)	67	1,14 (0,39; 3,35)	0,01 (-0,09; 0,12)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Limfadenopatia	Ogółem	2 (2,9)	68	5 (7,5)	67	0,38 (0,07; 2,01)	-0,05 (-0,12; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego											
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem		1 (1,5)	68	1 (1,5)	67	0,99 (0,06; 16,08)	-0,0002 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania											
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem		21 (30,9)	68	14 (20,9)	67	1,69 (0,77; 3,70)	0,10 (-0,05; 0,25)	n/d	NIE
PIX301 (Pettengell 2012)		Anoreksja	Ogółem	8 (11,8)	68	4 (6,0)	67	2,10 (0,60; 7,34)	0,06 (-0,04; 0,15)	n/d	NIE
			3. lub 4. stopień nasilenia	2 (2,9)	68	1 (1,5)	67	2,00 (0,18; 22,60)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
PIX301 (Pettengell 2012)		Odwodnienie	Ogółem	5 (7,4)	68	2 (3,0)	67	2,58 (0,48; 13,78)	0,04 (-0,03; 0,12)	n/d	NIE
PIX301 (Pettengell 2012)			3. lub 4. stopień nasilenia	3 (4,4)	68	0 (0,0)	67	7,50 (0,77; 73,38)	0,04 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE
PIX301 (Pettengell 2012)		Hipokaliemia	Ogółem	3 (4,4)	68	1 (1,5)	67	3,05 (0,31; 30,05)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE
			3. lub 4. stopień nasilenia	2 (2,9)	68	1 (1,5)	67	2,00 (0,18; 22,60)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
PIX301 (Pettengell 2012)			Ogółem	2 (2,9)	68	3 (4,5)	67	0,65 (0,10; 4,00)	-0,02 (-0,08; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Czas obserwacji [mies].	Punkt końcowy		PIX		CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
PIX301 (Pettengell 2012)		Hiponatremia (niedobór sodu we krwi)	3. lub 4. stopień nasilenia	1 (1,5)	68	2 (3,0)	67	0,49 (0,04; 5,48)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
		Kwasica metaboliczna	Ogółem	2 (2,9)	68	0 (0,0)	67	7,39 (0,46; 119,40)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
			3. lub 4. stopień nasilenia	2 (2,9)	68	0 (0,0)	67	7,39 (0,46; 119,40)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne											
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem		9 (13,2)	68	5 (7,5)	67	1,89 (0,60; 5,97)	0,06 (-0,04; 0,16)	n/d	NIE
PIX301 (Pettengell 2012)		Depresja	Ogółem	2 (2,9)	68	3 (4,5)	67	0,65 (0,10; 4,00)	-0,02 (-0,08; 0,05)	n/d	NIE
			3. lub 4. stopień nasilenia	2 (2,9)	68	1 (1,5)	67	2,00 (0,18; 22,60)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego											
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem		10 (14,7)	68	14 (20,9)	67	0,65 (0,27; 1,59)	-0,06 (-0,19; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia w obrębie oka											
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem		2 (2,9)	68	4 (6,0)	67	0,48 (0,08; 2,70)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia ucha i błędnika											
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem		3 (4,4)	68	b/d	67	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d	n/d
Zaburzenia serca[#]											
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem*		14 (20,6)	68	9 (13,4)	67	1,67 (0,67; 4,17)	0,07 (-0,05; 0,20)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Czas obserwacji [mies].	Punkt końcowy	PIX		CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
PIX301 (Pettengell 2012)		Ogółem*^	24 (35,3)	68	14 (21,0)	67	2,06 (0,96; 4,46)	0,14 (-0,01; 0,29)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Tachykardia zatokowa	0 (0,0)	68	3 (4,5)	67	0,13 (0,01; 1,26)	-0,04 (-0,10; 0,01)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Tachykardia	3 (4,4)	68	2 (3,0)	67	1,50 (0,24; 9,28)	0,01 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Arytmia	0 (0,0)	68	1 (1,5)	67	0,13 (0,003; 6,72)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Blok przedsionkowo-komorowy II stopnia	0 (0,0)	68	1 (1,5)	67	0,13 (0,003; 6,72)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Bradykardia	0 (0,0)	68	1 (1,5)	67	0,13 (0,003; 6,72)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Niewydolność serca	3 (4,4)	68	1 (1,5)	67	3,05 (0,31; 30,05)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Zastoinowa niewydolność serca	3 (4,4)	68	0 (0,0)	67	7,50 (0,77; 73,38)	0,04 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Dysfunkcja lewej komory serca	2 (2,9)	68	0 (0,0)	67	7,39 (0,46; 119,40)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Blok prawej odnogi pęczka Hisa	1 (1,5)	68	0 (0,0)	67	7,28 (0,14; 366,99)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Zatrzymanie akcji serca	1 (1,5)	68	0 (0,0)	67	7,28 (0,14; 366,99)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Czas obserwacji [mies].	Punkt końcowy		PIX		CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
Zaburzenia naczyniowe												
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem		7 (10,3)	68	8 (11,9)	67	0,85 (0,29; 2,48)	-0,02 (-0,12; 0,09)	n/d	NIE	
PIX301 (Pettengell 2012)		Niedociśnienie tętnicze	Ogółem		5 (7,4)	68	3 (4,5)	67	1,69 (0,39; 7,39)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE
			3. lub 4. stopień nasilenia		2 (2,9)	68	1 (1,5)	67	2,00 (0,18; 22,60)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia												
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem		29 (42,6)	68	15 (22,4)	67	2,58 (1,22; 5,45)	0,20 (0,05; 0,36)	NNH=5 (2; 20)	TAK	
PIX301 (Pettengell 2012)		Kaszel	Ogółem		15 (22,1)	68	3 (4,5)	67	6,04 (1,66; 21,98)	0,18 (0,07; 0,29)	NNH=5 (3; 14)	TAK
			3. lub 4. stopień nasilenia		0 (0,0)	68	0 (0,0)	67	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
PIX301 (Pettengell 2012)		Duszność	Ogółem		9 (13,2)	68	9 (13,4)	67	0,98 (0,36; 2,65)	-0,002 (-0,12; 0,11)	n/d	NIE
			3. lub 4. stopień nasilenia		4 (5,9)	68	3 (4,5)	67	1,33 (0,29; 6,20)	0,01 (-0,06; 0,09)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)		Nieżyt nosa		4 (5,9)	68	0 (0,0)	67	7,62 (1,05; 55,32)	0,06 (-0,003; 0,12)	n/d	NIE	
PIX301 (raport EMA 2012)	Płyn w jamie opłucnej		3 (4,4)	68	4 (6,0)	67	0,73 (0,16; 3,38)	-0,02 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE		
Zaburzenia żołądka i jelit												
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem		34 (50,0)	68	27 (40,3)	67	1,48 (0,75; 2,93)	0,10 (-0,07; 0,26)	n/d	NIE	
PIX301 (Pettengell 2012)		Ból brzucha	Ogółem	11 (16,2)	68	7 (10,4)	67	1,65 (0,60; 4,56)	0,06 (-0,06; 0,17)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	Czas obserwacji [mies].	Punkt końcowy		PIX		CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
PIX301 (Pettengell 2012)		Zaparcia	3. lub 4. stopień nasilenia	5 (7,4)	68	3 (4,5)	67	1,69 (0,39; 7,39)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE
			Ogółem	8 (11,8)	68	3 (4,5)	67	2,84 (0,72; 11,23)	0,07 (-0,02; 0,16)	n/d	NIE
			3. lub 4. stopień nasilenia	0 (0,0)	68	0 (0,0)	67	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
PIX301 (Pettengell 2012)		Biegunka	Ogółem	3 (4,4)	68	12 (17,9)	67	0,21 (0,06; 0,79)	-0,13 (-0,24; -0,03)	NNT=8 (5; 34)	TAK
			3. lub 4. stopień nasilenia	0 (0,0)	68	0 (0,0)	67	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
PIX301 (Pettengell 2012)		Nudności	Ogółem	12 (17,6)	68	11 (16,4)	67	1,09 (0,44; 2,68)	0,01 (-0,11; 0,14)	n/d	NIE
			3. lub 4. stopień nasilenia	0 (0,0)	68	1 (1,5)	67	0,13 (0,003; 6,72)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
PIX301 (Pettengell 2012)		Wymioty	Ogółem	5 (7,4)	68	10 (14,9)	67	0,45 (0,15; 1,40)	-0,08 (-0,18; 0,03)	n/d	NIE
			3. lub 4. stopień nasilenia	0 (0,0)	68	2 (3,0)	67	0,13 (0,01; 2,12)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych											
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem		5 (7,4)	68	1 (1,5)	67	5,24 (0,60; 46,09)	0,06 (-0,01; 0,13)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej											
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem		20 (29,4)	68	14 (20,9)	67	1,58 (0,72; 3,46)	0,09 (-0,06; 0,23)	n/d	NIE
PIX301 (Pettengell 2012)		Łysienie	Ogółem	9 (13,2)	68	3 (4,5)	67	3,25 (0,84; 12,60)	0,09 (-0,01; 0,18)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Czas obserwacji [mies].	Punkt końcowy		PIX		CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
PIX301 (Pettengell 2012)		Przebarwienia skóry	3. lub 4. stopień nasilenia	0 (0,0)	68	0 (0,0)	67	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE	
			Ogółem	7 (10,3)**	68	0 (0,0)	67	7,99 (1,75; 36,39)	0,10 (0,03; 0,18)	NNH=10 (5; 33)	TAK	
			3. lub 4. stopień nasilenia	0 (0,0)	68	0 (0,0)	67	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej												
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem		13 (19,1)	68	9 (13,4)	67	1,52 (0,60; 3,85)	0,06 (-0,07; 0,18)	n/d	NIE	
PIX301 (raport EMA 2012)		Ból kończyn		5 (7,4)	68	2 (3,0)	67	2,58 (0,48; 13,78)	0,04 (-0,03; 0,12)	n/d	NIE	
PIX301 (raport EMA 2012)		Ból pleców		6 (8,8)	68	2 (3,0)	67	3,15 (0,61; 16,18)	0,06 (-0,02; 0,14)	n/d	NIE	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych												
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem		10 (14,7)	68	5 (7,5)	67	2,14 (0,69; 6,63)	0,07 (-0,03; 0,18)	n/d	NIE	
PIX301 (Pettengell 2012)		Niewydolność nerek	Ogółem		0 (0,0)	68	5 (7,5)	67	0,13 (0,02; 0,74)	-0,07 (-0,14; -0,01)	NNT=15 (8; 100)	TAK
			3. lub 4. stopień nasilenia		0 (0,0)	68	3 (4,5)	67	0,13 (0,01; 1,26)	-0,04 (-0,10; 0,01)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)	Chromaturia (niebiesko-zielone zabarwienie moczu)		4 (5,9)	68	0 (0,0)	67	7,62 (1,05; 55,32)	0,06 (-0,003; 0,12)	n/d	NIE		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi												
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem		1 (1,5)	68	b/d	67	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d	n/d	

Badanie (publikacja)	Czas obserwacji [mies].	Punkt końcowy		PIX		CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
<i>PIX301 (raport EMA 2012)</i>	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem		42 (61,8)	68	31 (46,3)	67	1,88 (0,95; 3,72)	0,15 (-0,01; 0,32)	n/d	NIE
<i>PIX301 (Pettengell 2012)</i>		Astenia (ogólne osłabienie)	Ogółem	16 (23,5)	68	9 (13,4)	67	1,98 (0,81; 4,87)	0,10 (-0,03; 0,23)	n/d	NIE
			3. lub 4. stopień nasilenia	3 (4,4)	68	3 (4,5)	67	0,98 (0,19; 5,06)	-0,0007 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
<i>PIX301 (Pettengell 2012)</i>		Zmęczenie	Ogółem	9 (13,2)	68	9 (13,4)	67	0,98 (0,36; 2,65)	-0,002 (-0,12; 0,11)	n/d	NIE
			3. lub 4. stopień nasilenia	2 (2,9)	68	0 (0,0)	67	7,39 (0,46; 119,40)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
<i>PIX301 (Pettengell 2012)</i>		Zapalenie błon śluzowych	Ogółem	8 (11,8)	68	2 (3,0)	67	4,33 (0,88; 21,22)	0,09 (0,001; 0,17)	NNH=11 (5; 1 000)	TAK
			3. lub 4. stopień nasilenia	0 (0,0)	68	1 (1,5)	67	0,13 (0,003; 6,72)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
<i>PIX301 (Pettengell 2012)</i>		Ból	Ogółem	2 (2,9)	68	3 (4,5)	67	0,65 (0,10; 4,00)	-0,02 (-0,08; 0,05)	n/d	NIE
			3. lub 4. stopień nasilenia	1 (1,5)	68	2 (3,0)	67	0,49 (0,04; 5,48)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
<i>PIX301 (Pettengell 2012)</i>		Obrzęk obwodowy	Ogółem	10 (14,7)	68	4 (6,0)	67	2,72 (0,81; 9,14)	0,09 (-0,01; 0,19)	n/d	NIE
			3. lub 4. stopień nasilenia	0 (0,0)	68	0 (0,0)	67	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
<i>PIX301 (Pettengell 2012)</i>		Gorączka	Ogółem	16 (23,5)	68	16 (23,9) ^{^^}	67	0,98 (0,44; 2,17)	-0,004 (-0,15; 0,14)	n/d	NIE
			3. lub 4. stopień nasilenia	3 (4,4)	68	9 (13,4)	67	0,30 (0,08; 1,15)	-0,09 (-0,19; 0,005)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Czas obserwacji [mies].	Punkt końcowy	PIX		CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych											
PIX301 (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	22 (32,4)	68	19 (28,4)	67	1,21 (0,58; 2,52)	0,04 (-0,12; 0,19)	n/d	NIE	
PIX301 (Pettengell 2012)		Obniżenie LVEF [^]	Ogółem	13 (19,1)	68	7 (10,4)	67	2,03 (0,75; 5,45)	0,09 (-0,03; 0,21)	n/d	NIE
			3. lub 4. stopień nasilenia	2 (2,9)	68	0 (0,0)	67	7,39 (0,46; 119,40)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
PIX301 (Pettengell 2012)		Obniżenie liczby neutrofilii	Ogółem	3 (4,4)	68	0 (0,0)	67	7,50 (0,77; 73,38)	0,04 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE
			3. lub 4. stopień nasilenia	3 (4,4)	68	0 (0,0)	67	7,50 (0,77; 73,38)	0,04 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE
PIX301 (Pettengell 2012)		Obniżenie liczby płytek krwi	Ogółem	4 (5,9)	68	2 (3,0)	67	2,03 (0,36; 11,48)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
			3. lub 4. stopień nasilenia	2 (2,9)	68	2 (3,0)	67	0,98 (0,13; 7,20)	-0,0004 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
PIX301 (Pettengell 2012)		Zmniejszenie masy ciała	Ogółem	5 (7,4)	68	5 (7,5)	67	0,98 (0,27; 3,57)	-0,001 (-0,09; 0,09)	n/d	NIE
			3. lub 4. stopień nasilenia	1 (1,5)	68	2 (3,0)	67	0,49 (0,04; 5,48)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
PIX301 (raport EMA 2012)			Hiperglikemia	b/d (55,2) ^{##}	68	b/d	67	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d	n/d
PIX301 (raport EMA 2012)		Hipomagnezemia	b/d (40,8) ^{##}	68	b/d	67	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d	n/d	
PIX301 (raport EMA 2012)		Zmiany poziomu albumin	b/d (45,8) ^{##}	68	b/d	67	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d	n/d	

Badanie (publikacja)	Czas obserwacji [mies].	Punkt końcowy	PIX		CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
<i>PIX301</i> (raport EMA 2012)	PIX: 21,8 CHEM: 20,6	Ogółem	3 (4,4)	68	2 (3,0)	67	1,50 (0,24; 9,28)	0,01 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna										

*w raporcie *EMA 2012* trzykrotnie wskazano częstość zaburzeń serca ogółem – jako częste zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane w podziale zgodnie z klasyfikacją układów i narządów – 20,6% vs 13,4% (tab. 21. i 22. w raporcie EMA) oraz jako niepożądane zdarzenia kardiologiczne – 35,3% vs 20,9% (tab. 24. w raporcie EMA). W publikacji głównej do badania *PIX301* (*Pettengell 2012*) odsetki dotyczące tej grupy zdarzeń również wynosiły 35,3% vs 20,9%. Nie odnaleziono powodu rozbieżności podanych wyników

#wyjściowy poziom troponiny był wyższy w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. W trakcie trwania badania, u większego odsetka chorych w grupie PIX raportowano bezobjawowe zwiększenie poziomu tego enzymu, jednakże nie skutkowało one manifestacją kliniczną w postaci zdarzeń kardiologicznych. Wszystkie zaburzenia poziomu troponiny ustąpiły w czasie 6 miesięcy okresu obserwacji, z wyjątkiem zaburzeń u jednego chorego w grupie PIX

**przy czym przebarwienia ustępowały po kilku dniach lub tygodniach po całkowitym usunięciu leku z krwi

^najczęstszym zdarzeniem niepożądanym zaburzeń kardiologicznych (zgodnie z systemem służącym do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów) (*MedDRA*, ang. *The Medical Dictionary for Regulatory Activities*), zdarzenie umieszczone w kategorii: zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych) było bezobjawowe obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF), mediana (zakres) zmiany LVEF od początku badania do jego zakończenia wyniosła -4% (-25%; 21%) w grupie PIX oraz 0% (-13%; 10%) w grupie CHEM, przy czym w ocenie badaczy zmiany w wartościach LVEF w grupie PIX nie wiązały się z obecnością klinicznych dowodów zmian kardiologicznych. U jednego chorego leczonego PIX, LVEF obniżyło się do wartości <40%, zdarzenie to było odwracalne. Ponadto w raporcie *EMA 2012* wskazano na brak zależności między skumulowaną dawką piksantronu lub skumulowanej ekspozycji na dawkę ekwiwalentną doksorubicyny podawanej w przeszłości, a obniżeniem LVEF lub występowaniem zastoinowej niewydolności serca u chorych

^^w raporcie *EMA 2012* wskazano na 17 (25,4%) chorych, jednakże nie zmienia to wnioskowania o istotności statystycznej: RD=-0,02 (95%CI: -0,16; 0,13)

##odsetki podane w raporcie *EMA 2012*, odstąpiono od przeliczenia wskazanych wartości na liczbę chorych z powodu braku możliwości uzyskania adekwatnej liczby chorych

6.11. Ocena bezpieczeństwa piksantronu (badanie jednoramienne *Borchmann 2003*)

Uzupełniającą ocenę profilu bezpieczeństwa PIX przedstawiono na podstawie jednoramiennego badania *Borchmann 2003*. W badaniu oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊗ zgony związane z leczeniem;
- ⊗ niehematologiczne działania niepożądane;
- ⊗ niehematologiczne zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym związku ze stosowanym leczeniem;
- ⊗ hematologiczne zdarzenia niepożądane.

Czas obserwacji w badaniu wynosił około 14 miesięcy – mediana czasu trwania leczenia (2 miesiące) oraz okres *follow-up* (12 miesięcy).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.11.1. Zgony związane z leczeniem

W badaniu *Borchmann 2003* raportowano zgon jednego chorego w wyniku posocznicy neutropenicznej, który nastąpił 13 dni po ostatniej infuzji PIX w 4. cyklu po stwierdzeniu szoku septycznego, prawdopodobnie uwarunkowanego wystąpieniem leukopenii związanej ze stosowanym leczeniem.

Tabela 27.
Częstość występowania zgonów związanych z leczeniem

Badanie	Czas obserwacji	Punkt końcowy	PIX	
			n (%)	N
<i>Borchmann 2003</i>	14 mies.	Zgon w wyniku posocznicy neutropenicznej	1 (3,0)	33
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

6.11.2. Niehematologiczne działania niepożądane

Spośród działań niepożądanych u chorych stosujących PIX raportowano występowanie nudności o łagodnej do umiarkowanej ciężkości (30,3%) oraz łysienie (9,1%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 28.

Częstość występowania niehematologicznych działań niepożądanych

Badanie	Czas obserwacji	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	PIX	
				n (%)	N
Zaburzenia żołądka i jelit					
<i>Borchmann 2003</i>	14 mies.	Nudności o łagodnej lub umiarkowanej ciężkości	Niezależnie od stopnia nasilenia	10 (30,3)	33
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
<i>Borchmann 2003</i>	14 mies.	Łysienie	Niezależnie od stopnia nasilenia	3 (9,1)	33
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

6.11.3. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym związku ze stosowanym leczeniem

W badaniu *Borchmann 2003* obniżenie LVEF o co najmniej 10% względem wartości początkowej raportowano u 3 (9,1%) chorych. Wszyscy trzej chorzy otrzymywali uprzednio leczenie zawierające antracykliny w dawkach ekwiwalentnych: 300 mg/m², 425 mg/m² oraz 270 mg/m². W przypadku 2 pierwszych wymienionych chorych, początkowy LVEF wynosił <50% (odpowiednio 39% oraz 43%). U pierwszego z tych chorych (chorego włączono do badania z rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca) obniżenie LVEF do wartości 29% nastąpiło po 4 cyklach leczenia i spowodowało wystąpienie objawów klinicznych (duszności). Po wdrożeniu odpowiedniego leczenia, prowadzącego do ustąpienia objawów sercowych, w następstwie kontynuacji terapii PIX, wartość LVEF uległa obniżeniu do 25% (pomiar wykonany w momencie zakończenia leczenia). W przypadku pozostałych dwóch chorych, obniżenie LVEF zaobserwowano odpowiednio 4 tygodnie (obniżenie wartości z 60% do 26%) i 4 miesiące (obniżenie wartości z 43% do 30%) po zakończeniu badania. U pierwszego spośród tych dwóch wymienionych chorych stwierdzono wystąpienie objawów sercowych.

Spośród pozostałych zdarzeń niepożądanych o prawdopodobnym związku ze stosowanym leczeniem raportowano (po 1 chorym): astenię, artretyzm oraz podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej we krwi. W przypadku wszystkich tych zdarzeń nastąpiła całkowita ich redukcja.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 29.
Częstość występowania niehematologicznych zdarzeń niepożądanych o prawdopodobnym związku ze stosowanym leczeniem

Badanie	Czas obserwacji	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	PIX	
				n (%)	N
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
<i>Borchmann 2003</i>	14 mies.	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych z podwyższeniem poziomu fosfatazy alkalicznej	≥3. stopień nasilenia	1 (3,0)	33
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
<i>Borchmann 2003</i>	14 mies.	Artretyzm	≥3. stopień nasilenia	1 (3,0)	33
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
<i>Borchmann 2003</i>	14 mies.	Astenia (ogólne osłabienie)	≥3. stopień nasilenia	1 (3,0)	33
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					
<i>Borchmann 2003</i>	14 mies.	Obniżenie LVEF o co najmniej 10% względem wartości początkowej	≥3. stopień nasilenia	3 (9,1)	33
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

6.11.4. Hematologiczne zdarzenia niepożądane

W badaniu *Borchmann 2003* najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była limfopenia, która w 3. lub 4. stopniu nasilenia występowała u 81,8% chorych.

Natomiast neutropenię w 3. lub 4. stopniu nasilenia raportowano u 19 (57,6%) z 33 chorych, w czasie 48 spośród 103 wszystkich cykli leczenia piksantronem. Pomimo częstego występowania tego zdarzenia, mediana czasu do redukcji jego stopnia nasilenia była krótka i wynosiła 7,5 dni (zakres: 2; 54). Mediana czasu trwania neutropenii oraz mediana najniższej wartości parametru (całkowita liczba neutrofilii) nie wzrastała wraz z podaniem kolejnego cyklu PIX.

Jednakże, w wyniku wystąpienia neutropenii opóźniono podanie kolejnej dawki leku u 16 (48,5%) chorych (38 cykli), natomiast u 5 (15,2%) chorych konieczna była redukcja dawki PIX.

W czasie trwania badania u chorych występowała również niedokrwistość oraz trombocytopenia, które w 3. lub 4. stopniu nasilenia raportowano u 6,1% chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 30.
Częstość występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych

Badanie	Czas obserwacji	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	PIX	
				n (%)	N
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
<i>Borchmann 2003</i>	14 mies.	Limfopenia	2. stopień nasilenia	0 (0,0)	33
			3. stopień nasilenia	8 (24,2)	33
			4. stopień nasilenia	19 (57,6)	33
<i>Borchmann 2003</i>	14 mies.	Neutropenia	2. stopień nasilenia	3 (9,1)	33
			3. stopień nasilenia	6 (18,2)	33
			4. stopień nasilenia	13 (39,4)	33
<i>Borchmann 2003</i>	14 mies.	Niedokrwistość	2. stopień nasilenia	12 (36,4)	33
			3. stopień nasilenia	1 (3,0)	33
			4. stopień nasilenia	1 (3,0)	33
<i>Borchmann 2003</i>	14 mies.	Trombocytopenia	2. stopień nasilenia	3 (9,1)	33
			3. stopień nasilenia	2 (6,1)	33
			4. stopień nasilenia	0 (0,0)	33
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

6.12. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka przedstawiono na podstawie raportu wydanego przez EMA w 2012 roku [24].

Biorąc pod uwagę brak obecnych standardów leczenia chorych z populacji docelowej, ze złym rokowaniem, wyniki świadczące o uzyskaniu odpowiedzi na leczenie (CR/CRu), poparte wynikami dotyczącymi PFS oraz OS w głównym badaniu klinicznych dla tej grupy chorych zostały uznane za znaczące.

Hematologiczne działania niepożądane stanowią główną grupę zaburzeń związanych ze stosowaniem piksantronu, niemniej jednak są one odwracalne. Zaburzenia serca raportowane są rzadziej oraz jako działania o mniejszej ciężkości niż w przypadku chorych stosujących pozostałe leki z grupy antracyklin.

Analizując wszystkie dostępne dane, uznano stosunek korzyści płynących ze stosowania produktu leczniczego Pixuvri® względem ryzyka wiążącego się z jego stosowaniem, jako korzystny. Niemniej jednak stwierdzono również, iż wyniki dla chorych uprzednio stosujących rytuksymab wymagałyby uzupełnienia o wyniki trwającego obecnie randomizowanego

badania klinicznego III fazy – PIX306 [34], którego celem jest porównanie skuteczności i bezpieczeństwa piksantronu względem gemcytabiny podawanych w skojarzeniu z rytuksymabem w populacji chorych na DLBCL lub chłoniaka grudkowego leczonych uprzednio rytuksymabem.

6.13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊗ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Pixuvri®*;
- ⊗ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.

W dokumentach tych przedstawiono profil bezpieczeństwa piksantronu niezależnie od linii leczenia, w której był on stosowany u chorych.

6.13.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

6.13.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Przed każdym pierwszorazowym leczeniem produktem Pixuvri® należy przeprowadzić dokładną ocenę wyjściową liczby komórek krwi, stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy, stężenia kreatyniny w surowicy i czynności serca określonej na podstawie wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory [19].

Supresja szpiku kostnego

U chorych leczonych produktem Pixuvri® może dojść do supresji szpiku kostnego (neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia i limfopenia) z neutropenią jako dominującym objawem. Przy zalecanym dawkowaniu i schemacie podawania, neutropenia jest zazwyczaj przemijająca, osiąga najniższy poziom w 15.-22. dniu po podaniu leku (w dniach 1., 8. i 15.) i zazwyczaj ustępuje do 28. dnia cyklu. Konieczne jest uważne monitorowanie liczby komórek krwi, w tym leukocytów, krwinek czerwonych, płytek krwi i bezwzględnej liczby neutrofilów. Można zastosować rekombinowane hematopoetyczne czynniki wzrostu zgodnie z oficjalnymi wytycznymi lub wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO). Należy rozważyć konieczność dostosowania dawki [19].

Kardiotoksyczność

W trakcie leczenia lub po jego zakończeniu może dojść do zaburzeń czynności serca, takich jak obniżenie LVEF lub prowadząca do zgonu zastoinowa niewydolność serca. Czynna lub nieaktywna choroba sercowo-naczyniowa, wcześniejsze leczenie antracyklinami lub antracenedionami, uprzednio lub jednocześnie stosowana radioterapia okolicy śródpiersia lub jednoczesne stosowanie innych kardiotoksycznych produktów leczniczych mogą zwiększać ryzyko toksycznego wpływu na serce. Kardiotoksyczność może wystąpić niezależnie od tego, czy obecne są sercowe czynniki ryzyka. U chorych z chorobą serca lub czynnikami ryzyka, takimi jak wyjściowa wartość LVEF < 45% oceniana w badaniu za pomocą wielobramkowej angiografii radioizotopowej (MUGA), klinicznie istotne nieprawidłowości sercowo-naczyniowe (odpowiadające klasie 3 i 4 wg klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Chorób Serca (NYHA)), zawał mięśnia sercowego w okresie ostatnich 6 miesięcy, poważne zaburzenia rytmu serca, nie poddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze, niestabilna dławica piersiowa lub wcześniejsze leczenie doksorubicyną w dawce skumulowanej powyżej 450 mg/m² lub jej równoważnikiem, należy przeprowadzić dokładną analizę korzyści do ryzyka przed włączeniem leczenia produktem Pixuvri®. Czynność serca należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia i następnie okresowo. Jeśli w trakcie leczenia stwierdzi się toksyczny wpływ na serce, należy ponownie ocenić stosunek korzyści do ryzyka dalszego leczenia produktem Pixuvri® [19].

Wtórny proces nowotworowy

Rozwój procesów nowotworowych takich jak wtórna ostra białaczka szpikowa lub zespół mieloblastyczny jest dobrze opisanym ryzykiem związanym z chemioterapią zawierającą antracykliny lub inne inhibitory topoizomerazy II. Wtórne procesy nowotworowe, w tym ostra białaczka szpikową i zespół mieloblastyczny, mogą wystąpić podczas lub po zakończeniu leczenia produktem Pixuvri® [19].

Zakażenia

Podczas badań klinicznych zgłaszano zakażenia, takie jak zapalenie płuc, zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie oskrzeli i posocznica. Zakażenia wiązały się z hospitalizacją, wstrząsem septycznym i zgonem. Bardziej podatni na zakażenia są chorzy z neutropenią, jednakże w badaniach klinicznych nie odnotowano zwiększonej częstości występowania atypowych,

trudnych do wyleczenia zakażeń, takich jak ogólnoustrojowe zakażenia grzybicze lub zakażenia drobnoustrojami oportunistycznymi, takimi jak *Pneumocystis jiroveci*.

Produktu Pixuvri® nie należy podawać chorym z trwającymi ciężkimi zakażeniami, u chorych, u których w przeszłości występowały nawracające lub przewlekłe zakażenia i u osób ze współistniejącymi schorzeniami, które mogą dodatkowo zwiększać podatność na występowanie ciężkich zakażeń [19].

Zespół lizy guza

Produkt Pixuvri® może wywoływać hiperurykemię w wyniku intensywnego katabolizmu puryn, który towarzyszy wywołanej przez lek szybkiej lizie komórek nowotworowych (zespół lizy guza) i może prowadzić do rozwoju zaburzeń równowagi elektrolitowej, co może być przyczyną uszkodzenia nerek. U chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia lizy guza (podwyższone stężenie cholesterolu LDL (ang. *low-density lipoprotein*), duża objętość guza, wysokie wyjściowe stężenie kwasu moczowego lub fosforanów w osoczu) należy oznaczać stężenie kwasu moczowego, potasu, fosforanu wapnia i kreatyniny we krwi po zakończeniu leczenia. Nawodnienie, alkalizacja moczu i profilaktyka za pomocą allopurynolu lub innych środków w celu zapobiegania hiperurykemii, mogą zminimalizować możliwe powikłania zespołu lizy guza [19].

Immunizacja

Uodpornianie stosowane w czasie leczenia produktem Pixuvri® może być nieskuteczne. Z uwagi na immunosupresję związaną z leczeniem omawianym lekiem uodpornianie żywymi szczepionkami wirusowymi jest przeciwwskazane [19].

Wynacznienie

W przypadku wystąpienia wynacznienia należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć je ponownie przez inną żyłę. Właściwości niewywołujące powstawania pęcherzy produktu Pixuvri® sprawiają, że ryzyko wystąpienia reakcji miejscowej po wynacznieniu jest minimalne [19].

Zapobieganie reakcjom nadwrażliwości na światło

Istnieje ryzyko nadwrażliwości na światło na podstawie danych z badań nieklinicznych *in vitro*, *in vivo* i niepotwierdzonych przypadków zgłoszonych podczas programu badań klinicznych. Jako środek ostrożności należy poradzić chorym przestrzeganie zasad ochrony przed słońcem, takich jak noszenie odzieży chroniącej przed słońcem i stosowanie filtrów słonecznych. Ponieważ większość reakcji nadwrażliwości na światło wywołanych przez produkty lecznicze jest spowodowanych przez fale o długości w zakresie promieniowania UV-A, zaleca się stosowanie filtrów absorbujących ten rodzaj promieniowania [19].

Chorzy stosujący dietę z ograniczeniem sodu

Po rozcieńczeniu produkt leczniczy zawiera około 1000 mg (43 mmol) sodu na dawkę. Należy to uwzględnić u chorych stosujących dietę z ograniczeniem sodu [19].

6.13.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa produktu Pixuvri® oparto o dane wszystkich zakończonych badań klinicznych, dla 407 chorych [19].

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym była supresja szpiku kostnego, zwłaszcza w linii neutrofilów. Chociaż częstość występowania ciężkiej supresji szpiku z następstwami klinicznymi jest stosunkowo niska, chorzy leczeni produktem Pixuvri® byli uważnie monitorowani za pomocą regularnych badań morfologii krwi, szczególnie występowania neutropenii. Częstość występowania ciężkich zakażeń była niska, nie obserwowano zakażeń oportunistycznych związanych z osłabieniem odporności. Chociaż częstość występowania kardiotoxyczności z objawami niewydolności serca była mniejsza od zakładanej podczas stosowania pokrewnych produktów leczniczych, takich jak antracykliny, zaleca się monitorowanie LVEF w celu oceny kardiotoxyczności subklinicznej. Doświadczenia dotyczące stosowania piksantronu są ograniczone do chorych z LVEF $\geq 45\%$, przy większości chorych, u których wartością tego parametru była $\geq 50\%$. Doświadczenie dotyczące podawania omawianego leku u chorych z większego stopnia zaburzeniem czynności serca jest ograniczone i takie leczenie można podjąć wyłącznie w kontekście badania klinicznego. Inne działania toksyczne, takie jak nudności, wymioty i biegunka były raportowane jako niezbyt częste, łagodne, odwracalne, możliwe do opanowania

i przewidywane u chorych leczonych środkami cytotoksycznymi. Wpływ na czynność wątroby i nerek był minimalny lub nie występował [19].

W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Pixuvri® według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem [19].

Tabela 31.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Pixuvri®

	Interwencja (PIX)	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie z neutropenią, zakażenie układu oddechowego, zakażenie	Często
	Zapalenie oskrzeli, drożdżycza, zapalenie tkanki podskórnej, półpasiec, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenie paznokci, grzybicze zakażenie jamy ustnej, opryszczka jamy ustnej, zapalenie płuc, zapalenie żołądka i jelit wywołane przez Salmonella, wstrząs septyczny	Niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Progresja nowotworu Wtórny proces nowotworowy (w tym ostra białaczka szpikowa i zespół mieloblastyczny)	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia, leukopenia, limfopenia, niedokrwistość, trombocytopenia	Bardzo często
	Neutropenia z gorączką, choroba krwi	Często
	Niewydolność szpiku kostnego, eozynofilia	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość na produkt leczniczy	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt, hipofosfatemia	Często
	Hiperurykemia, hipokalcemia, hiponatremia	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Lęk, bezsenność, zaburzenia snu	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku, parestezje, ból głowy, senność	Często
	Zawroty głowy, letarg	Niezbyt często
Zaburzenia w obrębie oka	Zapalenie spojówek	Często

	Interwencja (PIX)	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Suchość oka, zapalenie rogówki	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Niewydolność lewej komory, choroba serca, zastoinowa niewydolność serca, blok odnogi pęczka Hisa, tachykardia	Często
	Zaburzenia rytmu serca	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Bładość, zmiana zabarwienia żył, niedociśnienie	Często
	Choroba żył	Niezbyt często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, kaszel	Często
	Wysięk w opłucnej, zapalenie płuc, wyciek z nosa	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty	Bardzo często
	Zapalenie dziąseł, biegunka, zaparcie, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, niestrawność	Często
	Zapalenie przełyku, parestezje w jamie ustnej, krwawienie z odbytu	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Hiperbilirubinemia	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zmiana zabarwienia skóry, łysienie	Bardzo często
	Rumień, zmiany w obrębie paznokci, świąd	Często
	Nocne poty, wybroczyny, wysypka plamista, owrzodzenie skóry	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból kości	Często
	Bóle stawów, zapalenie stawów, bóle pleców, osłabienie mięśni, mięśniowo-szkieletowe bóle w klatce piersiowej, sztywność mięśni szkieletowych, bóle szyi, bóle kończyn	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Przebarwienie moczu	Bardzo często
	Białkomocz, krwimocz	Często
	Skąpomocz	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Samoistna erekcja	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie	Bardzo często
	Zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, gorączka, bóle w klatce piersiowej, obrzęk	Często
	Dreszcze, uczucie zimna w miejscu wstrzyknięcia, reakcja miejscowa	Niezbyt często

	Interwencja (PIX)	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, podwyższenie stężenia kreatyniny we krwi	Często
	Obecność bilirubiny w moczu, podwyższenie stężenia fosforu we krwi, podwyższenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie liczby neutrofilów, zmniejszenie masy ciała	Niezbyt często

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Pixuvri®* [19]

Toksyczne działania hematologiczne i powikłania neutropenii

Toksyczne działania hematologiczne były najczęściej obserwowanymi wpływami toksycznymi, ale były one zasadniczo łatwe do opanowania za pomocą środków immunopobudzających i transfuzji krwi w razie potrzeby. Podczas gdy w badaniach z randomizacją neutropenia 3. – 4. stopnia występowała częściej u osób otrzymujących produkt Pixuvri®, w większości przypadków była ona niepowikłana, niekumulująca się i wiązała się z małym odsetkiem występowania neutropenii z gorączką lub zakażeniami. Istotne jest, że leczenie wspomagające za pomocą czynników wzrostu nie było rutynowo wymagane, a transfuzje krwinek czerwonych i płytek krwi były rzadkie [19].

Toksyczny wpływ na serce

W badaniu PIX 301 (badanie *EXTEND*) u 13 chorych (19,1%) w grupie PIX doszło do zmniejszenia frakcji wyrzutowej. U 11 chorych leczonych PIX te zdarzenia były stopnia 1.- 2., a u 2 chorych – stopnia 3. Zdarzenia te były przemijające i niezależne od dawki produktu Pixuvri® [19].

Niewydolność serca (w terminologii MedDRA określana jako niewydolność serca i zastoinowa niewydolność serca) wystąpiła u 6 chorych (8,8%) leczonych produktem Pixuvri® (u 2 chorych – w stopniu 1.-2., u 1 chorego – w stopniu 3. i u 3 chorych – w stopniu 5.). U 3 chorych leczonych produktem Pixuvri® wystąpiły: tachykardia, zaburzenia rytmu serca, tachykardia zatokowa lub bradykardia [19].

Zaleca się przeprowadzenie wstępnej oceny za pomocą badania MUGA lub echokardiografii serca, zwłaszcza u chorych z czynnikami ryzyka zwiększonej kardiotoxyczności. U chorych

z czynnikami ryzyka, takimi jak duża skumulowana ekspozycja na wcześniej podawane antracykliny lub wcześniej obecna istotna choroba serca należy rozważyć powtarzanie badania MUGA lub echokardiografii serca w celu oceny frakcji wyrzutowej lewej komory [19].

Inne często występujące działania toksyczne

Zmiana zabarwienia skóry i przebarwienie moczu są znanymi skutkami stosowania produktu Pixuvri® wywołanymi przez barwę związku (niebieska). Zmiana zabarwienia skóry z reguły ustępuje w ciągu kilku dni lub tygodni po tym jak dojdzie do eliminacji produktu leczniczego [19].

6.13.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków raportowano przypadki zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych PIX, które zostały wskazane w tabeli poniżej. Dane te zbierano do września 2015 roku [25]. Jak podano na stronie internetowej bazy **zamieszczone informacje dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych, tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Tabela 32.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych piksantronem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	9
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	5
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	16
Zaburzenia układu immunologicznego	2
Zaburzenia endokrynologiczne	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2
Zaburzenia psychiczne	0
Zaburzenia układu nerwowego	1
Zaburzenia w obrębie oka	1
Zaburzenia ucha i błędnika	0

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia serca	2
Zaburzenia naczyniowe	2
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3
Zaburzenia żołądka i jelit	9
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	3
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	21
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	4
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	2
Procedury medyczne i chirurgiczne	1
Uwarunkowania społeczne	0

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (21 przypadków), zaburzeń krwi i układu chłonnego (16 przypadków), zakażeń i zarażeń pasożytniczych (9 przypadków) oraz zaburzeń żołądka i jelit (9 przypadków) [25].

W omawianej bazie raportowane są osobno dane dla poszczególnych substancji oraz dla preparatów. Powyżej przedstawiono dane dla piksantronu. Dane dla preparatu Pixuvri® są bardziej ograniczone, przy czym w podobny sposób rozkłada się liczba zdarzeń z poszczególnych kategorii zaburzeń.

7. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊕ skuteczności PIX względem ocenianego komparatora ograniczona jest do wyników z 1 badania RCT, przy czym jest to badanie niezaślepienie, którego jakość oceniono jako średnią. Większość chorych w grupie kontrolnej otrzymywało chemioterapeutyki obecnie niefinansowane w Polsce w populacji docelowej. Jedynie 21 (31,3%) spośród

67 chorych (*safety analysis*) otrzymywało chemioterapeutyki zidentyfikowane w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego jako potencjalne komparatory – etopozyd (podawany dożylnie), ifosfamid, mitoksantron oraz gemcytabina. Ponieważ wyniki dla grupy kontrolnej są podane łącznie, niemożliwe jest przeprowadzenie analizy jedynie dla tych substancji chemioterapeutycznych, uznanych za komparatory dla piksantronu. Nie jest również możliwe określenie jakie dokładnie leki stosowali chorzy leczeni w ramach 3. lub 4. linii terapii;

- ⊗ w badaniu *PIX301* uczestniczyli chorzy zarówno w 3., 4. jak i dalszych liniach leczenia, w związku z czym analiza skuteczności PIX względem CHEM została ograniczona do kilku kluczowych punktów końcowych, dla których dostępne były dane dla mniej licznych podgrup chorych poddanych terapii w 3. lub 4. linii farmakoterapii;
- ⊗ brak wyników dla bezpieczeństwa w populacji docelowej (w 3. lub 4. linii leczenia), dlatego też do przedstawionej analizy profilu bezpieczeństwa (bez względu na linię leczenia) należy podejść z większą ostrożnością – chorzy leczeni w dalszych liniach, z uwagi na bardziej zaawansowany stan kliniczny oraz większą ekspozycję na leczenie mogą cechować się większą podatnością na występowanie zdarzeń/działań niepożądanych;
- ⊗ ostatecznie do badania *PIX301* włączono również 10% chorych nieodpowiadających w pełni populacji docelowej tj. chorych na chłoniaki dla których nie udało się potwierdzić ich agresywności lub chłoniaki z komórek T (populacja ITT – łącznie 140 chorych). Dlatego też autorzy badania wykonali powtórny ocenę histologiczną chłoniaka u chorych (populacja mITT – łącznie 126 chorych na agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B) oraz przeprowadzili analizę uzyskanych wyników w tej populacji. Wykonana została również niezależna ocena centralna histologii chłoniaka wg której chorzy na agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B stanowili jeszcze mniejszy odsetek chorych względem wcześniejszych analiz (populacja HITT – łącznie 97 chorych³²);
- ⊗ badanie *PIX301* zostało zaprojektowane dla pierwszorzędowego punktu końcowego jakim była potwierdzona lub niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie. Według

³² Liczebność populacji HITT przedstawiono na podstawie najnowszych publikacji do badania (abstrakt konferencyjny *Pettengell 2013a* oraz rekomendacja *NICE 2014*) zawierających wyniki dla tej populacji. Tymczasem w publikacji głównej *Pettengell 2012* oraz w raporcie EMA z 2012 roku podano, iż do populacji HITT zakwalifikowano 54 chorych w grupie PIX oraz 50 chorych w grupie CHEM

informacji zawartej w badaniu dobór liczebności grup przeprowadzono z założeniem o wykazaniu istotnych statystycznie różnic między grupami przy wielkości grup wynoszącej 160 chorych w każdej z nich. Jednakże, z uwagi na wystąpienie problemów z rekrutacją chorych, zdecydowano o wcześniejszym zamknięciu procesu rekrutacji i włączeniu mniejszej liczby chorych, u których histologicznie potwierdzono agresywną postać NHL. Autorzy badania stwierdzili, iż liczebność na poziomie 70 chorych w grupie, może zapewnić 40-procentową moc testu. Natomiast, w celu zapewnienia 81-procentowej mocy testu, przy analizowanej liczebności grup, proporcja odsetka chorych, którzy uzyskali CR/CRu musiałaby wynosić 22% w grupie PIX oraz 5% w grupie CHEM. Z uwagi na fakt, iż ostatecznie nie podjęto decyzji o zmianie metody wykonywanej analizy statystycznej, wyniki uzyskane na podstawie dostępnej liczby chorych mogą wiązać się z dużym ryzykiem niedoszacowania – w szczególności w analizie podgrup. W związku z powyższym, wyniki otrzymane na większej próbie chorych mogłyby wykazać istotne statystycznie różnice między grupami;

- ⊗ w badaniu *Borchmann 2003* chorzy leczeni w 3. lub 4. linii stanowili jedynie 66,7% wszystkich chorych;
- ⊗ w badaniu *Borchmann 2003* zidentyfikowano problem z precyzyjnym określeniem czasu obserwacji (okres leczenia + okres *follow up*). Prawdopodobny czas trwania okresu obserwacji oszacowano na około 14 miesięcy;
- ⊗ nie odnaleziono badań klinicznych dla piksantronu, na podstawie których możliwa byłaby jego ocena względem chemioterapii stosowanej w schematach. Niemniej jednak biorąc pod uwagę fakt, że w badaniu *PIX301* chorzy w grupie kontrolnej otrzymywali różne leki podawane w monoterapii (w tym leki uznane za komparator), przyjęto że zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, spełnione zostało kryterium porównania z co najmniej jedną technologią opcjonalną;
- ⊗ nie odnaleziono badań, na podstawie których możliwa byłaby ocena skuteczności praktycznej PIX w populacji docelowej.

8. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo piksantronu względem chemioterapii w populacji dorosłych chorych na wielokrotnie nawrotowego lub opornego na leczenie agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B.

Główne wyniki analizy opierały się na porównaniu bezpośrednim PIX vs CHEM z badania *PIX301*.

Ocena skuteczności

PIX vs CHEM

Skuteczność stosowania piksantronu podawanego w monoterapii oceniano w badaniu *PIX301* (randomizowane badanie wieloośrodkowe) w porównaniu z aktywnie leczoną grupą kontrolną chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem niezaiarnicznym, uprzednio leczonych za pomocą co najmniej 2 linii terapeutycznych. Do badania w drodze randomizacji włączono 140 chorych, którym podawano piksantron lub inny wybrany przez badacza chemioterapeutyk stosowany w monoterapii. Cechy demograficzne oraz parametry wyjściowe choroby były rozłożone równomiernie w grupach (brak istotnych statystycznie różnic). Odpowiedź guza oceniał niezależny centralny zespół, zgodnie z międzynarodowymi ustaleniami, w celu standaryzacji kryteriów odpowiedzi na leczenie u chorych z NHL. **U chorych leczonych piksantronem wykazano istotnie większy odsetek CR/CRu i większy całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. *overall response rate*) w porównaniu z grupą kontrolną.**

W grupie chorych leczonych piksantronem doszło również do 40% poprawy czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*) w porównaniu z grupą CHEM, ze średnią PFS o 2 miesiące dłuższą (ryzyko względne (HR, ang. *hazard ratio*) wynoszącym 0,60; p-wartość=0,005).

Średni czas przeżycia całkowitego, (OS, ang. *overall survival*) chorych leczonych piksantronem był o 2,6 miesiąca dłuższy (10,2 miesiąca vs 7,6 miesiąca) w porównaniu z chorymi leczonymi porównywanymi chemioterapeutykami (HR=0,79, p-wartość=0,25).

Ponieważ populację docelową zawartą we wniosku refundacyjnym stanowią chorzy leczeni w 3. lub 4. linii (zgodnie z *CHPL Pixuvri®* – „...nie udowodniono korzyści z leczenia piksantronem stosowanym w piątej lub dalszej linii chemioterapii...”), w ramach głównej oceny skuteczności analizowano wyniki wyłącznie dla tej grupy chorych leczonych w okresie obserwacji trwającym około 21 miesięcy (21,6 mies. dla PIX oraz 20,8 mies. dla CHEM).

Wyniki przedstawiono dla następujących populacji:

- ⊗ ITT (wszyscy zrandomizowani chorzy do badania);
- ⊗ mITT (histologia agresywnego chłoniaka B-komórkowego potwierdzona na podstawie powtórnej lokalnej oceny badaczy);
- ⊗ HITT (histologia agresywnego chłoniaka B-komórkowego potwierdzona na podstawie niezależnej oceny centralnej).

Na podstawie analiz mITT oraz HITT wykazano kilkumiesięczne wydłużenie mediany OS u chorych otrzymujących piksantron względem CHEM, jednak nie wykazano istotności statystycznej tej różnicy zarówno ogółem (13,9 mies. vs 7,8 mies. wg mITT oraz 11,9 mies. vs 7,0 mies. wg HITT). W opinii analityków brak istotności statystycznej otrzymanych wyników mógł być konsekwencją niskiej liczebności podgrup w stosunku do założonej wielkości grup w badaniu. W populacji ITT (3. lub 4. linia leczenia) nie przedstawiono danych dla OS.

Na podstawie analiz mITT oraz HITT wykazano, iż zastosowanie PIX w ramach 3. lub 4. linii leczenia w porównaniu z CHEM wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji mITT(5,8 mies. vs 2,8 mies.) oraz w populacji HITT (5,7 mies. vs 2,8 mies.).

W odniesieniu do częstości występowania ORR we wszystkich analizach – mITT, HITT oraz ITT, zastosowanie PIX w ramach 3. lub 4. linii leczenia wiązało się z istotną statystycznie przewagą w porównaniu z CHEM (48,0% vs 12,2% wg mITT oraz 43,6% vs 12,8% wg HITT)

Uzyskane wartości parametru NNT świadczą o dużej sile interwencji badanej.

Na podstawie analiz mITT oraz HITT wykazano także, iż zastosowanie PIX w ramach 3. lub 4. linii leczenia w porównaniu z CHEM wiąże się z istotnym statystycznie częstszym występowaniem potwierdzonej lub niepotwierdzonej całkowitej odpowiedzi na leczenie (28,0% vs 4,1% wg mITT oraz 23,1% vs 5,1% wg HITT). Uzyskane wartości parametru NNT świadczą o dużej sile interwencji badanej.

W ramach analizy skuteczności istotną statystycznie przewagę PIX względem CHEM wykazano również w odniesieniu do częstości występowania CR u chorych w populacji HITT (17,9% vs 0,0%). Uzyskana wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji badanej. Dla wskazanego punktu końcowego nie odnaleziono wyników dla populacji mITT oraz ITT.

Ocena bezpieczeństwa

PIX vs CHEM

Na podstawie badania *PIX301* możliwe było przeprowadzenie oceny profilu bezpieczeństwa piksantronu względem chemioterapii jedynie w populacji ITT, przy czym chorzy w 3. lub 4. linii leczenia stanowili około 80% wszystkich chorych.

W ocenie częstości występowania zgonów związanych ze stosowanym leczeniem oraz zgonów wynikłych ze zdarzeń niepożądanych raportowanych w czasie leczenia nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą PIX i CHEM. Wyjątek stanowiła częstość zgonów w wyniku progresji nowotworu, w odniesieniu do której wykazano różnicę istotną statystycznie na korzyść PIX (niższy odsetek zgonów u chorych z grupy PIX – 1,5% vs 11,9%).

W grupie badanej działania niepożądane raportowano u 80,9% chorych, natomiast w grupie CHEM u 56,7% chorych (różnica istotna statystycznie na korzyść CHEM). W odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych w ramach większości raportowanych kategorii zaburzeń nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PIX i CHEM. Znamienne statystycznie różnice między grupami odnotowane na korzyść interwencji kontrolnej dotyczyły jedynie następujących zaburzeń: zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem (67,6% vs 35,8%), leukopenia (25,0% vs 10,4%), neutropenia (48,5% vs 22,4%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem (23,5% vs 10,4%), przebarwienia skóry (10,3% vs 0,0%), zapalenie błon śluzowych (11,8% vs 1,5%), zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem (23,5% vs 10,4%) oraz obniżenie LVEF (19,1% vs 4,5%). Przy czym należy zauważyć, iż w przypadku zaburzeń krwi i układu chłonnego (w tym leukopenii i neutropenii) u chorych leczonych PIX, badanie krwi przeprowadzono 3-krotnie – w 1., 8. i 15. dniu badania, natomiast u połowy chorych leczonych CHEM badanie krwi przeprowadzono zaledwie raz – w 1. dniu badania, co mogło wiązać się z niedostatecznym raportowaniem hematologicznych działań niepożądanych u chorych leczonych CHEM.

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano ogółem u 51,5% chorych w grupie PIX oraz u 44,8% chorych w grupie CHEM. W odniesieniu do większości raportowanych kategorii zaburzeń nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PIX i CHEM. Istotną statystycznie przewagę na korzyść piksantronu odnotowano w odniesieniu do częstości występowania progresji nowotworu (1,5% vs 13,4%) oraz trombocytopenii (1,5% vs 9,0%).

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u prawie wszystkich chorych uczestniczących w badaniu (97,1% w grupie PIX oraz 91,0% w grupie CHEM). Natomiast zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia występowały istotnie częściej w grupie badanej (76,5% vs 52,2%). Spośród analizowanych kategorii zaburzeń znamiennej statystycznie przewagę na korzyść PIX odnotowano w odniesieniu do częstości występowania progresji nowotworu ogółem (1,5% vs 13,4%), biegunki ogółem (4,4% vs 17,9%) oraz niewydolności nerek ogółem (0,0% vs 7,5%). Istotną przewagę CHEM raportowano w odniesieniu do: zaburzeń krwi i układu chłonnego ogółem (76,5% vs 50,7%), leukopenii ogółem (25,0% vs 10,4%) oraz w 3. lub 4. stopniu nasilenia (23,5% vs 7,5%), neutropenii ogółem (50,0% vs 23,9%) oraz w 3. lub 4. stopniu nasilenia (41,2% vs 19,4%), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem (42,6% vs 22,4%), kaszlu ogółem (22,1% vs 4,5%), przebarwień skóry ogółem (10,3% vs 0,0%) oraz zapalenia błon śluzowych ogółem (11,8% vs 3,0%).

Spośród zdarzeń niepożądanych występujących istotnie statystycznie częściej w grupie PIX względem CHEM, najczęściej występowała neutropenia. Należy zauważyć, iż częstość występowania tego zdarzenia zmniejszała się w kolejnych cyklach PIX, zdarzenie to nie kumulowało się oraz nie wymagało rutynowego podawania G-CSF.

PIX (badanie jednoramienne)

W ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa piksantronu przedstawiono wyniki z jednoramiennego badania *Borchmann 2003*. Tak jak w przypadku badania *PIX301*, analizowano dane dla szerszej populacji (chorzy w 3. lub 4. linii leczenia stanowili około 66,7% wszystkich chorych).

W badaniu *Borchmann 2003* zgon związany z leczeniem raportowano jedynie u 1 (3,0%) z 33 chorych włączonych do badania. W ramach niehematologicznych działań niepożądanych odnotowano jedynie występowanie nudności o łagodnej do umiarkowanej ciężkości (30,3% chorych) oraz łysienie (9,1% chorych). Ponadto, w badaniu raportowano pojedyncze przypadki niehematologicznych zdarzeń niepożądanych o prawdopodobnym związku ze stosowanym leczeniem, tj. artretyzm, astenia czy zaburzenia wątroby i dróg żółciowych z podwyższeniem poziomu fosfatazy alkalicznej. Obniżenie LVEF o co najmniej 10% względem wartości początkowej dotyczyło 3 (9,1%) chorych. Najczęściej raportowanymi zaburzeniami były natomiast hematologiczne zdarzenia niepożądane, w tym: limfopenia (81,8% chorych), neutropenia (66,7%), niedokrwistość (42,4%) oraz trombocytopenia (15,2%). Zaburzenia te występowały z podobną częstością jak w grupie chorych leczonych piksantronem w badaniu

PIX301 (z wyjątkiem limfopenii, którą w badaniu PIX301 odnotowano jedynie u 4,4% chorych leczonych PIX).

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa przedstawiono informacje zawarte w *ChPL Pixuvri®* oraz ostrzeżenia i komunikaty o bezpieczeństwie stosowania piksantronu wydane w ramach *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków*, w których zwraca się szczególną uwagę na wpływ piksantronu na występowanie takich zdarzeń lub działań niepożądanych jak: zaburzenia krwi i układu chłonnego (efekt związany z ryzykiem supresji szpiku kostnego), zaburzenia serca (możliwy efekt kardi toksyczny), zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzenia ogólne i w miejscu podania.

W związku z powyższym zalecane jest monitorowanie stanu zdrowia chorego przed rozpoczęciem leczenia, okresowo w czasie leczenia oraz zaprzestanie przyjmowania piksantronu (lub redukcja dawki) w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu.

WNIOSKI

Analiza skuteczności piksantronu względem chemioterapii (poszczególne leki podawane w monoterapii) w 3. lub 4. linii leczenia wykazała znamienne przewagę piksantronu w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie (ORR, CR/CRu). Siła interwencji w przypadku istotnych statystycznie różnic została określona jako duża.

Analiza profilu bezpieczeństwa piksantronu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z chemioterapią w przypadku większości kategorii zaburzeń jest porównywalna. Należy jednakże pamiętać o opisanych ostrzeżeniach, wymagających monitorowania stanu zdrowia chorych podczas terapii PIX. Z drugiej strony, jako ważny aspekt uważa się, iż w przeciwieństwie do zarejestrowanych antracyklin (np. doksorubicyny) i antracenedionów (mitoksantron), piksantron w wyniku swojej budowy chemicznej, ma mniejszy potencjał wytwarzania reaktywnych form tlenu wiążących żelazo i tworzenia metabolitów alkoholu, co uważa się za działanie kardi toksyczne antracyklin. Dlatego też, stosowanie konwencjonalnych antracyklin jest ograniczone przez dozwoloną skumulowaną dawkę życiową leków z tej grupy.

Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania PIX i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa piksantronu jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie piksantronu w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę w terapii chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B w 3. lub 4. linii leczenia. Istotne wydaje się, że o ile w 1. i 2. linii leczenia schematy terapeutyczne są sprecyzowane to brak jest klarownych wytycznych leczenia w 3. lub 4. linii leczenia wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B. Według opinii klinicystów leczenie tych chorych zależy od indywidualnego podejścia danego ośrodka i różni się w zależności od preferencji lokalnych. Stąd też wydaje się, że piksantron, posiadający jako jedyny obecnie preparat wskazanie EMA w monoterapii tych chorych, odpowiada na istniejącą potrzebę medyczną.

9. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na przewagę skuteczności piksantronu względem chemioterapii w 3. lub 4. linii leczenia wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B. [REDACTED]

[REDACTED] Profile bezpieczeństwa piksantronu oraz chemioterapii uznano za porównywalne w przypadku większości analizowanych kategorii zaburzeń. Piksantron charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa przede wszystkim w aspekcie częstości występowania trombocytopenii. Należy jednakże pamiętać o często występujących zdarzeniach hematologicznych oraz opisanych w analizie ostrzeżeniach, wymagających monitorowania stanu zdrowia chorych w czasie terapii PIX.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w analizie mają wagę krytyczną (przeżycie całkowite oraz profil bezpieczeństwa) lub wysoką (pozostałe punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby). Jakość wyników oceniono na średnią (badanie *PIX301*) oraz bardzo niską (badanie *Borchmann 2003*), przede wszystkim ze względu na ograniczenia w metodyce analizowanych badań (szczegółowy opis oceny w rozdziale 6.8.3.).

Jednym ze znaczących wśród zidentyfikowanych ograniczeń w badaniu *PIX301* była założona przez badaczy metoda analizy statystycznej, która miała zapewnić wykrycie spodziewanej różnicy w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego (częstość występowania CR/CRu) w populacji ITT (przy 80-procentowej mocy testu) na poziomie istotności 15% w grupie PIX oraz 5% w grupie CHEM, przy liczebności grup po 160 chorych w każdej. Jednakże w wyniku wolno przebiegającego procesu rekrutacji chorych do badania ostatecznie włączono po 70 chorych w każdej grupie, jednocześnie nie zmieniając sposobu podejścia statystycznego do analizy. W ocenie analityków sposób podejścia statystycznego w badaniu mógł wpłynąć na nieuzyskanie istotności statystycznej części wyników (ocena parametru HR dla OS). Jednocześnie w rekomendacji NICE z 2014 roku [69] odnaleziono informację, odwołującą się

do opinii autorów badania, iż liczebność na poziomie 70 chorych w grupie, może zapewnić 40-procentową moc testu. Natomiast, w celu zapewnienia 81-procentowej mocy testu, przy analizowanej liczebności grup, proporcja odsetków chorych, którzy uzyskali CR/CRu musiałaby wynosić 22% w grupie PIX oraz 5% w grupie CHEM. Warunek ten został spełniony, ponieważ w populacji ITT CR/CRu odnotowano u 24,3% leczonych PIX oraz u 7,1% leczonych CHEM w momencie zakończenia okresu *follow-up* (p-wartość=0,009)³³.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jak wskazano powyżej, jej wyniki oparto jedynie na danych z jednego badania randomizowanego oraz dodatkowo z jednego badania jednoramiennego. W obu odnaleziono ograniczenia metodologiczne, dodatkowo grupy badanych chorych były niezbyt liczne. Należy jednak zauważyć, iż w analizowanej populacji nie odnaleziono dowodów naukowych o wyższej jakości, dlatego też przyjęto, iż wykorzystano najlepsze dostępne dane. W związku z powyższym wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono jako średnią.

Wiarygodność zewnętrzna analizy również została oceniona jako średnia, ponieważ w raporcie uwzględniono wyniki dla chorych w grupie kontrolnej, spośród których jedynie 31,3% otrzymywało chemioterapeutyki obecnie finansowane w Polsce w populacji docelowej – etopozyd (podawany dożylnie), ifosfamid, mitoksantron oraz gemcytabina. Istotnym jest jednak fakt, iż w analizowanych badaniach populację stanowili dorośli chorzy na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B (co najmniej 70% chorych na DLBCL), leczonych uprzednio z wykorzystaniem chemioterapii zawierającej antracykliny. W związku z powyższym badana w analizie populacja, z pewnym ograniczeniem może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Jednocześnie należy zauważyć, iż w populacji docelowej brak jest określonego schematu leczenia, który można by uznać za standard postępowania. Wskazywane przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym sposoby leczenia zwracają uwagę na dużą różnorodność stosowanych opcji terapeutycznych. Stąd niewłaściwym byłoby wybranie jednego, konkretnego protokołu lub leku stosowanego w ramach chemioterapii i uznanie go za faktyczny komparator do wykonania analizy

³³ Warunek ten nie został spełniony w momencie zakończenia leczenia, ponieważ w populacji ITT CR/CRu odnotowano u 20,0% w grupie PIX oraz u 5,7% w grupie CHEM (p-wartość=0,021).

porównawczej względem piksantronu. Uznano zatem, iż stosowane obecnie liczne opcje w ramach chemioterapii stanowią swego rodzaju „klasę terapeutyczną”. Zdecydowano iż bezpośrednie porównanie PIX vs chemioterapia na podstawie odnalezionego jedynego badania randomizowanego *PIX301* odznacza się większą wiarygodnością niż przeprowadzanie ewentualnego porównania pojedynczych ramion lub badań jednoramiennych dla PIX i CHEM, dla którego zestawienie wyników miałyby charakter głównie poglądowy. Dlatego pomimo ograniczeń związanych z zastosowaną w badaniu *PIX301* chemioterapią, zdecydowano o przeprowadzeniu porównania bezpośredniego PIX vs CHEM.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego spełniającego kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do wspomnianego przeglądu.

Ponadto nie odnaleziono żadnych zakończonych (nieopublikowanych), trwających lub planowanych badań klinicznych dla PIX stosowanego w monoterapii w populacji docelowej.

Pomimo ogólnych korzystnych rokowań i możliwości wyleczenia chorych na agresywne chłoniaki nieziarnicze, chorzy na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B (w tym DLBCL) mają te rokowanie niekorzystne. Dodatkowo, w przypadku tych chorych brak jest standardów postępowania przeciwnowotworowego. Obecnie stosowane protokoły wykorzystywane w terapii nawrotu NHL wiążą się z bardzo niskim odsetkiem odpowiedzi. Wyleczenie nie jest spodziewane w tej grupie chorych, a prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi jest bardzo niewielkie [24, 40].

Piksantron stanowi nową opcją terapeutyczną dla tej grupy chorych. Istotnym jest fakt, że w przeciwieństwie do zarejestrowanych antracyklin (doksorubicyna i inne) i innych antracenedionów (mitoksantron), piksantron z powodu wbudowania heteroatomu azotu do pierścienia i braku grup ketonowych ma mniejszy potencjał wytwarzania reaktywnych form tlenu wiążących żelazo i tworzenia metabolitów alkoholu, które uważa się za odpowiedzialne za działania kardi toksyczne antracyklin [19].

Na podstawie niniejszej analizy można wnioskować, że PIX jest wartościową opcją terapeutyczną dla chorych w populacji docelowej. Wykazano jego skuteczność w częstości występowania odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenia mediany czasu przeżycia wolnego od

progresji choroby, a także poprawy mediany czasu przeżycia całkowitego (wynik OS nieistotny statystycznie). Dlatego też pomimo ograniczonych danych wykazana przeciwnowotworowa aktywność PIX może zostać uznana za klinicznie istotną [24].

W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa warto zauważyć, iż pomimo że toksyczność hematologiczna jest głównym działaniem niepożądanym związanym z zastosowaniem piksantronu to nie ulega kumulacji i jest odwracalna. Natomiast częstość występowania kardiotoxyczności nie różniła się istotnie w porównywanych grupach, a odnotowane LVEF w grupie PIX występowały głównie bezobjawowo – wyniki te mogą stanowić potwierdzenie innowacyjności piksantronu, który został zaprojektowany w celu zmniejszenia kardiotoxyczności związanej z antracyklinami bez utraty skuteczności.

Wyniki przedstawione w niniejszej analizie wskazują, iż PIX może przewyciężyć oporność na wcześniejsze leczenie i stanowić dodatkową opcję terapeutyczną dla chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie agresywnego chłoniaka niezziarniczego z komórek B.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10.1.1. Ekspert 1

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]

10.1.2. Ekspert 2

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	■	
[REDACTED]			
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]

10.1.3. Ekspert 3

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]

10.1.4. Ekspert 4

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]

10.1.5. Ekspert 5

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

10.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 33.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	Pixantrone OR Pixuvri OR Pixolti OR BBR2778 OR "BBR 2778" OR "BBR-2778"	66	20	133 [^]
#2	random OR random* OR controlled OR control OR prospectiv* OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospectiv* OR observational OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR systematic* OR review OR "literature search" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	12 620 991	n/d	12 980 218 ^{^^}
#3	#1 AND #2	48	n/d	98

*publikacje odnalezione w bazach The Cochane Library: baza CENTRAL – 14, innych niż baza CENTRAL – 6

[^]zastosowano także deskryptor tn (ang. *trade name*) dotyczący nazwy handlowej

^{^^}zastosowano także deskryptor pt (ang. *publication type*) dotyczący metodyki badań

Data wyszukiwania: 07.10.2015 r.

10.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 34.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	Pixantrone OR Pixuvri	4
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Pixantrone OR Pixuvri	269

Baza	Strategia	Wynik
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Pixantrone OR Pixuvri	3
Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków http://www.adrreports.eu/PL/index.html	Pixantrone	1
	Pixuvri	1
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	Pixantrone OR Pixuvri	14
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Piksantron	0
	Pixuvri	0

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
Data wyszukiwania: 15.10.2015 r.

10.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

10.4.1. Badanie PIX301

PIX301 (publikacja Pettengell 2012 [75], abstrakt konferencyjny Pettengell 2013a [76], rekomendacja NICE 2014 [69], raport EMA 2012 [24])*

METODYKA

Badanie fazy III, randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte

(do badania włączano chorych w różnych liniach leczenia, jednakże na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności dla chorych w 3. lub 4. linii leczenia oraz dla bezpieczeństwa dla wszystkich włączonych chorych którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (brak wyników dotyczących oceny bezpieczeństwa w podziale na linie leczenia))

Opis metody randomizacji: tak, randomizacja blokowa o wielkości bloków 2 w każdym z 18 unikalnych kombinacji stratyfikacji, generowana w stosunku 1:1 za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej (ang. *Interactive Voice Response System*) ze stratyfikacją przeprowadzoną według lokalizacji ośrodka badawczego (Ameryka Północna vs Europa Zachodnia vs pozostałe regiony), wskaźnika IPI (0 vs 1 vs ≥ 2) oraz przeszczepienia komórek macierzystych w przeszłości (tak vs nie);

Zaślepienie: brak, jednakże zaślepienie stosowanego leczenia oraz wyników lokalnej oceny badaczy obejmowało niezależny panel centralny oraz niezależną komisję radiologiczną, które zostały powołane przez odrębną organizację prowadzącą badania kliniczne (ang. *Clinical Research Organization*) w celu wykonania obiektywnej oceny chorych;

Opis metody zaślepienia: n/d;

Opis utraty chorych z badania: tak, z badania utracono łącznie 114 (81,4%) ze 140 chorych, w tym:

- ⊗ w grupie PIX utracono łącznie 55 (78,6%) z 70 chorych:
 - ⊗ pełną terapię ukończyło 20 (28,6%) chorych, natomiast leczenie przerwało 50 (71,4%) chorych, w tym 28 (40,0%) chorych w wyniku progresji lub nawrotu choroby, 15 (21,4%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (2,9%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (2,9%) chorych z powodu niezgodności z kryteriami włączenia do badania oraz 3 (4,3%) chorych z innych powodów;
 - ⊗ w czasie okresu obserwacji utracono 37 (71,2%) z 52 chorych, w tym 30 (57,7%) chorych w wyniku zgonu, 3 (5,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 4 (7,7%) chorych z innych powodów;
- ⊗ w grupie CHEM utracono łącznie 59 (84,3%) z 70 chorych:
 - ⊗ pełną terapię ukończyło 16 (22,9%) chorych, natomiast leczenie przerwało 54 (77,1%) chorych, w tym 39 (55,7%) chorych w wyniku progresji lub nawrotu choroby, 9 (12,9%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 5 (7,1%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (1,4%) chorych z innego powodu;
 - ⊗ w czasie okresu obserwacji utracono 32 (74,4%) z 43 chorych, w tym 26 (60,5%) chorych w wyniku zgonu, 5 (11,6%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (2,3%) chorego z innego powodu;

Skala Jadad: 3/5;

Wyniki dla populacji ITT: nie:

- ⊗ populacja chorych do oceny profilu bezpieczeństwa (ang. *safety analysis*) – wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanej interwencji (PIX=68 vs CHEM=67);
- ⊗ populacja mITT (wszyscy zrandomizowani chorzy, u których potwierdzono agresywną postać chłoniaka B-komórkowego podczas powtórnej oceny lokalnej badaczy w ośrodku) – wyniki skuteczności dla 3. lub 4. linii leczenia (PIX=50 vs CHEM=49);
- ⊗ populacja HITT (wszyscy zrandomizowani chorzy, u których potwierdzono agresywną postać chłoniaka B-komórkowego przez niezależną ocenę centralną)** – wyniki dla 3. lub 4. linii leczenia (PIX=39 vs CHEM=39);

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Cell Therapeutics, Inc.;

PIX301 (publikacja Pettengell 2012 [75], abstrakt konferencyjny Pettengell 2013a [76], rekomendacja NICE 2014 [69], raport EMA 2012 [24])*

Liczba ośrodków: 66 (badanie zaplanowano do przeprowadzenia w ośrodkach w/na: Argentynie, Bułgarii, Kolumbii, Ekwadorze, Francji, Niemiec, Węgrzech, Indii, Peru, Polsce, Rumunii, Rosji, Ukrainie, Wielkiej Brytanii, Stanach Zjednoczonych oraz Urugwaju. Ostatecznie włączono chorych z ośrodków w Stanach Zjednoczonych – 8 chorych, z państw Europy Zachodniej – 38 chorych, oraz z pozostałych państw – 94 chorych);

Czas obserwacji: mediana czasu trwania leczenia + okres obserwacji:

- ⊗ dla PIX: około 21,8 mies. (3,8 mies. + 18 mies.);
- ⊗ dla CHEM: około 20,6 mies. (2,6 mies. + 18 mies.);

Analiza statystyczna: w celu zapewnienia 80% mocy testu do wykrycia spodziewanej różnicy w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego (CR/CRu) w populacji ITT na poziomie istotności 15% w grupie PIX oraz 5% w grupie CHEM, liczebność zaplanowano na 160 chorych w każdej z grup. Z uwagi na wolny proces rekrutacji chorych do badania (pomimo zwiększenia liczby ośrodków do 189 w 24 krajach), we wrześniu 2007 roku podjęto decyzję o zamknięciu procesu rekrutacji chorych w momencie uzyskania 100 chorych, u których histologia nowotworu została potwierdzona przez niezależną komisję centralną. Sposób podejścia statystycznego do analizy nie został zmieniony. Autorzy badania stwierdzili, iż liczebność na poziomie 70 chorych w grupie, może zapewnić 40-procentową moc testu. Natomiast, w celu zapewnienia 81-procentowej mocy testu, przy analizowanej liczebności grup, proporcja odsetka chorych, którzy uzyskali CR/CRu musiałaby wynosić 22% w grupie PIX oraz 5% w grupie CHEM;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek ≥ 18 r.ż.;
- ⊗ agresywny chłoniak niezziarniczny (*de novo* lub transformowany z postaci indolentnej) zgodnie ze zaktualizowaną europejsko-amerykańską klasyfikacją chłoniaków (ang. *Revised European-American Lymphoma*) oraz z klasyfikacją WHO;
- ⊗ nawrót choroby po co najmniej 2 liniach chemioterapii, włączając co najmniej 1 standardowy schemat oparty na antracyklinach, na który odpowiedź trwała co najmniej 24 tygodnie;
- ⊗ wcześniejsze zastosowanie RTX (chorzy CD20+ z ośrodków znajdujących się w państwach, w których dostępne jest leczenie RTX);
- ⊗ nawrót choroby po wcześniejszym SCT (dopuszczalne, niewymagane);
- ⊗ przewidywana długość życia – co najmniej 3 miesiące;
- ⊗ stan sprawności w skali ECOG 0-2;
- ⊗ co najmniej jedna mierzalna zmiana w obrazie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, na podstawie której można ocenić odpowiedź na leczenie (z wyłączeniem, gdy jedynym obszarem zajęтым chorobą jest skóra, wyczuwalne palpacyjnie węzły chłonne, śledziona lub szpik kostny);
- ⊗ LVEF $\geq 50\%$ (pomiar za pomocą testu MUGA);
- ⊗ brak utrzymującego się efektu toksycznego po uprzedniej terapii;
- ⊗ prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego oraz narządów wewnętrznych;
- ⊗ stężenie hemoglobiny $\geq 8\text{g/dl}$, całkowita liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ (w przypadku zajęcia szpiku kostnego: całkowita liczba neutrofilów $>0,5 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $>10 \times 10^9/l$);
- ⊗ całkowity poziom bilirubiny $\leq 1,5 \times$ górnej granicy normy, kreatyniny $\leq 1,5 \times$ górnej granicy normy, fosfatazy alkalicznej $\leq 2,0 \times$ górnej granicy normy, poziom AspAT oraz ALAT $\leq 2,0 \times$ górnej granicy normy (w przypadku zajęcia wątroby: poziom AspAT oraz ALAT $\leq 5,0 \times$ górnej granicy normy).

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ uprzednie stosowanie doksorubicyny w skumulowanej dawce (lub ekwiwalentu) wynoszącej więcej niż 450 mg/m^2 ;
- ⊗ kardiotoksyczność 3. lub 4. stopnia wg NYHA, przebyty zawał serca w czasie ostatnich 6 miesięcy, zaburzenia rytmu serca o ciężkim nasileniu, nieustabilizowane nadciśnienie tętnicze lub dławica piersiowa;
- ⊗ histologicznie potwierdzony chłoniak Burkitta, białaczka limfoblastyczna, chłoniak z komórek płaszczka, chłoniak z aktywnym zajęciem centralnego układu nerwowego lub chłoniak w przebiegu HIV;

PIX301 (publikacja Pettengell 2012 [75], abstrakt konferencyjny Pettengell 2013a [76], rekomendacja NICE 2014 [69], raport EMA 2012 [24])*			
<p>⊗ chemioterapia, radioterapia lub inny rodzaj terapii przeciwnowotworowej (w tym kortykosteroidy w dawce ≥ 10 mg/dobę ekwiwalentu prednizonu) w czasie 2 tygodni przed randomizacją. 8 tygodni w przypadku terapii radioimmunizacyjnej lub osiągnięcie przed randomizacją liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$;</p> <p>⊗ zakażenie wirusem HIV w wywiadzie.</p>			
Dane demograficzne (populacja ITT)			
Parametr		Grupa badana (PIX)	Grupa kontrolna (CHEM)
Liczba chorych		70	70
Mężczyźni, n (%)		46 (65,7)	40 (57,1)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		60 (18; 80)	58 (26; 82)
Chorzy > 60 r.ż., n (%)		36 (51,4)	31 (44,3)
Masa ciała , mediana (zakres) [kg]		70,0 (45; 117)	67,5 (37; 115)
Rasa, n (%)	Kaukaska	46 (65,7)	44 (62,9)
	Czarna	0 (0,0)	0 (0,0)
	Azjatycka	10 (14,3)	13 (18,6)
	Latynoska	7 (10,0)	6 (8,6)
	Rdzeni Amerykanie	1 (1,4)	1 (1,4)
	Inna	6 (8,6)	6 (8,6)
Czas trwania choroby, mediana (zakres) [mies.]		32,0 (7; 160)	31,6 (0; 333)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	26 (37,1)	23 (32,9)
	1	30 (42,9)	32 (45,7)
	2	14 (20,0)	14 (20,0)
	3	0 (0,0)	1 (1,4)
Stopień zaawansowania choroby wg klasyfikacji Ann Arbor, n (%)	I-II	19 (27,1)	14 (20,0)
	III-IV	51 (72,9)	56 (80,0)
Wskaźnik IPI, n (%)	0-1	21 (30,0)	17 (24,3)
	2	25 (35,7)	27 (38,6)
	≥ 3	24 (34,3)	25 (35,7)
	b/d	0 (0,0)	1 (1,4)
Występowanie ≥ 1 przerzutu poza węzłami chłonnymi, n (%)		34 (48,6)	33 (47,1)
Typ odpowiedzi nowotworu na poprzednie leczenie, n (%)	Chłoniak oporny [^]	40 (57,1)	40 (57,1)
	Chłoniak nawrotowy ^{^^}	28 (40,0)	30 (42,9)
	b/d	2 (2,9)	0 (0,0)
Podtyp histologiczny (ocena lokalna badaczy w ośrodku), n (%)	DLBCL	53 (75,7)	51 (72,9)
	Transformowany chłoniak indolentny	10 (14,3)	9 (12,9)
	Chłoniak z obwodowych komórek T o nieklasyfikowanym podtypie	3 (4,3)	7 (10,0)

PIX301 (publikacja Pettengell 2012 [75], abstrakt konferencyjny Pettengell 2013a [76], rekomendacja NICE 2014 [69], raport EMA 2012 [24])*			
	Pierwotny układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek typu null	3 (4,3)	1 (1,4)
	Chłoniak grudkowy 3. stopnia	1 (1,4)	2 (2,9)
Odpowiedź na ostatnio stosowaną chemioterapię, n (%)	CR/CRu	17 (24,3)	18 (25,8)
	Odpowiedź częściowa	19 (27,1)	25 (35,7)
	Choroba stabilna	9 (12,9)	6 (8,6)
	Progresja choroby	22 (31,4)	21 (30,0)
Czas od ostatniej chemioterapii do randomizacji, mediana (zakres) [mies.]		9,0 (1; 86)	8,0 (1; 190)
Liczba wcześniejszych linii chemioterapii, mediana (zakres)		3,0 (2,0; 9,0)	3,0 (2,0; 9,0)
Liczba wcześniejszych linii chemioterapii, n (%)	2	32 (45,7)	24 (34,3)
	3-5	35 (50,0)	42 (60,0)
	≥6	3 (4,3)	4 (5,7)
Wielkość ekwiwalentu dawki uprzednio stosowanej doksorubicyny, mediana (zakres) [mg/m ²]		292,9 (51; 472)	315,5 (15; 681)
Wcześniejsze stosowanie RTX, n (%)		38 (54,3)	39 (55,7)
Wcześniejsze zastosowanie przeszczepienia komórek macierzystych, n (%)		11 (15,7)	10 (14,3)
Populacja mITT			
Liczba chorych		64	62
Mężczyźni, n (%)		40 (62,5)	34 (54,8)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		60,0 (18; 80)	58,0 (26; 77)
Stopień zaawansowania choroby wg klasyfikacji Ann Arbor, n (%)	I-II	17 (26,6)	12 (19,4)
	III-IV	47 (73,4)	50 (80,6)
Wskaźnik IPI, n (%)	0-1	17 (26,6)	15 (24,2)
	≥2	47 (73,4)	47 (75,8)
Występowanie ≥1 przerzutu poza węzłami chłonnymi, n (%)		31 (48,4)	28 (45,2)
Liczba wcześniejszych linii chemioterapii, mediana (zakres)		3,0 (2; 9)	3,0 (2; 8)
Wcześniejsze stosowanie RTX, n (%)		38 (59,4)	38 (61,3)
Podtyp histologiczny (ocena lokalna badaczy w ośrodku), n (%)	DLBCL	53 (82,8)	51 (82,3)
	Transformowany chłoniak indolentny	10 (15,6)	9 (14,5)
	Chłoniak grudkowy 3. stopnia	1 (1,6)	2 (3,2)
Populacja HIT			
Liczba chorych		50 ^{^^}	47 ^{^^}
Mężczyźni, n (%)		31 (62,0)	24 (51,1)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		60,0 (28; 80)	58,0 (26; 77)
		I-II	13 (26,0)
			12 (25,5)

PIX301 (publikacja Pettengell 2012 [75], abstrakt konferencyjny Pettengell 2013a [76], rekomendacja NICE 2014 [69], raport EMA 2012 [24])*			
Stopień zaawansowania choroby wg klasyfikacji Ann Arbor, n (%)	III-IV	37 (74,0)	35 (74,5)
Wskaźnik IPI, n (%)	0-1	12 (24,0)	13 (27,7)
	≥2	38 (76,0)	34 (72,3)
Występowanie ≥1 przerzutu poza węzłami chłonnymi, n (%)		24 (48,0)	22 (46,8)
Liczba wcześniejszych linii chemioterapii, mediana (zakres)		3,0 (2; 9)	3,0 (2; 8)
Wcześniejsze stosowanie RTX, n (%)		30 (60,0)	26 (55,3)
Podtyp histologiczny (ocena lokalna badaczy w ośrodku), n (%)	DLBCL	41 (82,0)	41 (87,2)
	Transformowany chłoniak indolentny	7 (14,0)	5 (10,6)
	Chłoniak grudkowy 3. stopnia	2 (4,0)	1 (2,1)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: Dimaleinian piksantronu i.v., w dawce 85 mg/m² (ekwiwalent 50 mg/m² PIX) w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu przez maksymalnie 6 cykli.</p> <p>Dopuszczalna była jednokrotna redukcja dawki u chorych, u których stwierdzono neutropenię w czasie trwania terapii.</p> <p>Interwencja kontrolna: 1 z 6 chemioterapeutyków podawanych w monoterapii max. do 6 cykli (wyniki podane łącznie) zgodnie z praktyką kliniczną stosowaną w danym ośrodku przez lekarza prowadzącego (odsetki przeliczone na 67 chorych, którzy ostatecznie otrzymali co najmniej 1 dawkę leku):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ oksalipatyna (i.v.) w dawce 100 mg/m² w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu – 30 (44,8%) chorych; ⊗ ifosfamid (i.v.) w dawce 3 000 mg/m² w 1. i 2. dniu każdego 4-tygodniowego cyklu – 12 (17,9%) chorych; ⊗ winorelbina (i.v.) w dawce 30 mg/m² w 1., 8. 15. i 22. dniu każdego 4-tygodniowego cyklu – 11 (16,4%) chorych; ⊗ etopozyd (podawany doustnie) w dawce 100 mg/m² w 1., 2. 3. 4. i 5. dniu każdego 4-tygodniowego cyklu – 5 (7,5%) chorych; ⊗ etopozyd (i.v.) w dawce 50 mg/m² codziennie przez 21 dni każdego 4-tygodniowego cyklu – 4 (6,0%) chorych; ⊗ mitoksanton (i.v.) w dawce 14 mg/m² w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu – 4 (6,0%) chorych; ⊗ gemcytabina (i.v.) w dawce 1 250 mg/m² w 1., 8. i 15. dniu każdego 4-tygodniowego cyklu – 1 (1,5%) chory. <p>Jako potencjalny komparator, w protokole uwzględniano również rytuksymab, jednakże ostatecznie nie włączono żadnego chorego stosującego ten lek.</p> <p>Mediana liczby cykli leczenia wynosiła 4 (zakres: 2; 6) w grupie PIX oraz 3 (zakres: 2; 6) w grupie CHEM. W grupie PIX 6. cykl terapeutyczny rozpoczęło 22 (32,4%) z 68 chorych, natomiast w grupie CHEM: 19 (28,4%) z 67 chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku. Kompletną terapię składającą się z 6 cykli ukończyło 20 (28,6%) chorych w grupie PIX oraz 16 (22,9%) chorych w grupie CHEM.</p> <p>Mediana czasu trwania terapii (od momentu randomizacji do ostatniej dawki leku podanej w czasie wizyty chorego) była dłuższa w grupie PIX: 3,8 mies. (zakres: 0,5; 8,1) względem CHEM: 2,6 mies. (zakres: 0,0; 6,1).</p> <p>Mediana intensywności dawki w grupie PIX wynosiła 55 mg/m²/tydzień (zakres: 24; 64). Mediana relatywnej intensywności dawki wynosiła:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w grupie PIX: 90,6% (zakres: 20; 102); ⊗ w grupie CHEM: >93% (z wyjątkiem chorych otrzymujących winorelbinę). 			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <p>Wyniki dotyczące skuteczności dla chorych w 3. lub 4. linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniki dla populacji ITT: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ PFS; ⊗ ORR; ⊗ wyniki dla populacji mITT: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ OS; 			

PIX301 (publikacja Pettengell 2012 [75], abstrakt konferencyjny Pettengell 2013a [76], rekomendacja NICE 2014 [69], raport EMA 2012 [24])*

- ⊛ PFS;
- ⊛ odpowiedź na leczenie (ORR, CR/CRu);
- ⊛ wyniki dla populacji HITT:
 - ⊛ OS;
 - ⊛ PFS;
 - ⊛ odpowiedź na leczenie: ORR, CR/CRu oraz CR;

Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa (dla wszystkich chorych ogółem uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa, bez podziału na linie leczenia):

- ⊛ zgony związane z leczeniem;
- ⊛ działania niepożądane;
- ⊛ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊛ zdarzenia niepożądane.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊛ wyniki skuteczności dla wszystkich chorych ogółem (niezależnie od linii leczenia).

*charakterystykę badania przedstawiono w oparciu o informacje zawarte publikacji głównej (*Pettengell 2012*), które uzupełniono o informacje zawarte w raporcie *EMA 2012* oraz publikacji *Pettengell 2013a*

**do populacji HITT nie włączono 36 chorych z populacji ITT: 25 chorych z potwierdzoną agresywną postacią chłoniaka nieziarniczego, 3 chorych z indolentną postacią chłoniaka, 6 chorych, dla których brakowało wystarczających informacji na temat histologii nowotworu oraz 2 chorych, dla których nie posiadano raportu od patologa

^chłoniak oporny definiowany w przypadku gdy u chorego upłynęło mniej niż 8 miesięcy od momentu rozpoczęcia poprzedniej chemioterapii do randomizacji (niezależnie od uzyskania odpowiedzi na leczenie) lub w przypadku choroby stabilnej (brak odpowiedzi) lub progresującej po otrzymaniu uprzedniej chemioterapii

^^chłoniak nawrotowy definiowany w przypadku gdy u chorego upłynęło co najmniej 8 miesięcy od momentu rozpoczęcia poprzedniej chemioterapii (stwierdzenie częściowej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie) do randomizacji

^^^liczebność populacji HITT przedstawiono na podstawie najnowszych publikacji do badania (abstrakt konferencyjny *Pettengell 2013a* oraz rekomendacja *NICE 2014*) zawierających wyniki dla tej populacji. W publikacji głównej oraz w raporcie *EMA* z 2012 roku podano natomiast, iż do populacji HITT zakwalifikowano 54 chorych w grupie PIX oraz 50 chorych w grupie CHEM

10.4.2. Badanie *Borchmann 2003*

Borchmann 2003 [74]	
METODYKA	
<p>Badanie prospektywne II fazy, eksperymentalne, jednoramienne</p> <p>Opis metody randomizacji: nie, chorych włączano do badania między lutym 2000 roku, a marcem 2001 roku;</p> <p>Zaślepienie: brak;</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, w badaniu utracono łącznie 27 (81,8%) z 33 chorych, w tym 19 (57,6%) chorych w wyniku progresji choroby, 4 (12,1%) chorych z powodu wystąpienia niehematologicznej toksyczności, 3 (9,1%) chorych z powodu odmowy udziału w badaniu oraz 1 (3,0%) chorego w wyniku zgonu będącego reperkusją posocznicy;</p> <p>Skala NICE: 6/8 (brak informacji czy chorzy włączani byli kolejno do badania oraz brak wyników przedstawionych w podgrupach);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak;</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: niemożliwe jest zakwalifikowanie tego badania wg klasyfikacji AOTMIT;</p> <p>Sponsor: b/d (autorzy badania zgłosili brak konfliktu interesów);</p> <p>Liczba ośrodków: 8 (Francja – 3 oraz Niemcy – 5);</p> <p>Czas obserwacji: około 14 miesięcy (w publikacji nie podano jednoznacznej informacji dotyczącej czasu trwania całkowitego okresu obserwacji u chorych, dlatego jego prawdopodobny czas trwania oszacowano na podstawie mediany czasu trwania leczenia (2 miesiące) oraz podanego okresu <i>follow-up</i> (12 miesięcy);</p> <p>Analiza statystyczna: b/d;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek ≥ 18 r.ż.; ⊗ nawrotowy, agresywny chłoniak niezziarniczny potwierdzony histologicznie oraz charakteryzujący się dwuwymiarową mierzalnością zmian chorobowych, stwierdzony na podstawie zaktualizowanej europejsko-amerykańskiej klasyfikacji chłoniaków (ang. <i>Revised European-American Lymphoma</i>); ⊗ nawrót choroby po chemioterapii zawierającej antracykliny, po której czas wolny od progresji do momenty włączenia do badania wynosił co najmniej 6 miesięcy (maksymalna liczba uprzednio stosowanych schematów chemioterapeutycznych zawierających antracykliny wynosiła 3). W przypadku stosowania w ramach poprzedniej linii leczenia terapii niezawierającej antracykliny włączano chorych u których nawrót wystąpił w krótszym okresie czasu; ⊗ prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego (stężenie hemoglobiny ≥ 8 g/dl, całkowita liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$); ⊗ stan sprawności w skali ECOG 0-2; ⊗ całkowity poziom bilirubiny $\leq 1,25$ x górnej granicy normy, kreatyniny $\leq 1,5$ x górnej granicy normy; ⊗ LVEF $\geq 30\%$ (pomiar za pomocą testu MUGA). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ przebyty zawał serca w czasie ostatnich 12 miesięcy; ⊗ aktywna dławica piersiowa; ⊗ niewyrównana czynna choroba serca. 	
Dane demograficzne	
Parametr	Grupa badana (PIX)
Liczba chorych	33
Mediana wieku (zakres) [lata]	66 (24; 81)
Chorzy > 65 r.ż., n (%)	22 (66,7)

Borchmann 2003 [74]		
Liczba mężczyzn (%)		18 (54,5)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	4 (12,1)
	1	26 (78,8)
	2	3 (9,1)
Stopień zaawansowania choroby, n (%)	I-II	8 (24,2)
	III	6 (18,2)
	IV	19 (57,6)
Wskaźnik IPI, n (%)	0-1	2 (6,1)
	2	15 (45,5)
	3	11 (33,3)
	4	1 (3,0)
	b/d	4 (12,1)
Podtyp histologiczny, n (%)	DLBCL	24 (72,7)
	MCL	7 (21,2)
	Inne	2 (6,1)
Czas od ostatniej chemioterapii do momentu włączenia do badania, mediana (zakres) [dni]		123 (6; 1 825)
Liczba wcześniejszych linii terapii, n (%)	0	1 (3,0)
	1	6 (18,2)
	2	11 (33,3)
	3	11 (33,3)
	≥4	4 (12,1)
Liczba wcześniejszych linii chemioterapii, mediana (zakres)		2 (0; 5)
Wcześniejsze zastosowanie chemioterapii wysokodawkowej + ASCT, n (%)		2 (6,1)
Wcześniejsze zastosowanie radioterapii, n (%)		5 (15,2)

Borchmann 2003 [74]

INTERWENCJA

Interwencja badana: Dimaleinian piksantronu i.v., w dawce 85 mg/m² (ekwiwalent 50 mg/m² PIX) w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu przez maksymalnie 6 cykli lub do progresji choroby.

Każdorazowo przed infuzją PIX jako profilaktykę przeciwwymiotną, podawano chorym agonistę 5HT-3.

U chorych, u których (między dawkami w 1. cyklu) stwierdzono zmniejszenie liczby neutrofilów $<1,0 \times 10^9/l$ oraz liczby płytek krwi $<75 \times 10^9/l$, opóźniano podawanie kolejnej dawki leku, aż do momentu poprawy tych parametrów.

Każdy kolejny cykl rozpoczynano wyłącznie w przypadku gdy całkowita liczba neutrofilów wynosiła $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$. Na opóźnienie podawanego leczenia nie miało wpływu wystąpienie niehematologicznych działań niepożądanych w <2 . stopniu nasilenia. W przypadku niespełnienia kryteriów, rozpoczęcie kolejnego cyklu leczenia opóźniano o 1-2 tygodnie, do momentu wyrównania stanu chorego. Jeżeli po 2 tygodniach nie nastąpiła poprawa, dawkę interwencji zredukowano o 20%. Jeśli w 6. tygodniu leczenia pomimo redukcji dawki nie stwierdzono poprawy klinicznej chorego wykluczano z badania.

W trakcie trwania badania dopuszczano podawanie G-CSF zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej.

Redukcję dawki o 20% zastosowano również w przypadku:

- ⊗ niehematologicznych działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia nasilenia;
- ⊗ trombocytopenii 4. stopnia nasilenia.

Suma wszystkich cykli PIX podanych chorym wynosiła 103. Mediana cykli PIX wynosiła 2 (zakres: 1; 6) – 8 tygodni.

Pełne dawkowanie w 1., 8. oraz 15. dniu cyklu otrzymało 27 (81,8%) chorych. U pozostałych chorych dawka w 8. i/lub 15. dniu została pominięta z powodu wystąpienia hematotoksyczności lub progresji choroby.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ profil bezpieczeństwa:
 - ⊗ zgony związane z leczeniem;
 - ⊗ niehematologiczne zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym związku ze stosowanym leczeniem;
 - ⊗ hematologiczne zdarzenia niepożądane.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ wyniki skuteczności (w publikacji nie przedstawiono odrębnych wyników dla chorych w 3. lub 4. linii leczenia).

10.5. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 35.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Furness 2013 [77]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>IQWiG 2013 [78]</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy zawierający ocenę i komentarz do dossier dla piksantronu.
<i>Mukherji 2010 [79]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>NHSC 2009 [80]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Papadatos-Pastos 2013 [81]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Pean 2013 [82]</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy podsumowujący raport wydany przez EMA w 2012 roku.
<i>Pettengell 2015 [83]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Volpetti 2014 [84]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.

Tabela 36.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Derigs 2013 [85]</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>PIX301</i> dla podgrupy chorych, którzy uzyskali CR/CRu. Nie przedstawiono wyników dotyczących skuteczności dla populacji docelowej (chorzy leczeni w 3. lub w 4. linii) oraz dodatkowych wyników dla oceny profilu bezpieczeństwa.
<i>Engert 2006 [86]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opis metodyki do badania <i>PIX301</i> .
<i>Pettengell 2009a [87]</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>PIX301</i> opublikowany przed datą publikacji głównej.
<i>Pettengell 2009b [88]</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>PIX301</i> opublikowany przed datą publikacji głównej.
<i>Pettengell 2010 [89]</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>PIX301</i> opublikowany przed datą publikacji głównej.
<i>Pettengell 2013b [90]</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>PIX301</i> dla podgrupy chorych, którzy uzyskali CR/CRu. Nie przedstawiono wyników dotyczących skuteczności dla populacji docelowej (chorzy leczeni w 3. lub w 4. linii) oraz dodatkowych wyników dla oceny profilu bezpieczeństwa.
<i>Pettengell 2014 [91]</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>PIX301</i> dla podgrupy chorych, którzy uzyskali CR/CRu. Nie przedstawiono wyników dotyczących skuteczności dla populacji docelowej (chorzy leczeni w 3. lub w 4. linii) oraz dodatkowych wyników dla oceny profilu bezpieczeństwa.

10.6. Skale oceny jakości badań

Tabela 37.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 38.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 39.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) – wykazanie zależności efektu od dawki (+1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 40.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ²
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

10.7. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 41.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdz. 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, rozdz. 3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdz. 5.
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, rozdz. 6.
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdz.6.3
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdz.6.4, 6.8, 6.9 i 6.10

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdz.6.4.3 i 6.8
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdz.6.3.1 i 6.4.1
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdz. 6.3, 6.4 i 10.5
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdz.6.8 i 10.4
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdz.6.8 i 10.4
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdz.6.8 i 10.4
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdz.6.8 i 10.4
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdz.6.8 i 10.4
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdz.6.8 i 10.4
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdz. 10.4
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdz. 10.4
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdz. 6.9, 6.10 i 6.11

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdz. 6.13

Źródło: opracowanie własne

11. Spis tabel

Tabela 1. Agresywne postacie NHL z komórek B	23
Tabela 2. Liczba nowych zachorowań na agresywnego NHL z komórek B w 2012 roku w Polsce	25
Tabela 3. Czynniki ryzyka rozwoju DLBCL	26
Tabela 4. Zaawansowanie kliniczne chłoniaków nieziarnicznych według klasyfikacji Ann Arbor z modyfikacją Cotswolds	30
Tabela 5. Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla chłoniaków nieziarnicznych	30
Tabela 6. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B	37
Tabela 7. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	42
Tabela 8. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla piksantronu wydanych przez zagraniczne organizacje	50
Tabela 9. Modyfikacja dawki z powodu toksyczności hematologicznej w 8. i 15. dniu każdego cyklu	55
Tabela 10. Modyfikacja leczenia z przyczyn innych niż toksyczność hematologiczna	55
Tabela 11. Analiza sposobu refundacji potencjalnych komparatorów	60
Tabela 12. Charakterystyka substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii stanowiących komparator dla PIX	64
Tabela 13. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I	84
Tabela 14. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II	88
Tabela 15. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	95

Tabela 16. Charakterystyka badań włączonych do analizy	102
Tabela 17. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>PIX301</i> (publikacja <i>Pettengell 2012</i> , raport <i>EMA 2012</i> , abstrakt <i>Pettengell 2013a</i> oraz rekomendacja <i>NICE 2014</i>) oraz <i>Borchmann 2003</i>	107
Tabela 18. Podsumowanie odpowiedzi wg oceny przeprowadzonej przez niezależną komisję (populacja ITT)	111
Tabela 19. Czas przeżycia całkowitego	113
Tabela 20. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	114
Tabela 21. Odpowiedź na leczenie (ORR, CR/CRu, CR)	116
Tabela 22. Częstość występowania zgonów związanych ze stosowanym leczeniem	119
Tabela 23. Częstość występowania zgonów wynikłych ze zdarzeń niepożądanych raportowanych w czasie leczenia	121
Tabela 24. Częstość występowania działań niepożądanych (TEAE)*	125
Tabela 25. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (TEAE)	132
Tabela 26. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	136
Tabela 27. Częstość występowania zgonów związanych z leczeniem.....	147
Tabela 28. Częstość występowania niehematologicznych działań niepożądanych.....	148
Tabela 29. Częstość występowania niehematologicznych zdarzeń niepożądanych o prawdopodobnym związku ze stosowanym leczeniem.....	149
Tabela 30. Częstość występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych	150
Tabela 31. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Pixuvri®. 155	
Tabela 32. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych piksantronem	158

Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	198
Tabela 34. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	198
Tabela 35. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	209
Tabela 36. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....	210
Tabela 37. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	211
Tabela 38. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	211
Tabela 39. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE	212
Tabela 40. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	212
Tabela 41. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	214

12. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I86

Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II93

13. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
 2. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Alexan®*, <http://onkologia-online.pl/upload/1/12/Alexan.pdf> (data dostępu: 16.10.2015)
 3. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Alkeran®*, http://leki.urpl.gov.pl/files/18_Alkeran_2mg_tabl_powl..pdf (data dostępu: 16.10.2015)
 4. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Carbomedac®*, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=5770> (data dostępu: 16.10.2015)
 5. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatin-Ebewe®*, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1459> (data dostępu: 16.10.2015)
 6. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Doxorubicin-Ebewe®*, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8795> (data dostępu: 16.10.2015)
 7. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Epirubicin Accord®*, http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/2/EpirubicinAccord_spc.pdf (data dostępu: 16.10.2015)
 8. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton®*, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2202> (data dostępu: 16.10.2015)
 9. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan®*, http://leki.urpl.gov.pl/files/Endoxan_50_drazetki.pdf (data dostępu: 16.10.2015)
 10. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Etoposid-Actavis®*, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=18012> (data dostępu: 16.10.2015)
 11. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Gembin®*, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23843> (data dostępu: 16.10.2015)
 12. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Holoxan®*, http://www.baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/Oncology/Holoxan_2_g.pdf (data dostępu: 16.10.2015)
-

-
13. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Leukeran®*, http://leki.urpl.gov.pl/files/18_Leukeran_2mg.pdf (data dostępu: 16.10.2015)
 14. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Levact®*, http://mundipharma.pl/wp/wp-content/uploads/ChPL_Levact.pdf (data dostępu: 08.11.2015)
 15. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Mabthera®*, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf (data dostępu: 08.11.2015)
 16. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Medrol®*, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4230> (data dostępu: 16.10.2015)
 17. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Mitoxantron-Ebewe®*, [http://onkologia-online.pl/upload/1/832/Mitoxantron-Ebewe_\[2014.02.03\].pdf](http://onkologia-online.pl/upload/1/832/Mitoxantron-Ebewe_[2014.02.03].pdf) (data dostępu: 19.01.2016)
 18. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Pabi-Dexamethason®*, <http://leki.urpl.gov.pl/files/PabiDexamethason.pdf> (data dostępu: 16.10.2015)
 19. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Pixuvri®*, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002055/WC500127968.pdf (data dostępu: 16.10.2015)
 20. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Uromitexan®*, <http://www.baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/Oncology/Uromitexan.pdf> (data dostępu: 16.10.2015)
 21. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Vincristin-Richter®*, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=7057> (data dostępu: 16.10.2015)
 22. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
 23. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
 24. European Medicines Agency, *CHMP assessment report, Pixuvri®*, 16 February 2012 EMA/309145/2012; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-
-

-
- [_Public_assessment_report/human/002055/WC500127970.pdf](#) (data dostępu: 07.10.2015)
25. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, <http://www.adrreports.eu/PL/index.html>, (data dostępu: 15.10.2015)
26. Food and Drug Administration, *Guidance for Industry Clinical Trail Endpoints the Approval of Cancer Drugs and Biologics*, May 2007, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf> (data dostępu: 16.10.2015)
27. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
28. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0, The Cochrane Collaboration 2011*, www.cochrane-handbook.org (data dostępu 07.10.2015)
29. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12
30. Jurczak W., Walewski J., *Chłoniak z komórek płaszczka — optymalne podejście do leczenia w świetle wyników badań klinicznych*, Onkologia w Praktyce Klinicznej 2007, Tom 3, nr 5: 254–258
31. Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://epid.coi.waw.pl/krn/> (data dostępu: 20.10.2015)
32. Montoto S., Fitzgibbon J., *Transformation of indolent B-Cell lymphomas*; J Clin Oncol 2011; 29(14): 1827-1834
33. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, National Library of Medicine, *Severity grading in drug induced liver injury*, <http://livertox.nih.gov/Severity.html> (data dostępu: 28.01.2016)
34. NCT01321541, *Comparison of Pixantrone + Rituximab With Gemcitabine + Rituximab in Patients With Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma or Follicular Grade 3 Lymphoma Who Have Relapsed After Therapy and Are Not Eligible for Stem Cell Transplant* <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=697997&version=HealthProfessional> (data dostępu: 20.10.2015 r.)
-

-
35. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r.*
 36. Pazdur R., *Endpoints for assessing drug activity in clinical trials*, *The Oncologist* 2008, 13: 19-21
 37. Pettengell R., Coiffier B., Narayanan G. i in., *Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial*, *The Lancet Oncology* 2012; 13: 696–706
 38. Prophmed, *Podstawowe badania biochemiczne*, http://www.prophmed.pl/laboratoryjne_wartosci_referencyjne.html (data dostępu: 28.01.2016)
 39. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf (data dostępu 07.10.2015 r.)
 40. Raut L.S., Chakrabarti P.P., *Management of relapsed-refractory diffuse large B cell lymphoma*, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3961873/> (data dostępu 23.10.2015 r.)
 41. *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*
 42. Saad E. D., Research D., Paulo S. i in., *Overall Survival: Patient Outcome, Therapeutic Objective, Clinical Trial End Point, or Public Health Measure?*, *Journal of Clinical Oncology* 2012, 30(15): 1750-1754
 43. Sehn L., Gascoyne R., *Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity*, *Blood Journal* 2014, 1-36
-

-
44. Sułek K., *Chłoniak rozlany z dużych limfocytów B – charakterystyka postaci i ich różnicowanie*, Acta Haematologica Polonica 2011, 42, Nr 4: 609–617
 45. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne 2012*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012: 1656-1670
 46. Szymczyk M., Walewski J., *Chłoniak z komórek płaszczka – współczesne poglądy na diagnostykę i leczenie*, Hematologia 2010, tom 1, nr 4: 330–341
 47. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696)
 48. Walewski J., *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Chłoniak Burkitta*, Polska Unia Onkologii, Warszawa 2013, 916-925
 49. Warzocha K., *Diagnostyka i leczenie chłoniaków nieziarnicznych*; Postępy Nauk Medycznych 2011; 7: 567-576
 50. Wróbel T., *Postępy w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka*, Acta Haematologica Polonica 2010, 41, Nr 3: 335–342
 51. Zhuang S. H., Liang Xiu L., Yusri A. Elsaye Y.A., *Overall Survival: A Gold Standard in Search of a Surrogate The Value of Progression-Free Survival and Time to Progression as End Points of Drug Efficacy*, The Cancer Journal 2009, 15(5): 395-400

Wytyczne i rekomendacje

52. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 224/2013 z dnia 22 lipca 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w chemioterapii, zawierających substancję czynną gemcytabinę, wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-18966-2-DJ-13, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, 2013, 1-3
 53. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 206/2013 z dnia 28 września 2015 r. w sprawie zasadności dalszej refundacji, braku podstaw do dalszej refundacji bądź zmiany zakresu refundacji leku Mabthera® (rytuksymab) we wskazaniach określonych kodami ICD-10, w katalogu chemioterapii*; 2015, 1-4
-

-
54. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 186/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie winorelbiny we wskazaniach identyfikowanych kodem ICD-10: C82.0 z małych komórek z wpuklonym jądrem, guzkowy, C83.8 Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych, C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej, 2014, 1-4
 55. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 162/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie lenalidomidu we wskazaniu identyfikowanym kodem ICD-10: C83 chłoniak nieziarniczny rozlany, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej*, 2014, 1-6
 56. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 14/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie winorelbiny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C45.0 i C83.9, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej*, 2014, 1-6
 57. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 23/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83.9 – chłoniak nieziarniczny rozlany nieokreślony, C85.9 – chłoniak nieziarniczny nieokreślony, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej*, 2014, 1-6
 58. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 24/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie talidomidu we wskazaniu określonym kodem ICD-10 C83.5, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej*, 2014, 1-4
 59. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 138/2014 z dnia 26 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C81.9 i C83.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej*, 2014, 1-6
-

-
60. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 155/2013 z dnia 28 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: ibritumomab tiuksetanu w zakresie kodów ICD-10: C83.8 i C85.7*, 2013, 1-7
61. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83/2012 z dnia 24 września 2012 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych lub zmiany sposobu finansowania „Podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet®) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych”*, 2012, 1-6
62. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 160/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C81.9, C83.9, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”*, 2014, 1-2
63. Alberta Health Service, *Lymphoma. Clinical practice guideline LYHE-002 Version 8*, 2014, 1-96
64. All Wales Medicines Strategy Group, *AWMSG advice superseded by NICE guidance (TA306). Pixantrone (Pixuvri®) Monotherapy for the treatment of adult patients with multiply relapsed or refractory aggressive Non-Hodgkin B-cell Lymphomas*, Cell Therapeutics Inc., 2012, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/248> (data dostępu 07.10.2015)
65. European Society for Medical Oncology, *Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 2015, 26 (Supplement 5): v116–v125
66. Haute Autorité de Santé, *Transparency Committee Opinion. PIXUVRI 29 mg, powder for concentrate for solution for infusion Box of 1 vial (CIP: 583 972-4)*, 2013, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/pixuvri__ct12646.pdf (data dostępu 07.10.2015)
67. Lancashire Medicines Management Group National Health Service, *Medicine Recommendations – Pixantrone* 2014, <http://www.lancsmmg.nhs.uk/medicines/pixantrone/> (data dostępu: 07.10.2015)
-

-
68. London Cancer, *Guidelines for the management of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma in adults* 2013, <http://www.londoncancer.org/media/73348/2013-08-03-london-cancer-lymphoma-guidelines.pdf> (data dostępu: 07.10.2015)
69. National Institute for Health and Care Excellence, *Pixantrone monotherapy for treating multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's B-cell lymphoma. NICE technology appraisal guidance 306*, 2014, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta306/resources/guidance-pixantrone-monotherapy-for-treating-multiply-relapsed-or-refractory-aggressive-nonhodgkins-bcell-lymphoma-pdf> (data dostępu 07.10.2015)
70. National Comprehensive Cancer Network; *Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines Version 2.2015), Non-Hodgkin's Lymphomas*, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf (data dostępu: 07.10.2015 r.)
71. Servicio de Oncología Médica, *SEOM clinical guidelines for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma*, <http://link.springer.com/sci-hub.org/article/10.1007/s12094-010-0593-6> (data dostępu 07.10.2015 r.)
72. Walewski J., *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Chłoniak z komórek płaszczka*, Polska Unia Onkologii, Warszawa 2013, 889-896
73. Warzocha K., *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B*, Polska Unia Onkologii, Warszawa 2013, 897-915

Badania włączone

74. Borchmann P., Morschhauser F., Parry A. i in., *Phase-II study of the new aza-anthracenedione, BBR 2778, in patients with relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphomas*, *Haematologica* 2003, 88 (8): 888-894
75. Pettengell R., Coiffier B., Narayanan G. i in., *Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: A phase 3, multicentre, open-label, randomised trial*, *The Lancet Oncology* 2012, 13 (7): 696-706
76. Pettengell R., Theoharous P., Cernohous P. i in., *Pixantrone monotherapy in histologically confirmed, relapsed or refractory aggressive B-cell non-hodgkin lymphoma: Post hoc*
-

analysis from a phase III trial, Haematologica. Conference: 18th Congress of the European Hematology Association Stockholm Sweden. Conference Start: 20130613 Conference End: 20130616. Conference Publication: (var.pagings). 98 (pp 132-133)

Badania wykluczone – I etap

77. Furness A., Pettengell R., *Pixantrone for the treatment of adult patients with multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin B-cell lymphoma*, International Journal of Hematologic Oncology 2013, 2 (4): 315-323
78. Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, *Pixantrone – Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V (dossier assessment) (Structured ABSTRACT)*, Health Technology Assessment Database 2013, 3
79. Mukherji D. Pettengell R., *Pixantrone for the treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma*, Expert Opinion on Pharmacotherapy 2010, 11 (11): 1915-1923
80. National Horizon Scanning Centre (NHSC), *Pixantrone dimaleate for relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma (Structured ABSTRACT)*, Health Technology Assessment Database 2009, 3
81. Papadatos-Pastos D., Pettengell R., *Pixantrone: merging safety with efficacy*, Expert Rev Hematol. 2013, 6(1): 25-33
82. Pean E., Flores B., Hudson I. i in., *The european medicines agency review of pixantrone for the treatment of adult patients with multiply relapsed or refractory aggressivenon-hodgkin's B-cellymphomas:Summaryofthescientific assessmentof the committee for medicinal products for human use*, Oncologist. 2013, 18 (5): 625-633
83. Pettengell R. Kaur J., *Pixantrone dimaleate for treating non-Hodgkin's lymphoma*, Expert Opinion on Orphan Drugs 2015, 3 (6): 747-757
84. Volpetti S. Zaja F. Fanin R., *Pixantrone for the treatment of adult patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin B-cell lymphomas*, OncoTargets and Therapy 2014, 7: 865-872

Badania wykluczone – II etap

-
85. Derigs H.G., Pettengell R., Theocharous P., Clemens M., *Demographic characteristics and outcomes of patients who achieved a CR/CRu in a randomized phase III trial of Pixantrone (PIX) versus a physician's choice of other monotherapy (comparator) in patients with aggressive (a) NHL with 2 or more Prior Regimens (PIX 301)*, Onkologie. Conference: Jahrestagung der Deutschen, Osterreichischen und Schweizerischen Gesellschaften fur Hamatologie und Onkologie 2013 Wien Austria. Conference Start: 20131018 Conference End: 20131022. Conference Publication: (var.pagings). 36 (pp 139)
86. Engert A., Herbrecht R., Santoro A., i in. *EXTEND PIX301: A phase III randomized trial of pixantrone versus other chemotherapeutic agents as third-line monotherapy in patients with relapsed, aggressive non-Hodgkin's lymphoma*, Clinical Lymphoma and Myeloma 2006, 7 (2): 152-154
87. Pettengell R., Narayanan G., Mendoza F.H., i in., *Randomized phase III trial of pixantrone compared with other chemotherapeutic agents for third-line single-agent treatment of relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma.*, Journal of Clinical Oncology. Conference: 2009 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Orlando, FL United States. Conference Start: 20090529 Conference End: 20090602. Conference Publication: (var.pagings). 27 (15 SUPPL. 1) (pp 8523)
88. Pettengell R., Coiffier B., Narayanan G. i in., *Phase III trial of pixantrone dimaleate compared with other agents as third-line, single-agent treatment of relapsed aggressive non-hodgkin's lymphoma (EXTEND): Results from the treatment and follow-up periods.*, Blood 2009. Conference: 51st Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH New Orleans, LA United States. Conference Start: 20091205 Conference End: 20091208. Conference Publication: (var.pagings). 114 (22)
89. Pettengell R., Zinzani P.L., Narayanan G. i in., *Phase 3 trial of pixantrone dimaleate compared with other agents as third-line, single-agent treatment of relapsed aggressive non-hodgkin lymphoma (EXTEND): End of study results.*, Blood. Conference: 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2010 Orlando, FL United States. Conference Start: 20101204 Conference End: 20101207. Conference Publication: (var.pagings). 116 (21) , 2010
90. Pettengell R., Theocharous P.P., Dean J., i in. *Demographic characteristics and outcomes of patients who achieved a CR/CRU in a randomized phase iii trial of pixantrone (PIX) versus a physician's choice of other monotherapy (comparator) in patients with aggressive (A) NHL with 2 or more prior regimens (PIX 301)*, Hematological Oncology. Conference: 12th International Conference on Malignant Lymphoma Lugano Switzerland. Conference
-

Start: 20130619 Conference End: 20130622. Conference Publication: (var.pagings). 31 (pp 223)

91. Pettengell R., Theocharous P., Zintl P. i in., *Demographic characteristics and outcomes of patients who achieved a CR/CRu in a randomized phase III trial with newly approved pixantrone (PIX) versus a physician's choice of other monotherapy (comparator) in patients with aggressive (a) NHL with 2 or more prior regimens (PIX 301)*. British Journal of Haematology. Conference: 54th Annual Scientific Meeting of the British Society for Haematology Birmingham United Kingdom. Conference Start: 20140428 Conference End: 20140430. Conference Publication: (var.pagings). 165 (pp 69)