

## ANALIZA DODATKOWA



**PORÓWNANIE AKSYKABTAGENU CYLOLEUCEL (YESCARTA®)  
Z PIKSANTRONEM (PIXUVRI®) W TERAPII NAWROTOWYCH LUB  
OPORNYCH NA LECZENIE CHŁONIAKÓW ROZLANYCH  
Z DUŻYCH KOMÓREK B**

Wersja 1.0



**HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3

31-038 Kraków

Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;

Faks: +48 (0) 12 395-38-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 10 lutego 2021 roku

Dokument powstał w ramach prac dodatkowych wynikających z pisma nr OT.4331.53.2020.TI.2 dotyczącego minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

## Spis treści

<b>1. CEL I UZASADNIENIE ANALIZY .....</b>	<b>7</b>
<b>2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>9</b>
2.1. Cel analizy klinicznej .....	9
2.2. Zakres analizy .....	9
2.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia .....	10
2.2.2. Proces identyfikacji badań .....	11
2.2.3. Ekstrakcja danych z badań klinicznych .....	12
<b>3. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>13</b>
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej .....	13
3.2. Analiza homogeniczności badań klinicznych .....	15
3.3. Porównanie AXI-CEL z PIX .....	17
3.3.1. Przeżycie całkowite .....	17
3.3.2. Przeżycie wolne od progresji .....	18
3.3.3. Odpowiedź na leczenie .....	18
3.3.4. Bezpieczeństwo terapii .....	20
3.4. Wyniki analizy efektywności rzeczywistej .....	20
3.5. Poszerzona analiza bezpieczeństwa .....	24
3.6. Podsumowanie .....	26
<b>4. METODYKA ANALIZY EKONOMICZNEJ .....</b>	<b>27</b>
4.1. Efekty zdrowotne .....	28
4.2. Koszty terapii PIX .....	30
<b>5. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ .....</b>	<b>32</b>
5.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych .....	32
5.2. Wyniki ekonomicznej .....	32
5.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS .....	32
5.2.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS .....	34
<b>6. OCENA WPŁYWU NA BUDŻET .....</b>	<b>36</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>39</b>
<b>8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW .....</b>	<b>41</b>

<b>ANEKS A.</b>	<b>WYNIKI PRZESZUKAŃ</b> .....	<b>44</b>
A.1.	Strategia wyszukiwania badań.....	44
A.2.	Badania wykluczone z analizy .....	45
<b>ANEKS B.</b>	<b>CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH</b> .....	<b>48</b>
<b>ANEKS C.</b>	<b>CHARAKTERYSTYKA BADAŃ EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ</b> .....	<b>53</b>
<b>ANEKS D.</b>	<b>OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ</b> .....	<b>55</b>
<b>ANEKS E.</b>	<b>SZCZEGÓŁOWE WYNIKI BADAŃ KLINICZNYCH</b> .....	<b>56</b>
E.1.	PIX-301 (PIX vs SoC) .....	56
E.1.1.	Przeżycie całkowite.....	56
E.1.2.	Przeżycie wolne od progresji .....	57
E.1.3.	Odpowiedź na leczenie .....	59
E.1.4.	Bezpieczeństwo terapii .....	61
E.1.5.	Ekspozycja na leczenie, zaprzestanie terapii i utrata pacjentów z badania .....	65
E.2.	Borchmann 2003 (PIX).....	66
E.2.1.	Przeżycie wolne od progresji .....	66
E.2.2.	Odpowiedź na leczenie .....	67
E.2.3.	Bezpieczeństwo terapii .....	67
E.2.4.	Ekspozycja na leczenie, zaprzestanie terapii i utrata pacjentów z badania .....	68
<b>ANEKS F.</b>	<b>CHARAKTERYSTYKA KOMPARATORA (PIX)</b> .....	<b>70</b>

## Indeks skrótów

<b>AXI-CEL</b>	Aksykabtagen Cyloluecel ( <i>Axicabtagene Ciloleucel</i> )
<b>CAR-T</b>	Limfocyty T z chimerowym receptorem antygenowym ( <i>Chimeric Antygen Receptor</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CR</b>	Całkowita odpowiedź na leczenie ( <i>Complete Response</i> )
<b>DLBCL</b>	Chłoniak rozlany z dużych komórek B ( <i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i> )
<b>ECOG</b>	Skala ogólnej sprawności pacjenta ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>HGBCL</b>	Chłoniak z komórek B o dużym stopniu złośliwości ( <i>high-grade B-cell lymphoma</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard Ratio</i> )
<b>i.v.</b>	Podanie dożylnie ( <i>Intravenous</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention To Treat Analysis</i> )
<b>m.c.</b>	Masa ciała
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Modified Intention to Treat Analysis</i> )
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. ( <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich. ( <i>Number Needed To Treat</i> )
<b>ORR</b>	Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie ( <i>Overall Response Rate</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite ( <i>Overall Survival</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby ( <i>Progression-Free Survival</i> )
<b>PMBCL</b>	Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B ( <i>Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma</i> )

<b>PIX</b>	Piksantron ( <i>Pixantrone</i> )
<b>PR</b>	Częściowa odpowiedź na leczenie ( <i>Partial Response</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka ( <i>Risk Difference</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative Risk</i> )
<b>SD</b>	Stabilizacja choroby ( <i>Stable Disease</i> )
<b>SoC</b>	Chemioterapia standardowa ( <i>Standard chemotherapy</i> )
<b>TFL</b>	Transformowany chłoniak grudkowy (DLBCL powstały w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego) ( <i>Transformed Follicular Lymphoma</i> )

## 1. Cel i uzasadnienie analizy

Celem analizy było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa, a także opłacalności aksykabtagenu cyloleucel (AXI-CEL, Yescarta®) i piksantronu (PIX, Pixuvri®) w terapii u dorosłych pacjentów z nawrotowymi lub opornymi na leczenie chłoniakami rozlany z dużych komórek B, a także ocena wpływu na budżet płatnika publicznego wprowadzenia refundacji produktu Yescarta® w ramach proponowanego programu lekowego w kontekście wydatków płatnika publicznego ponoszonych na terapię PIX w tej populacji.

Niniejsza analiza dodatkowa powstała w ramach prac wynikających z pisma nr OT.4331.53.2020.TI.2 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Yescarta®. We wspomnianym piśmie zawarto następującą uwagę: *„Z uwagi na fakt, że piksantron stanowi jedną z opcji chemioterapii ratunkowej refundowanej w co najmniej III linii leczenia DLBCL zdaniem Agencji powinien on stanowić komparator dla wnioskowanej terapii. Zgodnie z danymi NFZ w 2019 roku w ramach programu lekowego B.93 „Piksantron w leczeniu chorych na Chłoniaki złośliwe” piksantron otrzymało 67 pacjentów.”*

Przeprowadzona w ramach APD Yescarta [1] analiza wytycznych praktyki klinicznej, aktualnego statusu refundacyjnego terapii stosowanych w leczeniu chłoniaków z dużych komórek B, a także analiza aktualnej praktyki klinicznej w Polsce wskazały, że piksantron (PIX) nie stanowi odpowiedniego komparatora dla AXI-CEL. Podobne wnioskowanie przeprowadziła w 2018 roku brytyjska NICE, odrzucając piksantron jako komparator z powodu jego rzadkiego stosowania w analizowanej populacji pacjentów.

Europejskie wytyczne praktyki klinicznej (ESMO) zalecają PIX jedynie dla wybranych grup pacjentów, tj. chorych z oporną/nawrotową postacią, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokodawkowej i przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Aktualnie w Polsce w ramach programu B.93 piksantronem leczeni są pacjenci z potwierdzonym histologicznie agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym z limfocytów B ze stanem sprawności 0–2 wg WHO, u których występuje udokumentowane niepowodzenie II lub III linii chemioterapii oraz LVEF  $\geq$  45% (ocena metodą ECHO), a także niewystępowanie niewyrównanej niewydolności serca lub niestabilnego zespołu wieńcowego. Leczenie PIX ograniczone jest zatem wyłącznie do III lub IV linii terapii agresywnych NHL, a kwalifikują się do niego pacjenci ze schorzeniami przypisanymi do szerokich kodów ICD-10 C.83 (Chłoniak nieziarniczny rozlany) i C.85 (Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nie Hodgkina). Mimo to w 2019 roku PIX został zastosowany u bardzo małej liczby pacjentów (68 chorych), nie stanowiąc zatem powszechnej praktyki klinicznej wśród chorych z chłoniakami nieziarnicznymi. Zmniejsza się też liczba leczonych tym lekiem – w I półroczu 2019 roku lek otrzymało 47 osób, w analogicznym okresie dla roku 2020 – tylko 25 pacjentów (Tabela 1). Podkreślenia wymaga też fakt, że w ramach badania

randomizowanego PIX301 (badanie rejestracyjne dla leku Pixuvri) wykazano brak istotnych statystycznie różnic między PIX i terapią standardową SoC (złożoną z monochemioterapii) odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów (Tabela 2).

Niemniej jednak, przychylając się do opinii AOTMiT, przeprowadzono analizę dodatkową, w ramach której sprawdzono wyniki porównania AXI-CEL z PIX w populacji pacjentów z chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B.

Analiza dodatkowa obejmuje:

1. **Analizę kliniczną opartą o badania kliniczne i efektywności rzeczywistej dla AXI-CEL oraz PIX, zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego,**
2. **Analizę ekonomiczną dla porównania AXI-CEL z PIX,**
3. **Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego wprowadzenia refundacji AXI-CEL w ramach proponowanego programu lekowego w kontekście wydatków płatnika publicznego ponoszonych na leczenie PIX.**

**Tabela 1.**  
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.93

Lek	Populacja (kod ICD-10)	Liczba leczonych w 2018 (I połowa roku)	Liczba leczonych w 2018 (cały rok)	Liczba leczonych w 2019 (I połowa roku)	Liczba leczonych w 2019 (cały rok)	Liczba leczonych w 2020 (I połowa roku)
Piksantron	C83, C85	6	44	47	68	25

\*PL B.93 obowiązuje od września 2017 roku  
Kod C83 obejmuje podkod C83.3, w ramach którego wchodzi DLBCL, TFL, PMBCL, HGBCL

**Tabela 2.**  
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PIX vs SoC

Punkt końcowy	PIX		SoC		PIX vs SoC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
OS	70	10,2 [6,4; 15,7]	70	7,6 [5,4; 9,3]	0,79 [0,53; 1,18]	0,251



## 2. Metodyka analizy klinicznej

### 2.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa aksykabtagenu cyloleucel (AXI-CEL, Yescarta®) z piksantronem (PIX, Pixuvri®) w terapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie:

- chłoniakiem rozlany z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL),
- chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBCL, ang. *high-grade B-cell lymphoma*),
- DLBCL powstałym w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego (TFL, ang. *transformed follicular lymphoma*)
- lub pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL,

którzy:

- przebyli przynajmniej dwie linie leczenia systemowego oraz
- przebyli wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało anti-CD20 i antracykliny oraz
- wystąpiła u nich oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przebytego przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT)

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [2, 3].

### 2.2. Zakres analizy

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 3).

**Tabela 3.**  
Zakres analizy zgodnie z PICOS

POPULACJA
<p>Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, HGBCL, TFL lub PMBCL, którzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przebyli przynajmniej dwie linie leczenia systemowego oraz</li> <li>• przebyli wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało anti-CD20 i antracykliny oraz</li> <li>• wystąpiła u nich oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przebytego przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (auto HSCT).</li> </ul>

## INTERWENCJA

- Aksykabtagen cyloleucel (AXI-CEL)

## KOMPARATORY

- Piksantron (PIX)

## PUNKTY KOŃCOWE

- Przeżycie całkowite pacjentów (OS)
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)
- Odpowiedź na leczenie
- Jakość życia
- Bezpieczeństwo terapii

## METODYKA

- Badania kliniczne z/bez randomizacji, w tym jednoramienne
- Badania obserwacyjne prospektywne oraz retrospektywne

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia i wyłączenia badań do/z analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- ocena homogeniczności badań,
- opracowanie wyników badań,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

### 2.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

#### Kryteria włączenia

##### Populacja

- Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBCL, ang. *high-grade B-cell lymphoma*), DLBCL powstałym w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego (TFL, ang. *transformed follicular lymphoma*) lub pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL), którzy przebyli przynajmniej dwie linie leczenia systemowego.

Poszukiwano prac obejmujących populację zgodną z PICO (Rozdz. 2.2), a w przypadku ich braku poszukiwano prac obejmujących populacje i subpopulacje możliwie jak najbardziej zbliżone do populacji docelowej.

### Interwencja

- Aksykabtagen cyloleucel (AXI-CEL).

### Komparator

- Piksantron (PIX).

### Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite,
- przeżycie wolne od progresji,
- odpowiedź na leczenie,
- jakość życia,
- bezpieczeństwo terapii.

### Metodyka badań klinicznych

- Badania kliniczne i bez randomizacji, w tym jednoramienne,
- badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej).

### Pozostałe kryteria włączenia

- Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych.

### Kryteria wykluczenia

- Opisy pojedynczych przypadków,
- opracowania wtórne.

## 2.2.2. Proces identyfikacji badań

Metodykę oraz wyniki przeglądu systematycznego przeprowadzonego dla AXI-CEL przedstawiono w oddzielnym dokumencie [4]. Dokument ten stanowi źródło danych odnośnie do zidentyfikowanych badań dla AXI-CEL oraz wyników badań dla tej terapii.

Wyszukiwanie badań dla PIX oparto o własny przegląd elektronicznych baz danych, w których zastosowano opracowaną strategię wyszukiwania. Wyszukiwanie badań przeprowadzono w oparciu o

szczegółowy protokół opracowany w ramach analizy problemu decyzyjnego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej, w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- PubMed, w tym MEDLINE,
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials).

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (■). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Aneks A, A.1).

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (■■■■). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analityka (■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

### **2.2.3. Ekstrakcja danych z badań klinicznych**

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy i analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka (■). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka (■).

## 3. Wyniki analizy klinicznej

### 3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W oparciu o przegląd systematyczny opisany w oddzielnym dokumencie [4] do analizy efektywności klinicznej AXI-CEL włączono 1 badanie eksperymentalne: 1 badanie kliniczne nierandomizowane (ZUMA-1). Z kolei do analizy efektywności rzeczywistej AXI-CEL zakwalifikowano 25 badań obserwacyjnych. Szczegółowe wyniki ww. badań przedstawiono w oddzielnym dokumencie [4].

Natomiast w ramach przeglądu systematycznego dla PIX, w wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz innych źródeł odnaleziono łącznie 427 pozycji bibliograficznych (w tym powtarzające się tytuły). W oparciu o przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej zakwalifikowano łącznie 4 badania (Rysunek 1).

Do analizy efektywności klinicznej włączono 2 badania eksperymentalne:

- 1 badanie RCT porównujące PIX względem SoC (PIX-301) opisane w 6 publikacjach,
- 1 badanie kliniczne jednoramienne (Borchmann 2003) dla PIX opisane w 1 publikacji,

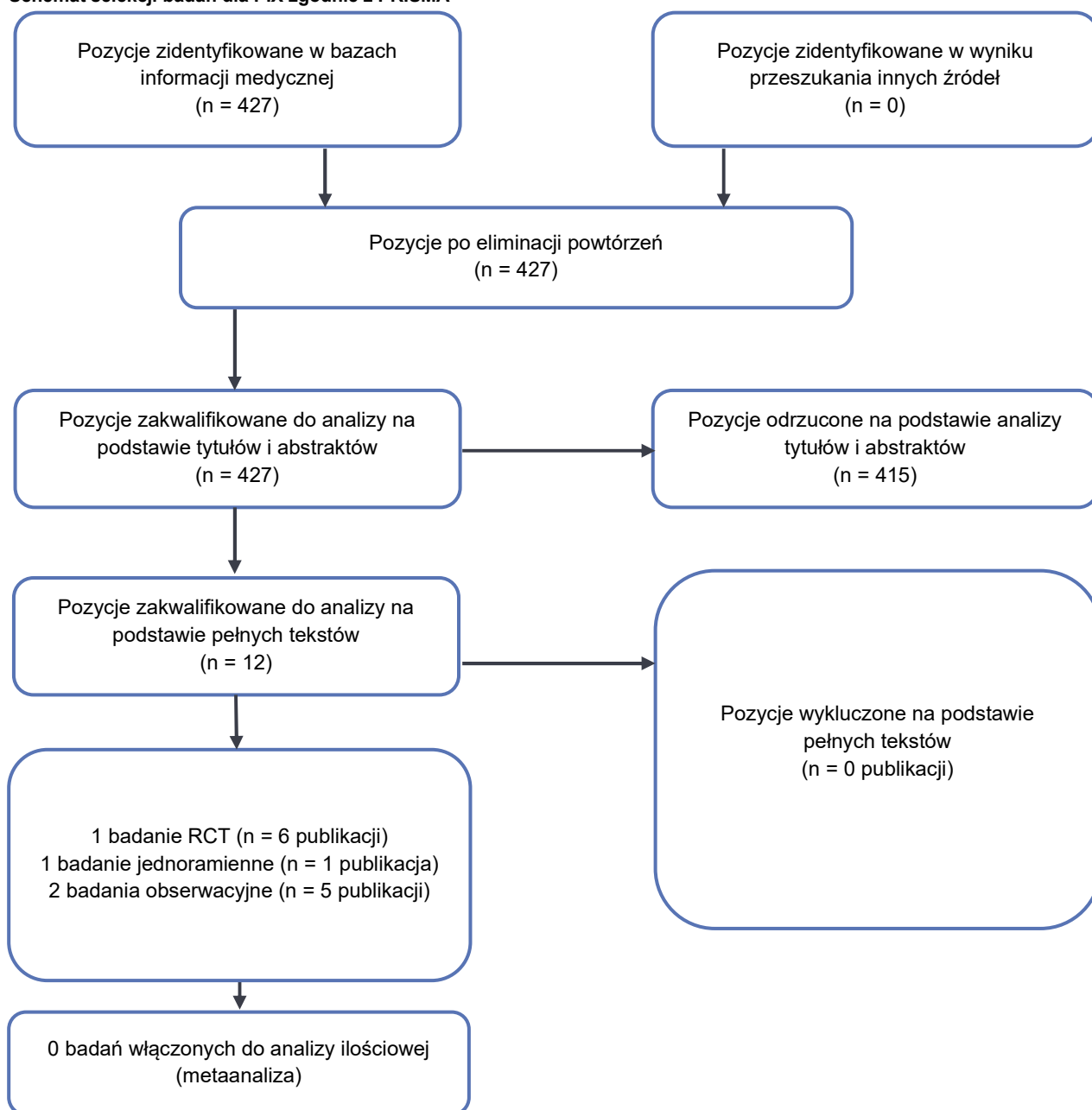
Z kolei do analizy efektywności rzeczywistej zakwalifikowano:

- 2 badania obserwacyjne dla PIX (Eyre 2016a, Sancho 2020) opisane w 5 publikacjach.

Nie zidentyfikowano badań dla AXI-CEL i PIX, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem (metaanaliza sieciowa, porównanie metodą Büchera przez wspólną grupę referencyjną), w związku z czym porównanie pośrednie AXI-CEL z PIX wykonano w sposób jakościowy, a jego wyniki zaprezentowano w formie tabelarycznej.

Charakterystyki badań, ocenę ich wiarygodności oraz szczegółowe wyniki prac dla PIX vs SoC (PIX301) oraz PIX (Borchmann 2003) przedstawiono w Aneksie (Aneks B, Aneks C, Aneks D) oraz Aneksie E.1 i E.2.

**Rysunek 1.**  
**Schemat selekcji badań dla PIX zgodnie z PRISMA**



**Tabela 4.**  
**Publikacje dla PIX włączone do analizy efektywności klinicznej – badania RCT, nRCT**

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
<b>Badania dla PIX – RCT (PIX-301)</b>			
1.	Pettengell 2012	Publikacja pełnotekstowa	[5]
2.	Pettengell 2016	Publikacja pełnotekstowa	[6]
3.	NCT00088530	Raport z clinicaltrials.gov	[7]
4.	EudraCT2004-000480-10	Raport z clinicaltrialsregister.eu	[8]
5.	Raport EMA oceniający lek Pixuvri		[9]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
6.		Raport NICE oceniający lek Pixuvri	[10]
<b>Badania dla PIX – nRCT jedoramienne</b>			
7.	Borchmann 2003	Publikacja pełnotekstowa	[11]

**Tabela 5.**  
Publikacje dla PIX włączone do analizy efektywności rzeczywistej

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
<b>Badania dla PIX (Eyre 2016a)</b>			
1.	Eyre 2016a	Publikacja pełnotekstowa	[12]
<b>Badania dla PIX (Sancho 2020)</b>			
2.	Sancho 2020	Publikacja pełnotekstowa	[13]
3.	Zinzani 2020	Publikacja pełnotekstowa	[14]
4.	Zinzani 2017	Abstrakt konferencyjny	[15]
5.	Navarro 2018	Abstrakt konferencyjny	[16]

### 3.2. Analiza homogeniczności badań klinicznych

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki oceny homogeniczności badań zakwalifikowanych do porównania pośredniego metodą jakościową:

- ZUMA-1 dla AXI-CEL,
- PIX-301 i Borchmann 2003 dla PIX.

Charakterystyka pacjentów włączonych do ww. badań jest być porównywalna pod względem wieku oraz płci. W badaniu ZUMA-1 stopień sprawności wszystkich pacjentów wynosił 0–1, natomiast w pozostałych badaniach uczestniczyli również chorzy w gorszym stanie ogólnym (st. 2.) (Tabela 6). W analizowanych badaniach DLBCL zdiagnozowano u większości pacjentów (73–76% pacjentów), natomiast pacjenci z PMBCL uczestniczyli w 1 badaniu (ZUMA-1) i stanowili 8% chorych (Tabela 7). Odsetek pacjentów w stadium zaawansowania lub uogólnienia choroby mieścił się w zakresie od 73% do 85%, natomiast odsetek chorych cechujących się niskim ryzykiem według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego wahał się od 52% do 66% (Tabela 7). Mediana liczby wcześniejszych terapii (w tym też chemioterapii) różniła się między badaniami. Najwięcej odnotowano u pacjentów AXI-CEL w badaniu ZUMA-1 oraz PIX w Borchmann 2003 (mediana = 3), natomiast w badaniu PIX-301 mediana wynosiła 2 (Tabela 8).

Podsumowując, populacja z badań ZUMA-1, PIX-301, Borchmann 2003 w większości analizowanych charakterystyk (wiek, płeć, rodzaj choroby, stadium zaawansowania choroby, grupa ryzyka wg Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego) jest zbliżona. Populacje z badań natomiast różnią się pod względem liczby wcześniejszych linii leczenia oraz rodzaju niepowodzenia wcześniejszej terapii,

jednak nie są to różnice, które uniemożliwiłyby przeprowadzenie jakościowego porównania pośredniego (w formie zestawienia tabelarycznego).

**Tabela 6.**  
Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej odnośnie do wieku, płci i stanu sprawności pacjentów

Cecha pacjentów	Odsetek pacjentów (n/N (%))		
	AXI-CEL	PIX	
	ZUMA-1 (2. faza)	PIX-301	Borchmann 2003
<b>Wiek pacjentów</b>			
<b>Mediana (zakres)</b>	58 (23–76)	60 (18–80)	66 (24–81)
<b>Pacjenci ≥65 r.ż.</b>	24/101 (24%)	36/70 (51%) <sup>a</sup>	22/33 (67%)
<b>Płeć pacjentów</b>			
<b>Męska</b>	68/101 (67%)	46/70 (66%)	18/33 (55%)
<b>Żeńska</b>	33/101 (33%)	24/70 (34%)	15/33 (45%)
<b>Stan sprawności (ECOG)</b>			
<b>0</b>	42/101 (42%)	26/70 (37%)	4/33 (12%)
<b>1</b>	59/101 (58%)	bd	26/33 (79%)
<b>2</b>	0/101 (0%)	bd	3/33 (9%)
<b>0–1</b>	101/101 (100%)	bd	30/33 (91%)
<b>1–2</b>	ND	44/70 (63%)	29/33 (88%)
<b>2–4</b>	0/101 (0%)	bd	bd
<b>Nieznany</b>	0/101 (0%)	bd	bd

a) W badaniu PIX-301 podano odsetki pacjentów ≥60 r.ż.

**Tabela 7.**  
Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej odnośnie do podtypu NHL, stanu zaawansowania choroby i oceny w Międzynarodowym Indeksie Progностycznym

Rodzaj choroby	Odsetek pacjentów (n/N (%))		
	AXI-CEL	PIX	
	ZUMA-1 (2. faza)	PIX-301	Borchmann 2003
<b>Podtyp NHL</b>			
<b>DLBCL</b>	77/101 (76%)	53/70 (76%)	24/33 (73%)
<b>PMBCL</b>	8/101 (8%)	0/70 (0%)	0/33 (0%)
<b>TFL</b>	16/101 (16%)	10/70 (14%) <sup>a</sup>	0/33 (0%)
<b>Inne</b>	0/101 (0%)	7/70 (10%)	9/33 (27%)
<b>Stan zaawansowania choroby</b>			
<b>I–II</b>	15/101 (15%)	19/70 (27%)	8/33 (24%)
<b>III–IV</b>	86/101 (85%)	51/70 (73%)	25/33 (76%)
<b>Nieznany</b>	0/101 (0%)	0/70 (0%)	0/33 (0%)



Rodzaj choroby	Odsetek pacjentów (n/N (%))		
	AXI-CEL	PIX	
	ZUMA-1 (2. faza)	PIX-301	Borchmann 2003
<b>Międzynarodowy Indeks Prognostyczny</b>			
<b>0–1</b>	bd	21/70 (30%)	2/33 (6%)
<b>2</b>	bd	25/70 (36%)	15/33 (46%)
<b>0–2</b>	55/101 (54%)	46/70 (66%)	17/33 (52%)
<b>3–4</b>	46/101 (46%)	24/70 (34%)	12/33 (36%)
<b>Nieznany</b>	0/101 (0%)	0/70 (0%)	4/33 (12%)

a) W badaniu PIX-301 określony jako chłoniak indolentny transformowany (ang. *transformed indolent lymphoma*).

**Tabela 8.**  
Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej odnośnie do uprzednio przebytego leczenia

Wcześniejsze leczenie	Odsetek pacjentów (n/N (%))		
	AXI-CEL	PIX	
	ZUMA-1 (2. faza)	PIX-301	Borchmann 2003
<b>Liczba wcześniejszych linii leczenia, mediana [IQR]/(zakres)</b>	3 [2–4]	3 (2–9)	2 (0–5)
<b>1 uprzednia linia leczenia</b>	3/101 (3%)	bd	6/33 (18%)
<b>2 uprzednie linie leczenia</b>	28/101 (28%)	bd	11/33 (33%)
<b>2–3 uprzednie linie leczenia</b>	59/101 (58%) <sup>a</sup>	bd	bd
<b>≥3 uprzednie linie leczenia</b>	70/101 (69%)	bd	11/33 (33%)
<b>≥4 uprzednie linie leczenia</b>	40/101 (40%) <sup>a</sup>	bd	4/33 (12%)
<b>Oporność na 2 kolejne linie leczenia</b>	54/101 (53%)	bd	bd
<b>Pierwotnie oporna choroba</b>	26/101 (26%)	bd	bd
<b>Oporna choroba</b>	bd	40/70 (57%)	bd
<b>Oporność na 2. lub kolejne linie leczenia</b>	77/101 (76%)	bd	bd
<b>Nawrót po ASCT</b>	21/101 (21%)	bd	bd
<b>Przebyte przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych</b>	bd	11/70 (16%)	bd

a) Dane pochodzą z raportu NICE dla AXI-CEL.

### 3.3. Porównanie AXI-CEL z PIX

#### 3.3.1. Przeżycie całkowite

W badaniu ZUMA-1 mediana przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych AXI-CEL w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji wynoszącym 39,1 mies. wyniosła ponad 2 lata (25,8 mies.), natomiast dla PIX była zdecydowanie niższa i wyniosła 10,2 mies. wśród leczonych PIX.

**Tabela 9.**  
**Przeżycie całkowite (OS) dla porównania AXI-CEL z PIX**

Punkt końcowy	AXI-CEL	PIX
	ZUMA-1	PIX-301
<b>Okres obserwacji</b>	39,1 mies.	Do 6 mies. terapii +18 mies. FU
<b>Liczba pacjentów w grupie</b>	101	70
<b>Mediana OS w mies. [95% CI]</b>	25,8 mies. [12,8; NE]	10,2 [6,4; 15,7]

FU – follow-up; NE – brak możliwości oszacowania (ang. *not estimated*);

### 3.3.2. Przeżycie wolne od progresji

W grupie pacjentów otrzymujących AXI-CEL mediana PFS wynosiła 5,9 miesiąca i była numerycznie dłuższa w porównaniu z PIX, gdzie wynosiła od 3,5 do 4,2 miesiąca w zależności od badania.

**Tabela 10.**  
**Przeżycie wolne od progresji dla porównania AXI-CEL z PIX**

Punkt końcowy	AXI-CEL	PIX	
	ZUMA-1	PIX-301	Borchmann 2003
<b>Okres obserwacji</b>	27,1 mies.	Do 6 mies. terapii +18 mies. FU	Do 6 mies. terapii + 12 mies. FU
<b>Liczba pacjentów w grupie</b>	101	70	33
<b>Mediana PFS w mies. [95% CI]</b>	5,9 [3,3; 15,0] <sup>a</sup>	4,2 [2,4; 6,9] <sup>a,c</sup>	3,5 [bd] <sup>b</sup>

FU – follow-up

a) Ocena badacza.

b) Mediana PFS w publikacji Borchmann 2013 raportowana była w dniach i wynosiła 106 dni.

c) Ocena komisji: 5,3 mies. [2,3; 6,2]

### 3.3.3. Odpowiedź na leczenie

Terapia AXI-CEL przyczyniła się do uzyskania ORR u największego odsetka pacjentów, który w ocenie niezależnej komisji wynosił 74%. Dla porównania, w ocenie przeprowadzonej również przez niezależną komisję, terapia PIX przyczyniła się do wystąpienia ORR u 40% i 27% chorych odpowiednio w badaniu PIX-301 i Borchmann 2003. Jeszcze większe różnice odnotowano w przypadku CR, którą w ocenie niezależnej komisji uzyskało 54% pacjentów z grupy AXI-CEL i tylko 15-16% chorych leczonych PIX.

W grupie leczonej AXI-CEL mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza wynosiła 1 miesiąc, a zatem była niemal 2-krotnie krótsza niż u chorych otrzymujących PIX, w przypadku którego wyniosła 1,9 miesiąca w ocenie przeprowadzonej przez niezależną komisję.

W ocenie niezależnej komisji u pacjentów po zastosowaniu AXI-CEL mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta, natomiast w ocenie badacza wynosiła 11,1 miesiąca, i

była dłuższa niż u chorych stosujących PIX, gdzie mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji wynosiła 7,0 mies.

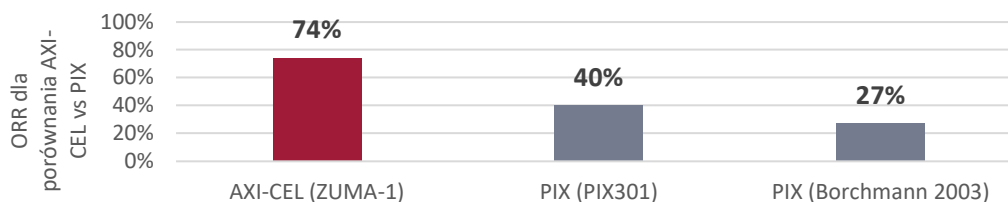
**Tabela 11.**  
Odpowiedź na leczenie dla porównania AXI-CEL z PIX

Punkt końcowy	AXI-CEL	PIX	
	ZUMA-1	PIX-301	Borchmann 2003
Odsetek pacjentów z ORR, n/R (%)	75/101 (74) <sup>a</sup>	28/70 (40) <sup>a</sup>	9/33 (27)
Odsetek pacjentów z CR, n/R (%)	55/101 (54) <sup>a</sup>	11/70 (16) <sup>a</sup>	5/33 (15)
Odsetek pacjentów z CR/CRn (%), n/R (%)	bd	17/70 (24) <sup>b</sup>	bd

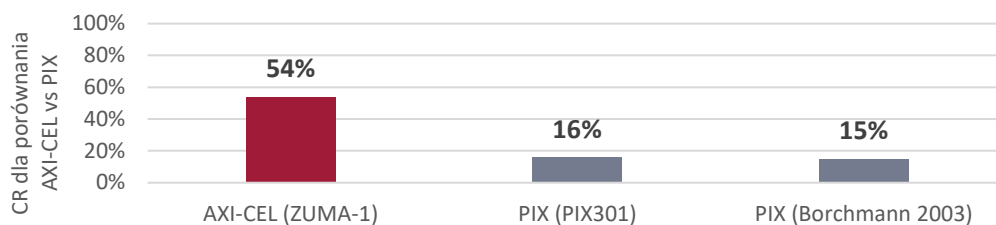
a) Wynik według niezależnej komisji

b) Przedstawiono odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie (CR) lub niepotwierdzonych całkowitych odpowiedzi na leczenie (CRn) w ocenie niezależnej komisji stanowiący główny PK badania PIX-301.

**Wykres 1.**  
Ogólna odpowiedź na leczenie dla porównania AXI-CEL vs PIX



**Wykres 2.**  
Całkowita odpowiedź na leczenie dla porównania AXI-CEL vs PIX



**Tabela 12.**  
Czas do wystąpienia oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania AXI-CEL względem komparatorów u pacjentów, u których uzyskano CR lub PR

Punkt końcowy	AXI-CEL	PIX
	ZUMA-1	PIX-301
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (mediana (zakres)/[95% CI])	1,0 (1,0; 1,0) <sup>a</sup>	1,9 [1,8; 2,3] <sup>b</sup>
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (mediana [95% CI])	NR [10,9; NE] <sup>b</sup> 11,1 [4,2; NE] <sup>a</sup>	7,0 [3,8; 11,6] <sup>b,c</sup>
Czas trwania CR (mediana [95% CI])	NE [NE; NE] <sup>b</sup> NE [12,9; NE] <sup>a</sup>	bd

a) Wynik według oceny badacza.

b) Wynik według niezależnej komisji.

c) Dane pochodzą z raportu EMA dla PIX. W raporcie EMA dla PIX brak podanego rozwinięcia do 2 miejsc po przecinku.

### 3.3.4. Bezpieczeństwo terapii

U wszystkich pacjentów leczonych AXI-CEL raportowano wystąpienie co najmniej jednego AE. Podobnie w przypadku PIX, odsetek AE ogółem również był wysoki i wynosił 97%. AE stopnia 3. i wyższego raportowano u 98% pacjentów leczonych AXI-CEL oraz u 76% chorych w przypadku PIX. SAE wystąpiły u 55% chorych leczonych AXI-CEL, u 51% pacjentów leczonych PIX. Ponadto:

- w badaniu ZUMA-1 dla AXI-CEL najczęściej raportowanymi AE były:
  - zespół uwalniania cytokin (93%), gorączka (87%), neutropenia 93/108 (86%), anemia 73/108 (68%), trombocytopenia 67/108 (62%),
- w badaniu PIX301 dla PIX najczęściej raportowanymi AE były:
  - neutropenia 34/68 (50%), sercowe zdarzenia niepożądane 24/68 (35%), anemia 21/68 (31%).

Szczegółowe wyniki badań dla PIX odnośnie do bezpieczeństwa przedstawiono w Aneksie (E.1.4, E.2.3).

**Tabela 13.**  
Zdarzenia niepożądane dla porównania AXI-CEL względem PIX

Punkt końcowy	AXI-CEL [n/N (%)]	PIX [n/N (%)]
	ZUMA-1	PIX3-01
<b>AE ogółem</b>	108/108 (100)	66/68 (97)
<b>AE ≥3. stopnia</b>	106/108 (98)	52/68 (76)
<b>SAE ogółem</b>	59/108 (55)	35/68 (51)

a) Zgon w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki leku. Brak danych dla Borchmann 2003 i MDACC.  
b) W tym 2 związane z AXI CEL (*Axicabtagene ciloleucel-related deaths*).

### 3.4. Wyniki analizy efektywności rzeczywistej

Uzyskane wyniki badania RWD Nastoupil 2020 uwzględniającego 275 pacjentów wskazują, że dla ponad 12-miesięcznego okresu obserwacji mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, natomiast mediana PFS dla PIX wynosiła od 3,4 mies. do 4 mies. Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego pacjentów leczonych AXI-CEL po 12 miesiącach obserwacji wynosiło 68% i 15% do 25% dla PIX.

W grupie pacjentów otrzymujących AXI-CEL mediana PFS wynosiła 3,1-8,3 miesiąca, natomiast dla PIX wyniosła od 2,0 do niecałych 3 miesięcy.

Uzyskane wyniki badań RWD wskazują, że po infuzji AXI-CEL od 48% do 84% pacjentów uzyskuje odpowiedź na leczenie, natomiast w badaniach dla PIX odpowiedź uzyskało 24 do 29% pacjentów.

**Tabela 14.**  
**Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych AXI-CEL i PIX w badaniach RWD**

Badanie	Podgrupa	Okres obserwacji	N	Mediana [95% CI] <sup>a</sup>
<b>AXI-CEL</b>				
Jacobson 2020 <sup>b</sup>	Z wstępną progresją choroby ( <i>Initial PD</i> )	bd	27	5,1 [2,0; 9,3]
Jacobson 2020 <sup>b</sup>	Z opóźnioną progresją choroby ( <i>Delayed PD</i> )	bd	24	13,6 [4,1; NR]
Nastoupil 2020	Ogółem	3,9 mies.	274	6,2 [4,6; NA]
	Ogółem	12,9 mies.*	275	NR [bd, bd]
Mian 2019	Ogółem	5 mies.	27	13 [7,7; NR]
Sesques 2020	Ogółem	5,7 mies.	28	NR [4,6; NR]
<b>PIX</b>				
Eyre 2016a	Ogółem	bd	90	3,4 [2,7; 4,5]
Sancho 2020	Ogółem	6,7 mies.	79	4,0 [3,6; 4,4]

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); NE – brak możliwości oszacowania (ang. *not estimated*)

\*Mediana okresu obserwacji liczona od infuzji AXI-CEL

a) Mediana w miesiącach;

b) W badaniu Jacobson 2018 oceniano OS i PFS, ale zbiorcze wyniki dla 6 ośrodków w USA (n = 76 pacjentów) dla tych punktów końcowych będą dopiero opublikowane, na chwilę obecną dostępne są jedynie dane odnośnie do odsetka pacjentów pozostających przy życiu po 4. mies. obserwacji.

Prezentowane dane pochodzą z publikacji Chow 2018 raportującej wyniki dla 1 ośrodka w USA (n = 51 pacjentów): mediany OS dla podgrupy pacjentów z: 1. „wstępną progresją choroby (*Initial PD*)” – definiowaną jako pacjenci ze stwierdzoną progresją choroby podczas wstępnej oceny odpowiedzi na leczenie, oraz 2. „opóźnioną progresją choroby (*Delayed PD*)” – definiowaną jako pacjenci uzyskujący CR, PR, SD podczas wstępnej oceny odpowiedzi na leczenie, u których wystąpiła progresja choroby lub u których wstąpiła konieczność zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

**Tabela 15.**  
**Estymowane odsetki pacjentów (% [95% CI]) pozostających przy życiu leczonych AXI-CEL i PIX w badaniach RWD**

Estymowany odsetek pacjentów pozostających przy życiu	AXI-CEL		PIX
	Nastoupil 2018	Eyre 2016a	Sancho 2020
<b>W 12 miesiącu</b>	68 [63; 74]	15 [7; 25]	25 [bd]

**Tabela 16.**  
**Przeżycie wolne od progresji u pacjentów leczonych AXI-CEL i PIX w badaniach RWD**

Badanie	Okres obserwacji	N	Mediana [95% CI] <sup>a</sup>
<b>AXI-CEL</b>			
Nastoupil 2018	12,9 mies.	275	8,3 [6,0; 15,1]
Sesques 2020	5,7 mies.	28	3,1 [2,9; NR]
<b>PIX</b>			
Eyre 2016a	bd	90	2,0 [1,5; 2,4]
Sancho 2020	8,6 mies.	79	2,8 [2,1; 3,6]

NA – niedostępne (ang. *not available*)

a) Mediana w miesiącach;

**Tabela 17.**  
**Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniach RWD**

Odpowiedź na leczenie	Badanie	Moment pomiaru/Okres obserwacji	n/N (%)
<b>ORR</b>	Jacobson 2020	mediana okresu obserwacji: 4 mies.	47/73 (64)

Odpowiedź na leczenie	Badanie	Moment pomiaru/Okres obserwacji	n/N (%)
		mediana okresu obserwacji: 10,4 mies.	52/76 (68)
	<b>Nastoupil 2018</b>	30. dzień od podania AXI-CEL	191/238 (80)
		90. dzień od podania AXI-CEL	201/248 (81) <sup>a</sup>
		mediana okresu obserwacji: 12,9 mies	82 [77; 86] <sup>b</sup>
	<b>Byrne 2019</b>	30 dzień od podania AXI-CEL	5/8 (63)
	<b>CIBMTR</b>	mediana okresu obserwacji: 6.2 mies.	394/533 (74)
		co najmniej 6 mies. okresu obserwacji	bd (84)
	<b>Hashmi 2019</b>	6. mies. od podania AXI-CEL	41/78 (53)
	<b>Riedell 2019</b>	30. dzień od podania AXI-CEL	86/120 (72)
		90. dzień od podania AXI-CEL	62/120 (52)
	<b>Sesques 2020</b>	30. dzień od podania AXI-CEL	18/28 (64)
		90. dzień od podania AXI-CEL	12/25 (48)
	<b>Nastoupil 2020</b>	30. dzień od podania AXI-CEL	121/275 (44)
		90. dzień od podania AXI-CEL	142/248 (57) <sup>a</sup>
		mediana okresu obserwacji: 12,9 mies	64 [58; 69] <sup>b</sup>
	<b>Jacobson 2020</b>	mediana okresu obserwacji: 4 mies.	30/73 (41)
		mediana okresu obserwacji: 10,4 mies.	32/76 (42)
		6. mies od podania AXI-CEL	20/66 (30)
	<b>Abbasi 2020</b>	3. mies. od podania AXI-CEL	8/10 (80)
	<b>CIBMTR</b>	mediana okresu obserwacji: 6.2 mies.	298/533 (56) <sup>b</sup>
		co najmniej 6 mies. okresu obserwacji	bd (18) <sup>b</sup>
	<b>Byrne 2019</b>	30 dzień od podania AXI-CEL	3/8 (38)
	<b>Hashmi 2019</b>	6. mies. od podania AXI-CEL	32/78 (41)
	<b>Holtzman 2019</b>	niejasny	22/45 (49)
	<b>Melody 2019</b>	niejasny	3/6 (50) <sup>c</sup>
	<b>Riedell 2019</b>	30. dzień od podania AXI-CEL	52/120 (43)
		90. dzień od podania AXI-CEL	47/120 (39)
	<b>Sesques 2020</b>	30. dzień od podania AXI-CEL	13/28 (46)
		90. dzień od podania AXI-CEL	10/25 (40)
	<b>Sohlbach 2020</b>	100. dzień od podania AXI-CEL	4/8 (50)
	<b>Nastoupil 2020</b>	30. dzień od podania AXI-CEL	93/275 (34)
		mediana okresu obserwacji: 4 mies.	17/73 (23)
	<b>Jacobson 2020</b>	mediana okresu obserwacji: 10,4 mies	20/76 (26)
		6. mies. od podania AXI-CEL	40/66 (61)
	<b>Byrne 2019</b>	30 dzień od podania AXI-CEL	2/8 (25)
	<b>CIBMTR</b>	mediana okresu obserwacji: 6.2 mies.	95/533 (18) <sup>c</sup>
		co najmniej 6 mies. okresu obserwacji	bd (66) <sup>c</sup>

CR

PR

Odpowiedź na leczenie	Badanie	Moment pomiaru/Okres obserwacji	n/N (%)	
PD	Holtzman 2019	niejasny	16/45 (36)	
	Hsu 2019	30. dzień od podania AXI-CEL	12/15 (80)	
	Melody 2019	niejasny	1/6 (17) <sup>d</sup>	
	Nastoupil 2020	30. dzień od podania AXI-CEL	16/112 (14)	
	Abbasi 2020	1. mies. od podania AXI-CEL	1/10 (10%)	
	Byrne 2019	30 dni od podania AXI-CEL	2/8 (25)	
	Holtzman 2019	niejasny	5/45 (11)	
	Hsu 2019	30. dzień od podania AXI-CEL	2/15 (13)	
	Sesques 2020	30. dzień od podania AXI-CEL	5/28 (18)	
		90. dzień od podania AXI-CEL	2/25 (8)	
	Sohlbach 2020	100. dzień od podania AXI-CEL	1/8 (13)	
	Sworder 2019	mediana okresu obserwacji: 10 mies.	14/30 (47)	
	SD	Nastoupil 2020	30. dzień od podania AXI-CEL	7/112 (6)
		Jacobson 2020	mediana okresu obserwacji: 4 mies.	1/73 (1)
			mediana okresu obserwacji: 10,4 mies.	0/76 (0)
Byrne 2019		30 dni od podania AXI-CEL	1/8 (13)	
Melody 2019		niejasny	1/6 (17) <sup>c</sup>	

a) Najlepsza odpowiedź, wśród pacjentów ocenianych w momencie daty *cutoff* (31 października 2018 roku). Mediana okresu obserwacji 3,9 mies.

b) Najlepsza odpowiedź. Wartości estymowane % [95% CI]

c) Wartości % odczytane z wykresu z prezentacji Pasquini 2019

d) Dane z publikacji Melody 2019a obejmującej ogólną populację pacjentów leczonych AXI-CEL w jednym z 3 ośrodków w USA. W pozostałych zidentyfikowanych publikacjach do badania Melody 2019 przedstawiono dane dotyczące podgrup pacjentów z hypoalbuminemią (Melody 2019b) oraz podgrupy pacjentów przyjętych na oddział intensywnej terapii (Melody 2019c).

**Tabela 18.**  
Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych PIX w badaniach RWD

Odpowiedź na leczenie	Badanie	Moment pomiaru/Okres obserwacji	n/N (%)
ORR	Eyre 2016a <sup>c</sup>	bd	19/80 (24) <sup>d</sup>
	Sancho 2020	bd	22/76 (29)
CR/CRn	Eyre 2016a <sup>c</sup>	bd	8/80 (10) <sup>d</sup>
	Sancho 2020	bd	10/76 (13)
PR	Eyre 2016a <sup>c</sup>	bd	11/80 (14) <sup>d</sup>
	Sancho 2020	bd	12/76 (16)
SD	Eyre 2016a <sup>c</sup>	bd	5/80 (6) <sup>d</sup>
	Sancho 2020	bd	16/76 (21)
PD	Eyre 2016a <sup>c</sup>	bd	57/80 (71) <sup>d</sup>
	Sancho 2020	bd	38/76 (50%)

a) Najlepsza odpowiedź, wśród pacjentów ocenianych w momencie daty *cutoff* (31 października 2018 roku). Mediana okresu obserwacji 3,9 mies.

b) Obliczenia własne.

c) W ocenie badacza.

d) 10/90 pacjentów badania nie podlegało ocenie odpowiedzi na leczenie.

### 3.5. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla PIX na stronach URPL, FDA oraz MHRA. Na stronie EMA opublikowano komunikaty bezpieczeństwa, które dotyczyły aktualizacji ulotki/charakterystyki produktu leczniczego PIX o nowe informacje:

- w lipcu 2018 roku poszerzono sekcję zdarzeń niepożądanych o informację na temat hepatotoksyczności występującej „niezbyt często” [17], a w styczniu 2018 roku o informację na temat sepsy/posocznicy występującej „często” [18],
- w czerwcu/lipcu 2014 roku poszerzono sekcję szczególnych środków ostrożności o informację na temat ryzyka wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych: w szczególności ostrej białaczki szpikowej (AML, ang. *acute myeloid leukaemia*) i zespołów mielodysplastycznych (MDS, ang. *myelodysplastic syndrome*) [19, 20] oraz poszerzono sekcję zdarzeń niepożądanych o informację na temat wtórnych nowotworów złośliwych występujących „niezbyt często” [19].

Wszystkie informacje z komunikatów bezpieczeństwa EMA znalazły odzwierciedlenie w ulotce/charakterystyce PIX z sierpnia 2018 roku [21].

#### Dane EMA – EMA (ADDREPORTS)

Dodatkowo w tabeli poniżej (Tabela 19) zostały przedstawione dane agencji EMA, które zostały pobrane z europejskiej bazy dotyczącej zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Dane te gromadzone są przy pomocy systemu EudraVigilance. Rejestrowane zgłoszenia wykorzystywane są następnie do oceny korzyści i ryzyka stosowania leków oraz monitorowania bezpieczeństwa po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podkreśla się, że zebrane informacje niekoniecznie muszą być związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, tym samym zgłoszone zdarzenia niepożądane nie powinno się uznawać jako spowodowane stosowaniem danego leku.

**Tabela 19.**  
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na luty 2021) [22]

Zdarzenia niepożądane	Piksantron
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	137

#### Dane WHO

W tabeli poniżej (Tabela 20) zaprezentowano dane pozyskane z bazy VigiBase (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich, od czasu wprowadzenia na rynek. Dla piksantronu (od 2006 roku) zgłoszono 183 raporty dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” i „zaburzenia krwi i układu chłonnego” [23].



**Tabela 20.**  
**Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu PIX raportowanych przez WHO (luty 2021) [23]**

Zdarzenia niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	Piksantron
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	<b>2006</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	99
Zaburzenia serca	16
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	bd
Zaburzenia słuchu i błędnika	1
Zaburzenia endokrynologiczne	bd
Zaburzenia wzroku/oka	3
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	24
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	58
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1
Zaburzenia układu immunologicznego	2
Infekcje i infestacje	39
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	20
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	22
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	3
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	28
Zaburzenia układu nerwowego	11
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	bd
Problemy z produktem	2
Zaburzenia psychiczne	1
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	11
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	bd
Zaburzenia układu oddechowego	10
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	28
Okoliczności społeczne	bd
Procedury chirurgiczne i medyczne	1
Zaburzenia naczyniowe	6

### 3.6. Podsumowanie

Porównanie pośrednie bez dostosowania wskazuje na wyższą skuteczność AXI-CEL niż PIX. Mediana przeżycia całkowitego w badaniu ZUMA-1 u pacjentów leczonych AXI-CEL nie została osiągnięta, pomimo że mediana okresu obserwacji wynosiła 39,1 mies., podczas gdy medianę przeżycia całkowitego w grupie PIX oszacowano na 10,2 miesiąca. W grupie leczonej AXI-CEL zdecydowanie wyższe były również odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź ogólną na leczenie (74% vs 27–40%), w tym również odpowiedź całkowitą (54% vs 15–16%). W przypadku obydwu terapii ze zbliżoną częstością raportowano AE ogółem oraz SAE ogółem.

**Tabela 21.**

**Podsumowanie wyników analiz efektywności klinicznej odnośnie do przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby wśród leczonych AXI-CEL i PIX**

Terapia	Badanie	N	Mediana OS w mies. [95% CI]	Mediana PFS w mies. [95% CI] w ocenie badacza
AXI-CEL	ZUMA-1	108	25,8 [12,8; NE]	5,9 [3,3; 15,0]
PIX	PIX301	70	10,2 [6,4; 15,7]	4,2 [2,4; 6,9] <sup>a</sup>
	Borchmann 2003	33	bd	3,5 [bd] <sup>b</sup>

a) Ocena komisji: 5,3 mies. [2,3; 6,2]

b) W publikacji nie określono kto przeprowadzał ocenę (ocena badacza czy niezależnej komisji).

**Tabela 22.**

**Podsumowanie wyników analiz efektywności klinicznej odnośnie do odpowiedzi na leczenie na AXI-CEL i PIX**

Terapia	Badanie	ORR, n/N (%)	
		Ocena badacza	Ocena komisji
AXI-CEL	ZUMA-1	84/101 (83)	75/101 (74)
PIX	PIX301	bd	28/70 (40)
	Borchmann 2003	9/33 (27) <sup>a</sup>	

a) W publikacji nie określono kto przeprowadzał ocenę (ocena badacza czy ocena komisji).

**Tabela 23.**

**Podsumowanie wyników analizy efektywności klinicznej odnośnie do bezpieczeństwa terapii AXI-CEL i PIX**

Terapia	Badanie (K/R)	n/N (%)		
		AE ogółem	AE ≥3. stopnia	SAE ogółem
AXI-CEL	ZUMA-1	108/108 (100)	106/108 (98)	59/108 (55)
PIX	PIX301	66/68 (97)	52/68 (76)	35/68 (51)

## 4. Metodyka analizy ekonomicznej

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących terapię z zastosowaniem AXI-CEL z terapią PIX. Nie zidentyfikowano również badań dla AXI-CEL i PIX, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem, w wyniku czego porównanie pośrednie AXI-CEL z PIX w ramach analizy klinicznej zostało wykonane w sposób jakościowy (zestawienie wyników, por. rozdz. 3). W konsekwencji analiza ekonomiczna dla rozważanego porównania została przeprowadzona w formie analizy kosztów-konsekwencji (CCA, ang. *Cost-Consequence Analysis*).

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [2] w ramach analizy wyznaczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *Cost-Utility Ratio*):

$$CUR_L = \frac{\text{koszt}_L}{QALY_L}$$

Za opcję najbardziej opłacalną w analizie opartej na wartości współczynników CUR przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość. Dodatkowo wyznaczono współczynniki kosztów-efektywności (CER, ang. *Cost-Effectiveness Ratio*) przy zyskanych latach życia (LY) uwzględnionych jako efekt zdrowotny zastosowanego leczenia:

$$CER_L = \frac{\text{koszt}_L}{LY_L}$$

W ramach badania randomizowanego dla PIX (PIX301) wykazano brak istotnych statystycznie różnic między PIX i terapią standardową SoC (złożoną z monochemioterapii) odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów. W badaniu SCHOLAR-1 uwzględnionym w przedłożonej Agencji analizie ekonomicznej [24] dla produktu Yescarta do modelowania efektów klinicznych uzyskiwanych w trakcie stosowania SoC stosowano schematy chemioterapii skojarzone z rytuksymabem, które w świetle wytycznych leczenia DLBCL są opcją terapeutyczną o wyższej skuteczności od monochemioterapii uwzględnionej w badaniu PIX301 [25–27]. Co prawda, mediana OS dla chemioterapii uwzględnionych w obydwu badaniach wynosiła 7,6 miesiąca w badaniu PIX301 i 6,3 miesiąca w badaniu SCHOLAR-1, jednak wynika to najpewniej z różnic w charakterystykach pacjentów włączonych do obydwu badań. W związku z tym w ramach niniejszej analizy ekonomicznej przedstawiono dodatkowo wariant, w którym efekty kliniczne uzyskiwane w ramieniu PIX będą takie same jak efekty uzyskiwane w ramieniu SoC w przedłożonej analizie ekonomicznej dla produktu Yescarta. Zgodnie z metodyką opracowaną dla porównania AXI-CEL z SoC w tej analizie porównanie AXI-CEL z PIX w niniejszej analizie opracowano w formie analizy użyteczności-kosztów (CUA). Metodykę opracowania analizy tego typu zamieszczono w dokumencie źródłowym analizy ekonomicznej dla produktu Yescarta.

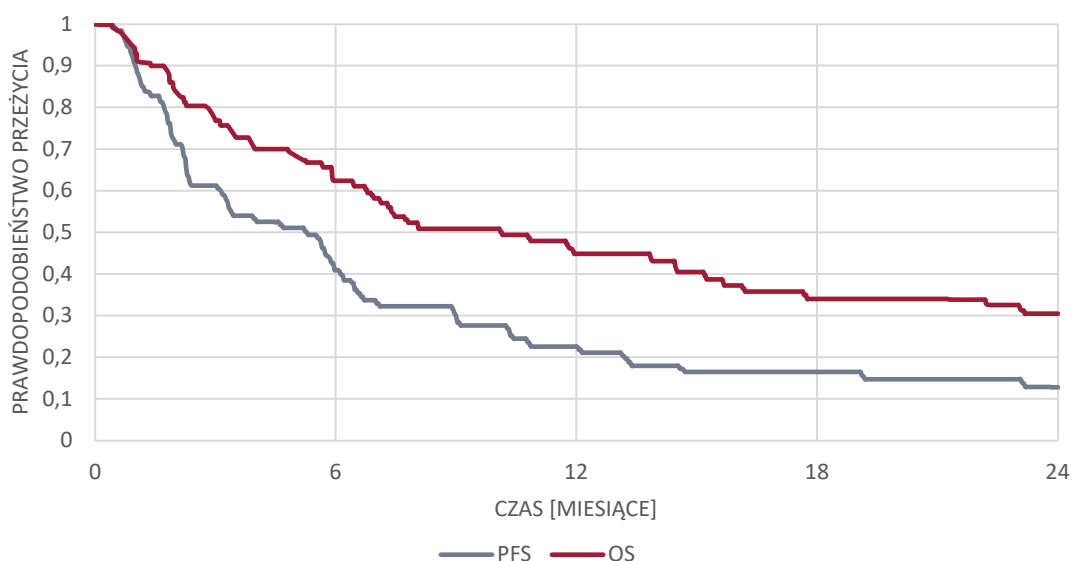
W kolejnych podrozdziałach przedstawiono jedynie kluczowe dane i założenia dotyczące sposobu modelowania w analizie efektów klinicznych dla PIX. Pozostałe założenia analizy, w tym przede wszystkim dotyczące sposobu modelowania efektów klinicznych dla AXI-CEL, pozostają bez zmian względem metodyki analizy ekonomicznej opracowanej dla produktu Yescarta [24]. Szczegóły zamieszczono w dokumentach źródłowych tej analizy.

Obliczenia opracowane w celu porównania opłacalności AXI-CEL z PIX zgodnie z metodyką opisaną w niniejszym dokumencie zostały zaimplementowane na zakładkach o nazwach zawierających słowo „PIX” w przedłożonym pliku obliczeniowym załączonym do analizy ekonomicznej dla AXI-CEL.

## 4.1. Efekty zdrowotne

Skuteczność terapii PIX w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) zaczerpnięto z badania PIX301. Mediana PFS dla chorych leczonych PIX w tym badaniu wyniosła 5,3 miesiąca, zaś mediana OS 10,2 miesiąca.

**Wykres 3.**  
Krzywe Kaplana-Meiera OS i PFS dla PIX



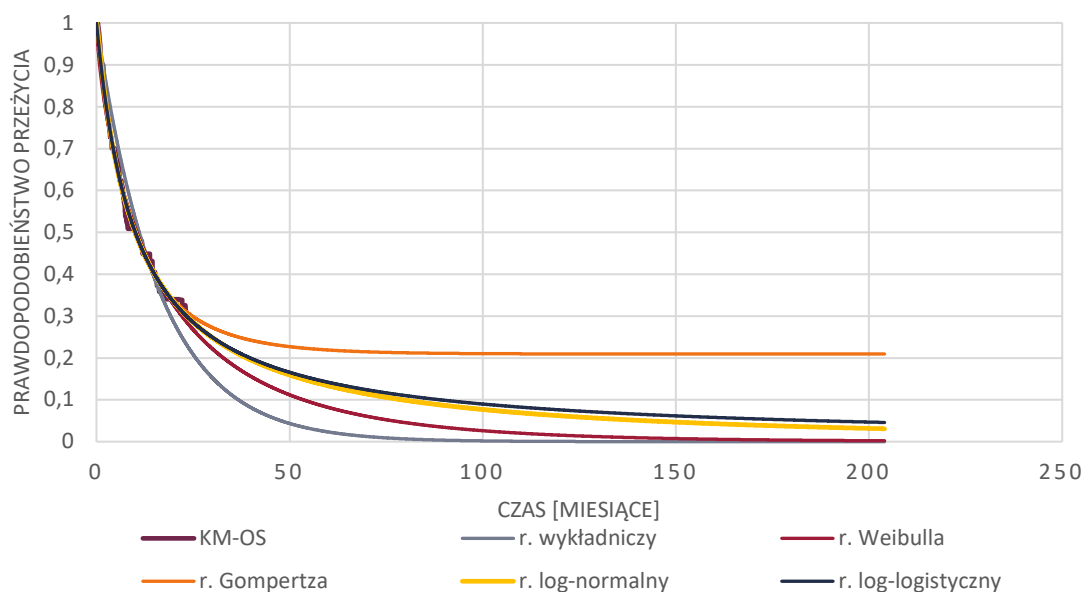
Krzywe PFS i OS dla PIX przedstawione w publikacji Pettengel 2012 sczytano za pomocą programu *CurveSnap*. W celu ich ekstrapolacji na horyzont czasowy odpowiadający opracowanej analizie dla AXI-CEL do sczytanych krzywych OS i PFS dla PIX dopasowano następujące rozkłady parametryczne: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny oraz log-normalny przy pomocy środowiska R (z wykorzystaniem pakietu *nlme*) [28, 29]. Wyboru krzywych uwzględnionych w analizie dokonano w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (AIC, *Akaike Information Criterion*), bayesowskie kryterium Schwarza (BIC, *Bayesian Information Criterion*) oraz wizualną ocenę dopasowania krzywych.

W tabeli poniżej zestawiono wartości kryteriów Akaike i Schwarza określające jakość dopasowania rozpatrywanych krzywych do danych. Na wykresach (Wykres 4 i Wykres 5) zaprezentowano krzywe KM oraz dopasowane krzywe parametryczne.

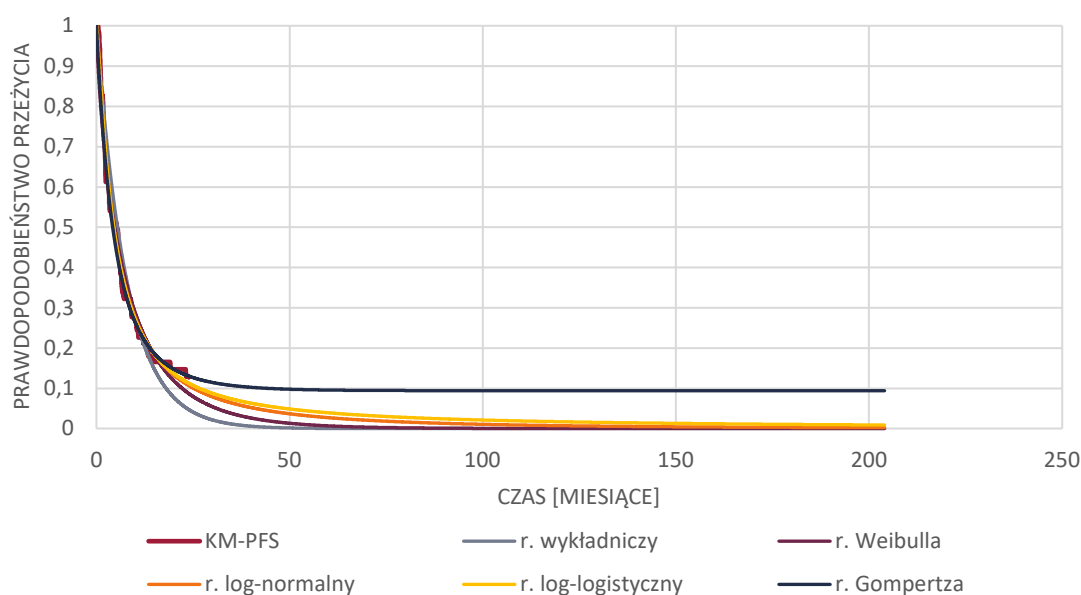
**Tabela 24.**  
Dopasowanie krzywych parametrycznych dla danych z badania PIX301

Rozkład	OS		PFS	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	-2603,80	-2594,44	-1820,81	-1811,95
Weibulla	-3872,68	-3858,63	-2334,17	-2320,88
Gompertza	-3232,40	-3218,35	-1664,50	-1651,21
Log-logistyczny	-4333,78	-4319,73	-2923,23	-2909,95
Log-normalny	-4411,42	-4397,37	-2893,37	-2880,08

**Wykres 4.**  
Krzywa KM oraz krzywe parametryczne OS dla PIX



**Wykres 5.**  
**Krzywa KM oraz krzywe parametryczne PFS dla PIX**



W oparciu o wartości obydwu kryteriów AIC i BIC najlepiej dopasowany do krzywej Kaplana-Meiera dla PFS jest rozkład log-logistyczny, zaś dla OS - log-normalny. W związku z tym w analizie dla OS przyjęto rozkład log-normalny, zaś dla PFS rozkład log-logistyczny.

W związku z tym w ramach analizy przedstawiono dodatkowo wariant, w którym efekty kliniczne uzyskiwane w ramieniu PIX będą takie same jak efekty uzyskiwane w ramieniu SoC w analizie opracowanej dla produktu Yescarta. Szczegóły zamieszczono w dokumencie źródłowym.

## 4.2. Koszty terapii PIX

PIX jest obecnie stosowany w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10: C83, C85) w ramach programu lekowego B.93 „Piksantron w leczeniu chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10 C83, C85)”. Zgodnie z danymi NFZ dotyczącymi realizacji programów lekowych w 2019 roku 67 pacjentów było objętych leczeniem PIX w ramach tego programu lekowego. Łączny koszt refundacji PIX, jego podania i monitorowania terapii w 2019 roku wyniósł 2 917 257,85 zł, co w przeliczeniu na 1 pacjenta daje koszt w wysokości 43 541,16 zł [30].

**Tabela 25.**  
**Koszty leczenia PIX w ramach programu lekowego B.93**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszty świadczeń	Koszty świadczeń na osobę w programie
5.08.07.0000001	HOSPITALIZACJA ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU	26 769,60 zł	399,55 zł
5.08.07.0000003	HOSPITALIZACJA W TRYBIE JEDNODNIOWYM ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU	141 635,52 zł	2 113,97 zł
5.08.07.0000004	PRZYJĘCIE PACJENTA W TRYBIE	2 271,36 zł	33,90 zł

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszty świadczeń	Koszty świadczeń na osobę w programie
AMBULATORYJNYM ZWIĄZANE Z WYKONANIEM PROGRAMU			
5.08.08.0000102	DIAGNOSTYKA W PROGRAMIE PIKSANTRON W LECZENIU CHŁONIAKÓW ZŁOŚLIWYCH	41 468,41 zł	618,93 zł
5.08.09.0000130	PIXANTRONI DIMALEAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2 705 112,96 zł	40 374,82 zł
<b>Łącznie</b>		<b>2 917 257,85 zł</b>	<b>43 541,16 zł</b>

Biorąc pod uwagę, że PIX jest stosowany maksymalnie przez 6 3-tygodniowych cykli, założono, że oszacowany koszt terapii PIX w 2019 roku na pacjenta odpowiada średniemu kosztowi leczenia PIX u jednego pacjenta włączonego do programu lekowego B.93. Założenie to jest konserwatywne, gdyż terapia PIX u części z 67 pacjentów leczonych w 2019 roku rozpoczęła się w roku 2018 lub zakończyła w roku 2020 (i wtedy naliczone zostaną koszty PIX i świadczeń wykonanych w związku z tym jego stosowaniem).

Zgodnie z metodyką przyjętą w analizie opracowanej dla produktu Yescarta w niniejszej analizie przyjęto, że po wystąpieniu progresji pacjenci leczeni dotychczas PIX otrzymają substancje składające się na SoC, podobnie jak w analizie opracowanej dla produktu Yescarta założono dla terapii AXI-CEL. Koszty leczenia po progresji obejmują koszty substancji, ich podania i monitorowania leczenia. Założono, że chemioterapia jest stosowana maksymalnie przez 4 cykle, a monitorowanie leczenia odbywa się w sposób ciągły [24]. Szczegóły zamieszczono w dokumencie źródłowym.

W ramach niniejszej analizy przedstawiono wariant, w którym efekty kliniczne uzyskiwane w ramieniu PIX będą takie same jak efekty uzyskiwane w ramieniu SoC w analizie opracowanej dla produktu Yescarta. W wariantcie tym konsekwentnie przyjęto, że wszystkie koszty - z wyjątkiem kosztów PIX, jego podania oraz monitorowania pacjenta w trakcie terapii PIX - są takie jak w przypadku zastosowania SoC.

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

[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 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 text block]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

## 6. Ocena wpływu na budżet

PIX jest obecnie stosowany w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10: C83, C85) w ramach programu lekowego B.93 „Piksantron w leczeniu chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10 C83, C85)”. Dane odnośnie liczby pacjentów leczonych tym lekiem w kolejnych latach 2018-2020 przedstawiono w sprawozdaniach z działalności NFZ (dane dla kolejnych półroczy; podane w poniższej tabeli) oraz statystykach JGP, na podstawie których można wyznaczyć liczbę pacjentów włączanych do PL B.93 w kolejnych miesiącach w latach 2018-2019 (Wykres 6).

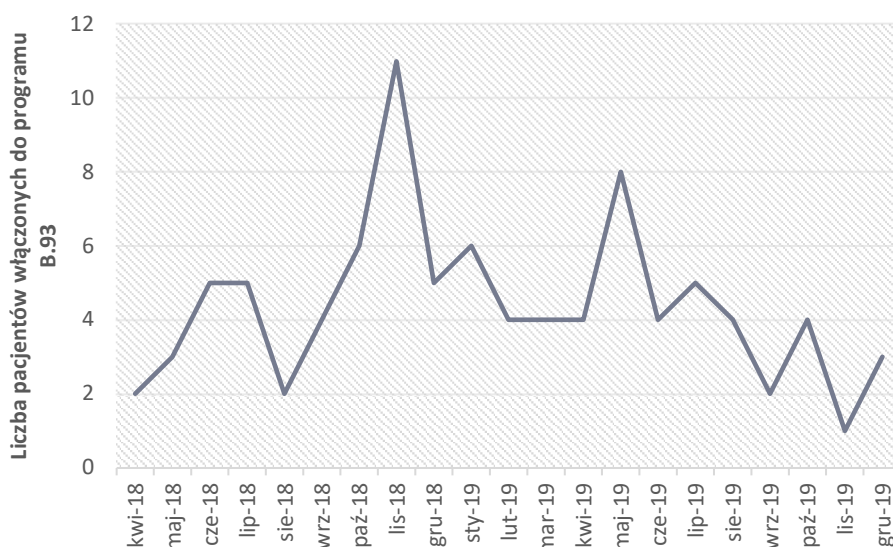
**Tabela 34.**  
**Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.93**

Lek	Populacja (kod ICD-10)	Liczba leczonych w 2018 (I połowa roku)	Liczba leczonych w 2018 (cały rok)	Liczba leczonych w 2019 (I połowa roku)	Liczba leczonych w 2019 (cały rok)	Liczba leczonych w 2020 (I połowa roku)
Piksantron	C83, C85	6	44	47	68	25

\*PL B.93 obowiązuje od września 2017 roku

Kod C83 obejmuje podkod C83.3, w ramach którego wchodzi DLBCL, TFL, PMBCL, HGBCL

**Wykres 6.**  
**Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.93**



Biorąc pod uwagę widoczny spadek liczby pacjentów włączanych do programu B.93 w kolejnych miesiącach drugiej połowy 2019 roku oraz spadek liczby pacjentów leczonych PIX w I połowie 2020 roku względem I połowy 2019 roku, należy oczekiwać, że liczba pacjentów włączanych do leczenia PIX w kolejnych latach nie powinna przekraczać 44 osób (tj. suma liczb pacjentów włączonych do programu w II połowie 2019 roku - 19 osób i w I połowie 2020 roku - 25 osób).

Co więcej, część z tych pacjentów będzie najpewniej leczonych PIX z powodu innego niż DLBCL, TFL, PMBCL, HGBCL wskazania medycznego, gdyż program B.93 obok C83.3, który obejmuje te rozpoznania, dotyczy też pacjentów z rozpoznania o kodzie ICD-10 C83 innym niż C83.3 i C85. Zgodnie z danymi przedstawionymi w analizie wpływu na budżet dla produktu Yescarta [31] liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem DLBCL, TFL, PMBCL, HGBCL stanowi około 50% liczby nowych pacjentów z rozpoznaniem C83 lub C85 w kolejnych latach 1999-2017 (oszacowano po zastosowaniu uwzględnionych w tej analizie częstości występowania DLBCL, HGBCL, TFL i PMBCL wśród pacjentów z chłoniakami nie-Hodgkina na poziomie 39% z publikacji Lackowska 2012 oraz danych Krajowego Rejestru Nowotworów w zakresie liczby nowych pacjentów z rozpoznaniem C83, C85 i chłoniakami nie-Hodgkina). Stosując ten odsetek do przyjętej liczby pacjentów leczonych PIX w programie B.93 w kolejnych latach, oszacowano, że liczba pacjentów z DLBCL, HGBCL, TFL i PMBCL leczonych PIX będzie wynosić 22 osoby.

Zgodnie z metodyką oszacowań przyjętą w analizie ekonomicznej dla porównania AXI-CEL z PIX w terapii chorych z chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B średni koszt leczenia PIX u jednego pacjenta włączonego do programu lekowego B.93 wynosi 43 541,16 zł (por. rozdz. 4.2). Łączne wydatki płatnika publicznego na terapię PIX w ramach programu B.93 u pacjentów z populacji docelowej, przy uwzględnieniu przedstawionego powyżej oszacowania liczby tych pacjentów leczonych PIX w kolejnych latach, wyniosą 0,98 mln zł rocznie.

Przy ocenie wpływu na budżet płatnika publicznego decyzji o wprowadzeniu refundacji produktu Yescarta® w ramach proponowanego programu lekowego w kontekście jego wydatków na terapię PIX w tej populacji kluczowym parametrem jest przewidywany stopień zastępowania PIX przez AXI-CEL w rozważanej populacji chorych. W świetle zgromadzonych wyników klinicznych dla PIX (por. rozdz. 3) terapia tym lekiem nie wydaje się być bardziej skuteczna niż SoC. Zgodnie z opinią eksperta przedstawioną w rozdziale 1, PIX nie stanowi alternatywy wobec leczenia CAR-T i nie powinien być rozważany jako komparator dla tej terapii. Tym samym nie należy się spodziewać, że terapia AXI-CEL będzie zastępowała terapię PIX w populacji docelowej. Jednocześnie koszt terapii PIX oszacowany na 43,5 tys. zł jest wyraźnie wyższy niż koszt SoC oszacowany w ramach analizy ekonomicznej dla produktu Yescarta.

W świetle przesłanek świadczących o znikomym, o ile nie zerowym, stopniu zastępowania terapii PIX przez terapię AXI-CEL w populacji docelowej oraz biorąc pod uwagę wyższe koszty stosowania PIX niż SoC jako maksymalne oszacowanie wzrostu wydatków płatnika publicznego w przypadku wprowadzenia refundacji Yescarta w rozważnym wskazaniu, także przy uwzględnieniu zastępowania PIX, można uznać wyniki inkrementalne oszacowane w analizie wpływu na budżet dla produktu Yescarta przy uwzględnieniu zastępowania przez AXI-CEL wyłącznie SoC. Wyniki inkrementalne przytoczonej analizy przedstawiono poniżej. Szczegóły dotyczące analizy wpływu na budżet zamieszczono w dokumencie źródłowym tego opracowania [31].

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

## 7. Bibliografia

1. [REDACTED]
2. (2012) 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. Dostęp: [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/rozp\\_urzcen\\_03042012.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf).
3. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).
4. [REDACTED]
5. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, Mendoza FH de, Digumarti R, Gomez H, Zinzani PL, Schiller G, Rizzieri D, Boland G, Cernohous P, Wang L, Kuepfer C, Gorbachevsky I, Singer JW. (2012) 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. *Lancet Oncol.* 13(7):696–706.
6. Pettengell R, Sebban C, Zinzani PL, Derigs HG, Kravchenko S, Singer JW, Theocharous P, Wang L, Pavlyuk M, Makhloufi KM, Coiffier B. (2016) Monotherapy with pixantrone in histologically confirmed relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: post-hoc analyses from a phase III trial. *Br. J. Haematol.* 174(5):692–699.
7. BBR 2778 for Relapsed, Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). NCT00088530. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00088530> (16.1.2019).
8. EMA. Clinical Trials Register. EudraCT 2004-000480-10. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000480-10/HU> (16.1.2019).
9. EMA. CHMP assessment report. PIXUVRI. EMA/309145/2012. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/pixuvri-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/pixuvri-epar-public-assessment-report_en.pdf).
10. NICE. (2014) Pixantrone monotherapy for treating multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's B-cell lymphoma [TA306]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta306/chapter/1-Guidance> (10.12.2018).
11. Borchmann P, Morschhauser F, Parry A, Schnell R, Harousseau JL, Gisselbrecht C, Rudolph C, Wilhelm M, Günther H, Pfreundschuh DM, Camboni G, Engert A. (2003) Phase-II study of the new aza-anthracenedione, BBR 2778, in patients with relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Haematologica* 88(8):888–894.
12. Eyre TA, Linton KM, Rohman P, Kothari J, Cwynarski K, Ardeszna K, Bailey C, Osborne WL, Rowntree C, Eden D, Shankara P, Eyre DW, Jasani P, Chaidos A, Collins GP, i in. (2016) Results of a multicentre UK-wide retrospective study evaluating the efficacy of pixantrone in relapsed, refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br. J. Haematol.* 173(6):896–904.
13. Sancho J-M, Navarro B, Campos JAS, Oteyza JP de, Lekue C de B, Bregni M, Cicala SG, Spione M, Mombiedro C, Soler B, Zinzani PL. (2020) Efficacy and safety of pixantrone for the treatment of multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin B-cell lymphomas. *European Journal of Haematology* 104(5):499–508.
14. Zinzani PL, Bregni M, Spione M, Mitterer M, Musuraca G, Bugli A, Piazza F, Pinto A. (2020) Effectiveness and Safety of Pixantrone for the Treatment of Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Every-Day Clinical Practice: The Italian Cohort of the PIXA Registry. *AHA*1–5.
15. Zinzani PL, Navarro B, Sancho J-M, Soler B, Cicala SG, Yapur L, Spione M. (2017) Evaluation of the Effectiveness and Safety of Pixantrone for the Treatment of Multiply Relapsed or Refractory Aggressive Non Hodgkin B-Cell Lymphoma in an Ongoing International Registry. *Blood* 130(Suppl 1):5228–5228.
16. Navarro B, Sancho JM, Cicala SG, Spione M, Soler B, Zinzani PL. (2018) Evaluation of the Effectiveness and Safety of Pixantrone for the Treatment of Multiply Relapsed or Refractory Aggressive Non Hodgkin B-Cell Lymphoma (aNHL) an Observational Multicentre Retrospective Study in a Real World Population. *Blood* 132(Suppl 1):1716–1716.
17. EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 11–14 June 2018. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-june-2018\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-june-2018_en.pdf).
18. EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 27–30 November 2017. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017_en.pdf).

19. EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 10–13 June 2014. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-prac-meeting-10-13-june-2014\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-prac-meeting-10-13-june-2014_en.pdf).
20. EMA. Opinions on safety variations/PSURs. Adopted at the CHMP meeting of 23–26 June 2014. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/opinions-safety-variations/periodic-safety-update-reports-adopted-during-chmp-meeting-23-26-june-2014\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/other/opinions-safety-variations/periodic-safety-update-reports-adopted-during-chmp-meeting-23-26-june-2014_en.pdf).
21. EMA. (2018) ChPL Pixuvri (piksantron). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/pixuvri-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/pixuvri-epar-product-information_pl.pdf).
22. EMA. (2019) Eudravigilance. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html>.
23. WHO. (2019) VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (20.2.2019).
- [REDACTED]
25. (2020) Wytyczne NCCN. B-cell lymphomas. Version 4.2020. Dostęp: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf).
26. Warzocha K. 2.13 Chłoniaki rozlane z dużych komórek B. Dostęp: [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom2\\_2.13.Chloniaki\\_rozlane\\_z\\_duzych\\_komorek\\_B\\_200\\_520.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.13.Chloniaki_rozlane_z_duzych_komorek_B_200_520.pdf).
27. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, Walewski J, André M, Johnson PW, Pfreundschuh M, Ladetto M, ESMO Guidelines Committee. (2015) Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 26 Suppl 5:v116-125.
28. (2017) R Core Team. A Language and Environment for Statistical Computing.
29. Pinheiro J, Bates D, DebRoy S, Sarkar D, R Core Team. nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models. 2018.
30. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (9.2.2021).
- [REDACTED]



## 8. Spis tabel, rysunków i wykresów

Tabela 1.	Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.93.....	8
Tabela 2.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PIX vs SoC.....	8
Tabela 3.	Zakres analizy zgodnie z PICOS.....	9
Tabela 4.	Publikacje dla PIX włączone do analizy efektywności klinicznej – badania RCT, nRCT.....	14
Tabela 5.	Publikacje dla PIX włączone do analizy efektywności rzeczywistej.....	15
Tabela 6.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej odnośnie do wieku, płci i stanu sprawności pacjentów.....	16
Tabela 7.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej odnośnie do podtypu NHL, stanu zaawansowania choroby i oceny w Międzynarodowym Indeksie Prognostycznym.....	16
Tabela 8.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej odnośnie do uprzednio przebytego leczenia.....	17
Tabela 9.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania AXI-CEL z PIX.....	18
Tabela 10.	Przeżycie wolne od progresji dla porównania AXI-CEL z PIX.....	18
Tabela 11.	Odpowiedź na leczenie dla porównania AXI-CEL z PIX.....	19
Tabela 12.	Czas do wystąpienia oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania AXI-CEL względem komparatorów u pacjentów, u których uzyskano CR lub PR.....	19
Tabela 13.	Zdarzenia niepożądane dla porównania AXI-CEL względem PIX.....	20
Tabela 14.	Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych AXI-CEL i PIX w badaniach RWD.....	21
Tabela 15.	Estymowane odsetki pacjentów (% [95% CI]) pozostających przy życiu leczonych AXI-CEL i PIX w badaniach RWD.....	21
Tabela 16.	Przeżycie wolne od progresji u pacjentów leczonych AXI-CEL i PIX w badaniach RWD.....	21
Tabela 17.	Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych AXI-CEL w badaniach RWD.....	21
Tabela 18.	Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych PIX w badaniach RWD.....	23
Tabela 19.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na luty 2021) [22].....	24
Tabela 20.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu PIX raportowanych przez WHO (luty 2021) [23].....	25
Tabela 21.	Podsumowanie wyników analiz efektywności klinicznej odnośnie do przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby wśród leczonych AXI-CEL i PIX.....	26
Tabela 22.	Podsumowanie wyników analiz efektywności klinicznej odnośnie do odpowiedzi na leczenie na AXI-CEL i PIX.....	26
Tabela 23.	Podsumowanie wyników analizy efektywności klinicznej odnośnie do bezpieczeństwa terapii AXI-CEL i PIX.....	26
Tabela 24.	Dopasowanie krzywych parametrycznych dla danych z badania PIX301.....	29
Tabela 25.	Koszty leczenia PIX w ramach programu lekowego B.93.....	30
Tabela 26.	Wyniki oceny klinicznej – analiza kosztów-konsekwencji.....	32
Tabela 27.	Wyniki oceny klinicznej – analiza użyteczności-kosztów.....	32
Tabela 28.	Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS – analiza kosztów-konsekwencji.....	33
Tabela 29.	Ceny progowe AXI-CEL z uwzględnieniem RSS – analiza kosztów-konsekwencji.....	33
Tabela 30.	Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS – analiza użyteczności-kosztów (dane dla SoC).....	33
Tabela 31.	Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS – analiza kosztów-konsekwencji.....	34
Tabela 32.	Ceny progowe AXI-CEL bez uwzględnienia RSS – analiza kosztów-konsekwencji.....	34
Tabela 33.	Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS – analiza użyteczności-kosztów (dane dla SoC).....	35
Tabela 34.	Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.93.....	36
Tabela 35.	Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika publicznego.....	38
Tabela 36.	Wynik wyszukiwania badań dla PIX w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	44

Tabela 37.	Wynik wyszukiwania badań dla PIX w bazie Cochrane.....	44
Tabela 38.	Wynik wyszukiwania badań dla PIX w bazie EMBASE .....	44
Tabela 39.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia.....	45
Tabela 40.	Charakterystyka badania RCT dla porównania PIX vs SoC (PIX-301).....	48
Tabela 41.	Charakterystyka jednoramiennego badania nRCT dla PIX (Borchmann 2003).....	50
Tabela 42.	Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej dla PIX .....	53
Tabela 43.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania RCT PIX-301 na podstawie <i>Cochrane Handbook</i> .....	55
Tabela 44.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych (skala NICE).....	55
Tabela 45.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PIX vs SoC .....	56
Tabela 46.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PIX vs SoC u pacjentów badania PIX-301 – analiza w podgrupach .....	56
Tabela 47.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PIX vs SoC.....	57
Tabela 48.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji dla porównania PIX vs SoC u pacjentów badania PIX-301 – analiza w podgrupach.....	57
Tabela 49.	Odpowiedź na leczenie w momencie zakończenia badania dla porównania terapii PIX vs SoC .....	59
Tabela 50.	Czas do wystąpienia oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania PIX vs SoC.....	59
Tabela 51.	CR/CRn oraz ORR w ocenie niezależnej komisji dla porównania PIX vs SoC u pacjentów badania PIX-301 – analiza w podgrupach.....	59
Tabela 52.	Analiza bezpieczeństwa dla porównania PIX vs SoC.....	61
Tabela 53.	Zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów oraz zdarzenia niepożądane stopnia 3. i 4. raportowane u $\geq 2\%$ pacjentów w ramach badania PIX-301 dla porównania PIX vs SoC.....	62
Tabela 54.	Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów w ramach badania PIX-301 dla porównania PIX vs SoC.....	65
Tabela 55.	Pacjenci biorący udział w badaniu PIX-301 dla porównania PIX vs SoC .....	65
Tabela 56.	Zaprzestanie terapii w trakcie trwania planowanej terapii u pacjentów biorących udział w badaniu PIX-301 dla porównania PIX vs SoC.....	65
Tabela 57.	Utrata z badania u pacjentów biorących udział w badaniu PIX-301 dla porównania PIX vs SoC .....	66
Tabela 58.	Ekspozycja na leczenie dla porównania PIX vs SoC u pacjentów leczonych w ramach badania PIX-301 .....	66
Tabela 59.	Ekspozycja na 6 cykli leczenia dla porównania PIX vs SoC u pacjentów leczonych w ramach badania PIX-301 .....	66
Tabela 60.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) u pacjentów leczonych PIX biorących udział w badaniu Borchmann 2003.....	66
Tabela 61.	Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych PIX biorących udział w badaniu Borchmann 2003.....	67
Tabela 62.	Czas trwania odpowiedzi u pacjentów z DLBCL leczonych PIX biorących udział w badaniu Borchmann 2003.....	67
Tabela 63.	Toksyczność hematologiczna u pacjentów leczonych PIX biorących udział w badaniu Borchmann 2003.....	67
Tabela 64.	Neutropenia 3–4. stopnia u pacjentów leczonych PIX biorących udział w badaniu Borchmann 2003.....	68
Tabela 65.	Toksyczność niehematologiczna u pacjentów leczonych PIX biorących udział w badaniu Borchmann 2003.....	68
Tabela 66.	Zaprzestanie terapii u pacjentów leczonych PIX biorących udział w badaniu Borchmann 2003.....	68
Tabela 67.	Ekspozycja na leczenie u pacjentów leczonych PIX biorących udział w badaniu Borchmann 2003.....	69
Tabela 68.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem piksantronu (produkt leczniczy Pixuvri) [21].....	73
Tabela 69.	Preparaty piksantronu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy .....	73

Rysunek 1. Schemat selekcji badań dla PIX zgodnie z PRISMA .....	14
Rysunek 2. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PIX vs SoC u pacjentów badania PIX-301 – analiza w podgrupach .....	57
Rysunek 3. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji dla porównania PIX vs SoC u pacjentów badania PIX-301 – analiza w podgrupach.....	58
Rysunek 4. CR/CRn oraz ORR w ocenie niezależnej komisji dla porównania PIX vs SoC u pacjentów badania PIX-301 (populacja mITT) – analiza w podgrupach.....	61
Wykres 1. Ogólna odpowiedź na leczenie dla porównania AXI-CEL vs PIX .....	19
Wykres 2. Całkowita odpowiedź na leczenie dla porównania AXI-CEL vs PIX .....	19
Wykres 3. Krzywe Kaplana-Meiera OS i PFS dla PIX.....	28
Wykres 4. Krzywa KM oraz krzywe parametryczne OS dla PIX.....	29
Wykres 5. Krzywa KM oraz krzywe parametryczne PFS dla PIX .....	30
Wykres 6. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.93.....	36

## Aneks A. Wyniki przeszukań

### A.1. Strategia wyszukiwania badań

Tabela 36.  
Wynik wyszukiwania badań dla PIX w bazie MEDLINE (przez PubMed)

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	pixantrone	108
#2	5,8-bis(2-aminoethylamino)-2-azaanthracene-9,10-dione	108
#3	6,9-bis((2-aminoethyl)amino)benzo(g)isoquinoline-5,10-dione	4
#4	5,8-bis((2-aminoethyl)amino)-2-aza-anthracene-9,10-dione	0
#5	6,9-AEA-BIQDO	108
#6	BBR 2778	108
#7	BBR2778	108
#8	BBR-2778	108
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR#8	108
<b>Data przeszukania: 25.01.2021 r.</b>		

Tabela 37.  
Wynik wyszukiwania badań dla PIX w bazie Cochrane

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	pixantrone	42
#2	BBR 2778	12
#3	BBR2778	3
#4	BBR-2778	12
#5	#1 OR #2 OR #3 OR#4	42
<b>Data przeszukania: 25.01.2021 r.</b>		

Brak wyników dla haseł: 5,8-bis(2-aminoethylamino)-2-azaanthracene-9,10-dione; 6,9-bis((2-aminoethyl)amino)benzo(g)isoquinoline-5,10-dione; 5,8-bis((2-aminoethyl)amino)-2-aza-anthracene-9,10-dione; 6,9-AEA-BIQDO – dlatego hasła te nie zostały uwzględnione w powyższej strategii.

Tabela 38.  
Wynik wyszukiwania badań dla PIX w bazie EMBASE

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	pixantrone	277
#2	'5,8-bis(2-aminoethylamino)-2-azaanthracene-9,10-dione'	0
#3	'6,9-bis((2-aminoethyl)amino)benzo(g)isoquinoline-5,10-dione'	6
#4	'5,8-bis((2-aminoethyl)amino)-2-aza-anthracene-9,10-dione'	0

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik
#5	'6,9 aea bqdó'	0
#6	bbr AND 2778	51
#7	BBR2778	11
#8	'bbr 2778'	50
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	277
<b>Data przeszukania: 25.01.2021 r.</b>		

## A.2. Badania wykluczone z analizy

**Tabela 39.**  
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia

Lp	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
1.	Borchmann 2001	Interwencja	Dawka niezgodna z PICO (PIX w dawce niezarejestrowanej)	Borchmann, P; Schnell, R; Knippertz, R; Staak, J O; Camboni, G M; Bernareggi, A; Hubel, K; Staib, P; Schulz, A; Diehl, V; Engert, A. Phase I study of BBR 2778, a new aza-anthracenedione, in advanced or refractory non-Hodgkin's lymphoma. <i>Ann Oncol.</i> 2001 May;12(5):661-7.
2.	Keating 2016	Metodyka	Praca poglądowa	Keating, Gillian M. Pixantrone: A Review in Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. <i>Drugs.</i> 2016 Oct;76(16):1579-1586. doi: 10.1007/s40265-016-0650-8. <a href="http://dx.doi.org/10.1007/s40265-016-0650-8">http://dx.doi.org/10.1007/s40265-016-0650-8</a> .
3.	NA 2013	Metodyka	Analiza wtórna, ocena korzyści ze stosowania PIX w leczeniu opornego/nawrotowego agresywnego nHL z komórek B (w tym DLBCL) na podstawie dokumentacji zebranej/przesłanej do analizy	Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). IQWiG Reports – Commission No. A12-17. Pixantrone – Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V. 2013
4.	Van Hoogdalem 2017	Metodyka	Opis metodyki badania obserwacyjnego dla PIX	Van Hoogdalem LE; Siemes C; Lugtenburg P; Van Busschbach J; Ismail S. Patients' decision-making, experiences and preferences regarding pixantrone treatment in relapsed aggressive B-cell lymphoma: research protocol for a longitudinal qualitative study. <i>Hematological oncology. Conference: 14th international conference on malignant lymphoma palazzo dei congressi. Switzerland.</i> 2017;35:346. <a href="http://dx.doi.org/10.1002/hon.2439">http://dx.doi.org/10.1002/hon.2439</a> .
5.	Pettengell 2018	Inne	Badanie PIX-301, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania PIX-301 (Pettengell 2012, Pettengell 2016)	Pettengell, Ruth; Coiffier, Bertrand; Egorov, Anton; Singer, Jack; Sivcheva, Lilia. Long-Term Response and Remission with Pixantrone in Patients with Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma: Post-Hoc Analysis of the Multicenter, Open-Label, Randomized PIX-301 Trial. <i>Clin Drug Investig.</i> 2018 Jun;38(6):527-533. doi: 10.1007/s40261-018-0635-3. <a href="http://dx.doi.org/10.1007/s40261-018-0635-3">http://dx.doi.org/10.1007/s40261-018-0635-3</a> .

Lp	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
6.	Engert 2006	Inne	Badanie PIX-301, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania PIX-301 (Pettengell 2012, Pettengell 2016)	Engert, Andreas; Herbrecht, Rauol; Santoro, Armando; Zinzani, Pier Luigi; Gorbachevsky, Igor. EXTEND PIX-301: a phase III randomized trial of pixantrone versus other chemotherapeutic agents as third-line monotherapy in patients with relapsed, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma. 2006 Sep;7(2):152-4. doi: 10.3816/CLM.2006.n.055. <a href="http://dx.doi.org/10.3816/CLM.2006.n.055">http://dx.doi.org/10.3816/CLM.2006.n.055</a> .
7.	Pettengell 2010	Inne	Badanie PIX-301, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania PIX-301 (Pettengell 2012, Pettengell 2016)	Pettengell R; Zinzani PL; Narayanan G; de Mendoza FH; Digumarti R; Gomez H; Coiffier B; Schiller G; Rizzieri DA; Cernohous P; et al. 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. 2010;116:.
8.	Pettengell 2013a	Inne	Badanie PIX-301, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania PIX-301 (Pettengell 2012, Pettengell 2016)	Pettengell R; Theocharous P; Cernohous P; Wang L; Singer J; Myint H. Pixantrone monotherapy in histologically confirmed, relapsed or refractory aggressive B-cell non-hodgkin lymphoma: post hoc analysis from a phase III trial. Haematologica.. 2013;98:132-133.
9.	Pettengell 2014	Inne	Badanie PIX-301, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania PIX-301 (Pettengell 2012, Pettengell 2016)	Pettengell R; Theocharous P; Zintl P; Wang L; Singer J. 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.. 2014;165:69. <a href="http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12802">http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12802</a> .
10.	Derigs 2013	Inne	Badanie PIX-301, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania PIX-301 (Pettengell 2012, Pettengell 2016)	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. 2013;36:139.
11.	Pettengell 2009a	Inne	Badanie PIX-301, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania PIX-301 (Pettengell 2012, Pettengell 2016)	Pettengell R.; Narayanan G.; Mendoza F.H.; Digumarti R.; Gomez H.; Cernohous P.; Gorbachevsky I. 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. 2009;27:8523.
12.	Pettengell 2009b	Inne	Badanie PIX-301, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania PIX-301 (Pettengell 2012, Pettengell 2016)	Pettengell R.; Coiffier B.; Narayanan G.; De Mendoza F.H.; Digumarti R.; Gomez H.; Zinzani P.L.; Schiller G.J.; Rizzieri D.A.; Cernohous P.; Wang L.; Singer J.W. 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;114:.
13.	Pettengell 2013b	Inne	Badanie PIX-301, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania PIX-301 (Pettengell 2012, Pettengell 2016)	Pettengell R.; Theocharous P.; P. Dean J.; Cernohous P.; Wang L.; Singer J.W. 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. 2013;31:223.

Lp	Akronim	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
14.	Eyre 2016b	Inne	Badanie obserwacyjne w formie abstraktu konferencyjnego, brak nowszych wyników do dodania w AK względem publikacji Eyre 2016a	Eyre TA; Linton KM; Rohman P; Kothari J; Cwynarski K; Ardeszna K; Bailey C; Osborne WL; Rowntree C; Eden D; et al. Results of a multicentre UK-wide retrospective study evaluating the efficacy of pixantrone in relapsed, refractory diffuse large B cell lymphoma. British journal of haematology. Conference: 36th world congress of the international society of hematology. United kingdom. 2016;173:85. <a href="http://dx.doi.org/10.1111/bjh.14019">http://dx.doi.org/10.1111/bjh.14019</a> .

## Aneks B. Charakterystyka badań klinicznych

**Tabela 40.**  
Charakterystyka badania RCT dla porównania PIX vs SoC (PIX-301)

PIX-301		
<p><b>Randomizowane, wieloośrodkowe badanie 3. fazy, otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii PIX względem chemioterapii pojedynczym lekiem wybranym przez badacza zgodnie ze standardami postępowania (SoC) w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie agresywnym chłoniakiem nieziarniczym (NHL, ang. <i>Non-Hodgkin lymphoma</i>).</b></p> <p>Mediana okresu obserwacji: bd, data <i>cutoff</i>: 10 lutego 2010 roku</p> <p>Analizy dodatkowe (<i>post-hoc</i>): 1 Analiza <i>post-hoc</i>: Mediana okresu obserwacji: bd, data <i>cutoff</i>: bd; 2 Analiza <i>post-hoc</i>: Mediana okresu obserwacji: bd, data <i>cutoff</i>: bd</p>		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq 18</math> lat.</li> <li>Agresywny <i>de novo</i> lub powstały w wyniku transformacji chłoniak nieziarniczy (NHL wg klasyfikacji <i>Revised European-American Lymphoma</i> i WHO).</li> <li>Nawrót choroby pomimo leczenia <math>\geq 2</math> liniami chemioterapii, w tym <math>\geq 1</math> schematem zawierającym antracykliny z odpowiedzią na leczenie chemioterapią trwającą <math>\geq 24</math> tygodnie (pacjenci z nawrotem po przeszczepie komórek macierzystych mogli uczestniczyć w badaniu).</li> <li>W krajach, w których dostępna jest terapia rytuksymabem, wcześniejsza terapia rytuksymabem (u pacjentów z ekspresją CD20).</li> <li>Przewidywana długość życia <math>\geq 3</math> mies.</li> <li>Status ECOG <math>\leq 2</math>.</li> <li>Choroba mierzalna.</li> <li>LVEF <math>\geq 50\%</math>.</li> <li>Prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego i organów.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Przetrwiała toksyczność w wyniku poprzedniej chemioterapii.</li> <li>Stosowanie doksorubicyny lub odpowiednika w skumulowanej dawce 450 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>Nieprawidłowości sercowo-naczyniowe (NYHA w stopniu 3/4).</li> <li>Potwierdzone w badaniu histologicznym chłoniaki: Burkitta, limfoblastyczne, z komórek płaszczka, ośrodkowego układu nerwowego (aktywne), związane z HIV.</li> </ol>	
Oceniane punkty końcowe		
<b>I-rzędowy PK</b>	Odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie (CR) lub niepotwierdzonych całkowitych odpowiedzi na leczenie (CRn) w ocenie niezależnej komisji.	
<b>Pozostałe PK</b>	Odsetek ogólnej odpowiedzi na leczenie (całkowitej, niepotwierdzonej całkowitej, częściowej), PFS, OS, bezpieczeństwo terapii	
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<p>Dodatkowe analizy (<i>post-hoc</i>):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>analiza <i>post-hoc</i>: jw., w populacji pacjentów ITT z potwierdzoną histologią NHL w ocenie niezależnej zaślepionej komisji;</li> <li>analiza <i>post-hoc</i>: zależność między odpowiedzią na leczenie, wcześniejszymi terapiami oraz charakterystyką wyjściową pacjentów w populacji pacjentów ITT z CR/CRn</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź na leczenie – kryteria IWG z 1999 r. z nieznacznymi modyfikacjami (dostosowanie do kryteriów IGW z 2007 r.)</li> </ul>	
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	PIX	SoC
Liczba włączonych pacjentów	70	70
Wiek w latach, mediana (zakres)	60 (18–80)	58 (26–82)
Pacjenci >60 r.ż. (%)	51	44
Mężczyźni (%)	66	57
Rodzaj choroby (%)	DLBCL	
	76	73



PIX-301			
	<b>Chłoniak indolentny transformowany (<i>transformed indolent lymphoma</i>)</b>	14	13
	<b>PTCL-NOC</b>	4	10
	<b>ALCL</b>	4	1
	<b>FL 3. stopnia</b>	1	3
<b>Status ECOG (%)</b>	<b>1 i 2</b>	63	66
<b>Stadium choroby wg Ann Arbor (%)</b>	<b>I lub II</b>	27	20
	<b>III lub IV</b>	73	80
<b>Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (%)</b>	<b>0–1</b>	30	24
	<b>2</b>	36	39
	<b>≥3</b>	34	36
<b>Liczba wcześniejszych linii chemioterapii [mediana (zakres)]</b>		3 (2–9)	3 (2–9)
<b>Odpowiedź na ostatnią linię leczenia (%)</b>	<b>CR/CRn</b>	24	26
	<b>PR</b>	27	36
	<b>Stabilna choroba</b>	13	9
	<b>Progresja choroby</b>	31	30
	<b>Rytuksymabem</b>	54%	56%
<b>Wcześniejsze leczenie</b>	<b>Przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych</b>	16%	14%
	<b>Oporna choroba (%)<sup>b</sup></b>	57% <sup>c</sup>	57%
	<b>Nawrotowa choroba<sup>a</sup></b>	40%	43%
Interwencja i komparator			
<b>Schemat badania</b>	<b>PIX</b> <i>i.v.</i> 85 mg/m <sup>2</sup> w dniu 1., 8. i 15. 28-dniowego cyklu (do 6 cykli) Możliwa jednokrotna modyfikacja dawki dla pacjentów z występującą neutropenią w trakcie leczenia.	<p><b>SoC</b> – monoterapia według uznania lekarza zgodnie ze standardowym postępowaniem terapeutycznym uwzględniająca leki: winorelinę (30 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1., 8., 15., 22.), oksaliplatynę (100 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1.), ifosfamid (3000 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1. i 2.), etopozyd (100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1–5) lub etopozyd (50 mg/m<sup>2</sup> codziennie przez 21 dni), mitoksantron (14 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1.), gemcytabina (1250 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 8., 15.) rytuksymab (375 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 8., 15. w pierwszym cyklu i w dniu 1. w drugim cyklu). Leczenie do 6 cykli z wyjątkiem rytuksymabu, którym leczono przez 2 cykle.</p> <p><b>SoC:</b> Winorelina: 11/67 (16%), Oksaliplatyna: 30/67 (45%), Ifosfamid: 12/67 (18%), Etopozyd (<i>i.v.</i>): 4/67 (6%), Etopozyd (<i>p.o.</i>): 5/67 (7%), Mitoksantron: 4/67 (6%), Gemcytabina: 1/67 (1%), Rytuksymab: 0/67 (0%)</p>	
<b>Kointerwencje</b>	Leki immunostymulujące: PIX 35/68 (51%); SoC 18/67 (27%)		
<b>Okres leczenia</b>	Maksymalnie 6 cykli leczenia trwających 28 dni	Maksymalnie 6 cykli leczenia trwających 3 tygodnie (oksalipatyna, mitoksantron) lub 4 tygodnie (winorelina, ifosfamid, etopozyd, gemcytabina). W przypadku terapii rytuksymabem 2 cykle 3-tygodniowe	

PIX-301	
<b>Okres obserwacji</b>	18 miesięcy od zakończenia ostatniego cyklu leczenia (do 6 mies. terapii + 18 mies. <i>follow-up</i> ) Mediana okresu obserwacji: bd; bd co do całego okresu obserwacji – dane na dzień ( <i>cutoff</i> ) 16 lutego 2010 roku 1 Analiza <i>post-hoc</i> : Mediana okresu obserwacji: bd; bd co do całego okresu obserwacji 2 Analiza <i>post-hoc</i> : Mediana okresu obserwacji: bd; bd co do całego okresu obserwacji
Metodyka	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMIT</b>	IIA
<b>Metoda randomizacji</b>	TAK; z zastosowaniem IVRS, randomizacja blokowa, w układzie 1:1, ze stratyfikacją z uwagi na region (Ameryka Północna vs Europa Zachodnia vs reszta świata), Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (0/1 vs 2), przeżyty przeszczep komórek macierzystych (tak vs nie)
<b>Zaślepienie</b>	NIE; badanie otwartej próby z zaślepieniem niezależnego panelu oceniającego
<b>Kierunek badania</b>	Prospektywne
<b>Utrata z badania n/N (%)</b>	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: PIX: 2/70 (3%), SoC: 3/70 (4%)  Zaprzestanie terapii w trakcie trwania planowanej terapii: <b>PIX:</b> 50/70 (71%)- 28/70 (40%) postępująca/nawrotowa choroba, 15/70 (21%) zdarzenia niepożądane, 2/70 (3%) wycofanie zgody, 2/70 (3%) utrata/niezdolność z wymogami ( <i>lost or non-compliant</i> ), 3/70 (4%) inna przyczyna <b>SoC:</b> 54/70 (77%)- 39/70 (56%) postępująca/nawrotowa choroba, 9/70 (13%) zdarzenia niepożądane, 5/70 (7%) wycofanie zgody, 0/70 (0%) utrata/niezdolność z wymogami ( <i>lost or non-compliant</i> ), 1/70 (1%) inna przyczyna  Utrata z badania: <b>PIX:</b> 55/70 (79%) – 18/70 (26%) utrata z okresu leczenia, 37/70 (53%) utrata z okresu obserwacji w tym 30/70 (43%) zgony, 3/70 (4%) wycofanie zgody, 4/70 (6%) inne przyczyny <b>SoC:</b> 59/70 (84%) – 27/70 (39%) utrata z okresu leczenia, 32/70 (46%) utrata z okresu obserwacji w tym 26/70 (37%) zgony, 5/70 (7%) wycofanie zgody, 1/70 (1%) inne przyczyny
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd
<b>Metoda analizy wyników</b>	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT, uwzględniająca pacjentów, którym podano $\geq 1$ dawkę PIX/SoC
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Prawidłowe
<b>Ocena w skali Cochrane</b>	W osobnej tabeli
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (66 ośrodków w Europie, Indiach, Rosji, Ameryce Południowej, Wielkiej Brytanii i Stanach Zjednoczonych)
<b>Sponsor badania</b>	Cell Therapeutics Inc

LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*); IVRS – interaktywny system odpowiedzi głosowych (ang. *interactive voice response system*); IWG – ang. International Working Group Response Criteria for Malignant Lymphoma; PTCL-NOC – chłoniak z obwodowych komórek T, gdzie indziej niesklasyfikowany (ang. *Peripheral T-cell lymphoma*); ALCL – anaplastyczny układowy chłoniak wielokomórkowy (ang. *Anaplastic Large Cell Lymphoma*); FL – chłoniak grudkowy (ang. *Follicular Lymphoma*)  
a) Pierwotnie nawrotowa choroba: pacjenci  $\geq 8$  mies. od rozpoczęcia ostatniej chemioterapii do momentu randomizacji, u których wystąpiła CR/PR.  
b) Oporna choroba: pacjenci  $< 8$  mies. od rozpoczęcia ostatniej chemioterapii do momentu randomizacji (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) lub Ci ze stabilizacją lub progresją choroby po ostatniej zastosowanej chemioterapii.  
c) Brak danych dla 2 pacjentów w grupie PIX.

**Tabela 41.**  
**Charakterystyka jednoramiennego badania nRCT dla PIX (Borchmann 2003)**

Borchmann 2003	
<b>Wieloośrodkowe, jednoramienne badanie 2. fazy, otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PIX u pacjentów z nawrotowym agresywnym chłoniakiem niezziarniczym (NHL, ang. <i>Non-Hodgkin lymphoma</i>).</b>	
Mediana okresu obserwacji: bd, data <i>cutoff</i> : bd	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

## Borchmann 2003

- |   |   |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mierzalny (dwuwymiarowo) i potwierdzony histologicznie nawrotowy agresywny NHL zgodnie z klasyfikacją REAL/WHO.</li> <li>2. Uprzednia terapia max. 3 liniami chemioterapii zawierającej antracykliny.</li> <li>3. Obowiązkowo PFS wynoszący 6 mies. przed rozpoczęciem badania, po wstępnym leczeniu antracyklinami.</li> <li>4. Wcześniejszy nawrót po innych zastosowanych terapiach, w sytuacji braku uprzedniej terapii antracyklinami.</li> <li>5. Odpowiednia pojemność szpiku kostnego (neutrofile <math>\geq 1,5 \times 10^9/L</math>, płytki krwi <math>\geq 100 \times 10^9/L</math>, poziom hemoglobiny <math>\geq 8</math> g/dL).</li> <li>6. Stopień sprawności WHO <math>\leq 2</math>.</li> <li>7. Wiek <math>\geq 18</math> lat.</li> <li>8. Stężenie bilirubiny w surowicy <math>\leq 1,25</math> x górnego limitu normy, stężenie kreatyniny w surowicy <math>\leq 1,5</math> x górnego limitu normy, frakcja wyrzutowa serca (LVEF) <math>\geq 30\%</math>.</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Brak historii zawału mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 12 mies., brak obecnej duszniczy, każdej nieskompensowanej czynnej choroby serca.</li> </ol> |
|---|---|

## Oceniane punkty końcowe

<b>I-rzędowy PK</b>	Odpowiedź na leczenie
<b>Pozostałe PK</b>	Czas trwania odpowiedzi na leczenie, PFS, bezpieczeństwo terapii w tym profil kardiotoksyczności
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie – wg kryteriów WHO</li> <li>• bezpieczeństwo terapii – kryteria NCI-CTC</li> </ul>

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	PIX	
<b>Liczba włączonych pacjentów</b>	33	
<b>Wiek w latach, mediana (zakres)</b>	66 (24–81)	
<b>Pacjenci <math>\geq 65</math> r.ż. (%)</b>	67	
<b>Mężczyźni (%)</b>	55	
<b>Rodzaj choroby (%)</b>	<b>DLBCL</b>	73
	<b>MCL</b>	21
	<b>Inny</b>	6
<b>Status ECOG (%)</b>	<b>0</b>	12
	<b>1</b>	79
	<b>2</b>	9
<b>Stadium choroby (%)</b>	<b>I lub II</b>	24
	<b>III</b>	18
	<b>IV</b>	58
<b>Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (%)</b>	<b>Niski (0–1)</b>	6
	<b>Niski pośredni (2)</b>	46
	<b>Wysoki pośredni (3)</b>	33
	<b>Wysoki (4)</b>	3
	<b>Nieznany</b>	12
<b>Czas od ostatniej chemioterapii, mediana (zakres) w dniach</b>	123 (6–1825)	
<b>Liczba wcześniejszych linii chemioterapii [mediana (zakres)]</b>	2 (0–5)	
<b>Wcześniejsze leczenie (%)</b>	<b>0 linii leczenia / brak uprzedniego leczenia</b>	3
	<b>1 linia leczenia</b>	18

Borchmann 2003	
	2 linie leczenia 33
	3 linie leczenia 33
	≥4 linie leczenia 12
Interwencja i komparator	
Schemat badania	PIX
Interwencje	PIX i.v. 85 mg/m <sup>2</sup> w dniu 1., 8. i 15. 28-dniowego cyklu (do 6 cykli) Możliwa modyfikacja dawki dla pacjentów z występującymi zaburzeniami liczby neutrofilów/płytek krwi, trombocytopenią stopnia 4. oraz nie-hematologiczną toksycznością powyżej 2. stopnia (wg NCI CTC) w trakcie leczenia
Kointerwencje	Profilaktyka przeciwwymiotna (antagoniści 5HT-3) przed każdą infuzją PIX. Dopuszczone stosowanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) wg kryteriów ASCO
Okres leczenia	Maksymalnie 6 cykli leczenia trwających 28 dni lub do progresji choroby
Okres obserwacji	12 miesięcy od zakończenia ostatniego cyklu leczenia (do 6 mies. terapii + 12 mies. <i>follow-up</i> ) Mediana okresu obserwacji: bd; bd co do całego okresu obserwacji – dane na dzień ( <i>cutoff</i> ) bd
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IID
Metoda randomizacji	ND
Zaślepienie	ND
Kierunek badania	Prospektywne
Utrata z badania n/N (%)	• 27/33 (82%) wczesne zaprzestanie terapii, w tym 19/33 (58%) z powodu progresji, 4/33 (12%) z powodu nie-hematologicznej toksyczności, 3/33 (9%) z powodu wycofania zgody przez pacjenta, 1/33 (3%) z powodu śmiertelnej posocznicy
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	Prawidłowe
Cel badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa PIX u pacjentów z nawrotowym agresywnym chłoniakiem niezziarnicznym (NHL)
Metoda analizy wyników	Skuteczność i bezpieczeństwo: analiza mITT, uwzględniająca pacjentów, którym podano ≥1 dawkę PIX
Ukrycie kodu randomizacji	ND
Ocena w skali NICE	7/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (8 ośrodków we Francji i w Niemczech)
Sponsor badania	bd

MCL – chłoniak z komórek płaszczu (ang. *mantle cell lymphoma*)

## Aneks C. Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej

**Tabela 42.**  
**Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej dla PIX**

Charakterystyka	Badanie		
	PIX		
	Eyre 2016a	Sancho 2020	
<b>Cel badania</b>	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii PIX w warunkach rzeczywistej praktyki w Wielkiej Brytanii	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii PIX w warunkach rzeczywistej praktyki w Hiszpanii i we Włoszech	
<b>Typ badania</b>	Obserwacyjne	Rejestr/Obserwacyjne	
<b>Kryteria włączenia</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z nawrotowym, opornym DLBCL z Wielkiej Brytanii zgodnie z definicją nawrotu/oporności z PIX-301.</li> <li>Pacjenci leczeni PIX między kwietniem 2014 a październikiem 2015 roku.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z histologicznie potwierdzonym nawrotowym, opornym agresywnym NHL z komórek B z Hiszpanii i Włoch.</li> <li>Progresja po <math>\geq 2</math> wcześniejszych liniach leczenia</li> <li>Terapia PIX zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem.</li> <li>Wiek <math>\geq 18</math> r.ż.</li> </ol>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	bd	bd	
<b>Populacja</b>			
<b>Liczebność grupy</b>	90	79	
<b>Wiek w latach, mediana (zakres)</b>	65,9 (20,3–85,9)	67,5 <sup>a</sup> (bd)	
<b>Pacjenci <math>\geq 60</math> rż (%)</b>	71	bd	
<b>Mężczyźni (%)</b>	66	52	
<b>Rodzaj choroby n (%)</b>	<b>DLBCL</b>	57 (63)	75 (95)
	<b>PMBCL</b>	0 (0)	0 (0)
	<b>FL</b>	bd	3 (4)
	<b>iNHL transformowany (w tym TFL)</b>	30 (33)	bd
	<b>TFL</b>	24 (27)	bd
	<b>Transformacja Richtera</b>	4 (4)	bd
	<b>Inne</b>	bd	1/79 (1)
<b>Status ECOG (%)</b>	<b>0 lub 1</b>	46	65
	<b>2–4</b>	54	35
<b>Stadium choroby (%)</b>	<b>III lub IV</b>	90	82
<b>Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (%)</b>	<b>0–2</b>	27	36
	<b><math>\geq 3</math></b>	73	64

Charakterystyka	Badanie	
	PIX	
	Eyre 2016a	Sancho 2020
Utrata z badania n/N (%)	70/90 (78) z powodu zgonu	54/79 (68), w tym 9/79 (11%) z powodu zgonu
Liczba wcześniejszych linii chemioterapii, mediana (zakres)	2,0 (1–6)	3 (1–5)
Wcześniejsze leczenie $\geq 3$ linie leczenia (%)	bd	75/79 (95)
Pierwotnie oporna choroba (%)	bd	47/79 (62)
Oporność na 2 linię terapii lub kolejne (%)	bd	66/78 (85)
Nawrót po ASCT (%)	bd	bd
Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania (%)	ASCT (16)a, RTX (99)b, ofatumumab (1), Chemioterapia I linii (100), chemioterapia II linii (90), chemioterapia III linii (34)	ASCT (17), RTX (93)
<b>Interwencja</b>		
Schemat leczenia	PIX <i>i.v.</i> 50 mg/m <sup>2</sup> w dniu 1., 8. i 15. 28-dniowego cyklu (1–6 cykli)	PIX <i>i.v.</i> 50 mg/m <sup>2</sup> w dniu 1., 8. i 15. 28-dniowego cyklu (1–6 cykli)
Kointerwencje	bd	bd
Dodatkowe informacje	bd	bd
<b>Metodyka</b>		
Mediana okresu obserwacji (data <i>cutoff</i> )	bd (listopad 2015 roku)	bd (luty 2018)
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB	IVB
Kierunek obserwacji	Retrospektywny	Retrospektywny
Sponsor badania	Julian Starnier-Smith lymphoma fund, National Institute for Health Research (NIHR) Oxford Biomedical Research Centre Programme, UCL/UCLH Biomedical Research Centre	Servier Espana S.L.
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (31 ośrodków w Wielkiej Brytanii)	Wieloośrodkowe (52 ośrodki w Hiszpanii i we Włoszech)
Ocena wg skali NICE	6/8 pkt	5/8 pkt
<b>Punkty końcowe</b>		
I-rzędowy PK	bd	PFS
Pozostałe PK	OS, PFS, odpowiedź na leczenie, bezpieczeństwo terapii	CR, PR, ORR, OS, bezpieczeństwo terapii

a) Średnia

## Aneks D. Ocena wiarygodności badań

**Tabela 43.**  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania RCT PIX-301 na podstawie *Cochrane Handbook*

Badanie	Obszar	Ryzyko	Uzasadnienie
PIX-301	Proces randomizacji	Niskie	Podano informację o centralnej randomizacji blokowa, w układzie 1:1, ze stratyfikacją z uwagi na region (Ameryka Północna vs Europa Zachodnia vs reszta świata), Międzynarodowy Indeks Progностyczny (0/1 vs 2), przebyty przeszczep komórek macierzystych (tak vs nie)
	Ukrycie kodu alokacji	Niskie	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentów do grup: centralna randomizacja z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IVRS
	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie	Brak zaślepienia, badanie miało charakter otwarty, autorzy badania podali jednak informację o kontroli dotyczącej danych dla wyników badania (brak dostępu do danych dla personelu związanego ze sponsorem badania). Brak wpływu na uzyskiwane wyniki efektywności
	Zaślepienie oceny wyników	Niskie	Ocena wyników przeprowadzona przez niezależnego badacza oraz przez zaślepioną niezależną komisję oceniającą
	Kompletność danych	Niskie	Podano informację o utracie pacjentów z badania
	Selektywne raportowanie wyników	Niejasne	Brak dostępu do protokołu badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach zostały zaraportowane w poprawny sposób
	Inne	Niskie	Badanie wolne od innych błędów systematycznych

**Tabela 44.**  
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych (skala NICE)

Pytanie	PIX		
	Borchmann 2003	Eyre 2016a	Sancho 2020
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	1	1	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	0	0
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1	0	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	1	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1	1
<b>SUMA</b>	<b>7/8 pkt</b>	<b>6/8 pkt</b>	<b>5/8 pkt</b>

Ocena TAK 1 pkt., NIE 0 pkt.

## Aneks E. Szczegółowe wyniki badań klinicznych

### E.1. PIX-301 (PIX vs SoC)

#### E.1.1. Przeżycie całkowite

Tabela 45.  
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PIX vs SoC

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PIX		SoC		PIX vs SoC	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
OS	Do 6 mies. terapii* + 18 mies. follow-up	70	10,2 [6,4; 15,7]	70	7,6 [5,4; 9,3]	0,79 [0,53; 1,18]	0,251

\*W zależności od zastosowanego schematu terapeutycznego czas trwania leczenia wynosił od 6 tyg. do 6 mies.

Tabela 46.  
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PIX vs SoC u pacjentów badania PIX-301 – analiza w podgrupach

Podgrupa	HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
<b>Ogółem</b>	0,79 [0,53; 1,18]	x
<b>Wiek</b>		0,510
<65 lat	0,95 [0,46; 1,95]	
≥65 lat	0,71 [0,44; 1,15]	
<b>Płeć</b>		0,024
Męska	1,16 [0,70; 1,93]	
Żeńska	<b>0,44 [0,23; 0,86]</b>	
<b>Międzynarodowy Indeks Prognostyczny</b>		0,530
≥2	0,88 [0,57; 1,37]	
0 lub 1	0,64 [0,26; 1,56]	
<b>Wyjściowy chłoniak</b>		0,588
Nawrotowy	0,94 [0,49; 1,79]	
Oporny	0,75 [0,46; 1,24]	
<b>Rodzaj choroby</b>		0,777
DLBCL, FL stopnia 3, TIL	0,81 [0,53; 1,23]	
Inny agresywny NHL	0,67 [0,19; 2,32]	
<b>Wcześniejsze stosowanie rytuksymabu</b>		0,317
Nie	0,63 [0,34; 1,17]	
Tak	0,95 [0,57; 1,59]	
<b>Wcześniejsze terapie</b>		0,686
<3	0,72 [0,38; 1,34]	
≥3	0,85 [0,51; 1,42]	
<b>Odstęp czasowy chemioterapii<sup>a</sup></b>		0,503
<1 rok	0,92 [0,49; 1,71]	
≥1 rok	0,69 [0,39; 1,22]	

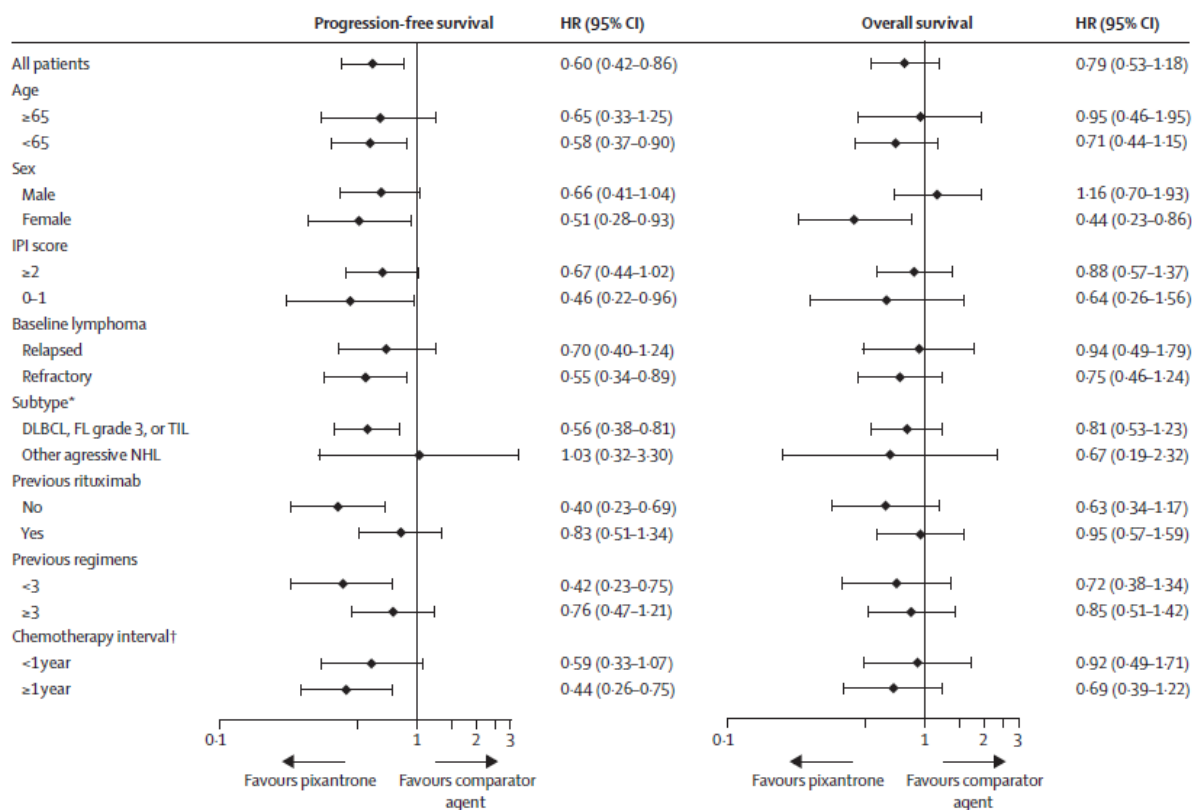
FL – chłoniak grudkowy (ang. *follicular lymphoma*); TIL – indolentny chłoniak powstały w wyniku transformacji (ang. *transformed indolent lymphoma*);

a) Czas pomiędzy pierwszą oraz drugą uprzednią chemioterapią.



**Rysunek 2.**

**Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PIX vs SoC u pacjentów badania PIX-301 – analiza w podgrupach**



**E.1.2. Przeżycie wolne od progresji**

**Tabela 47.**

**Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PIX vs SoC**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PIX		SoC		PIX vs SoC	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
<b>Ocena niezależnej komisji</b>							
PFS	Do 6 mies. terapii* + 18 mies. follow-up	70	5,3 [2,3; 6,2]	70	2,6 [1,9; 3,5]	<b>0,60 [0,42; 0,86]</b>	0,005
<b>Ocena badacza<sup>a</sup></b>							
PFS	Do 6 mies. terapii* + 18 mies. follow-up	70	4,2 [2,4; 6,9]	70	2,6 [1,9; 3,5]	<b>0,64 [0,45; 0,92]</b>	0,015

\*W zależności od zastosowanego schematu terapeutycznego czas trwania leczenia wynosił od 6 tyg. do 6 mies.

a) Dane pochodzą z raportu EMA dla PIX.

**Tabela 48.**

**Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji dla porównania PIX vs SoC u pacjentów badania PIX-301 – analiza w podgrupach**

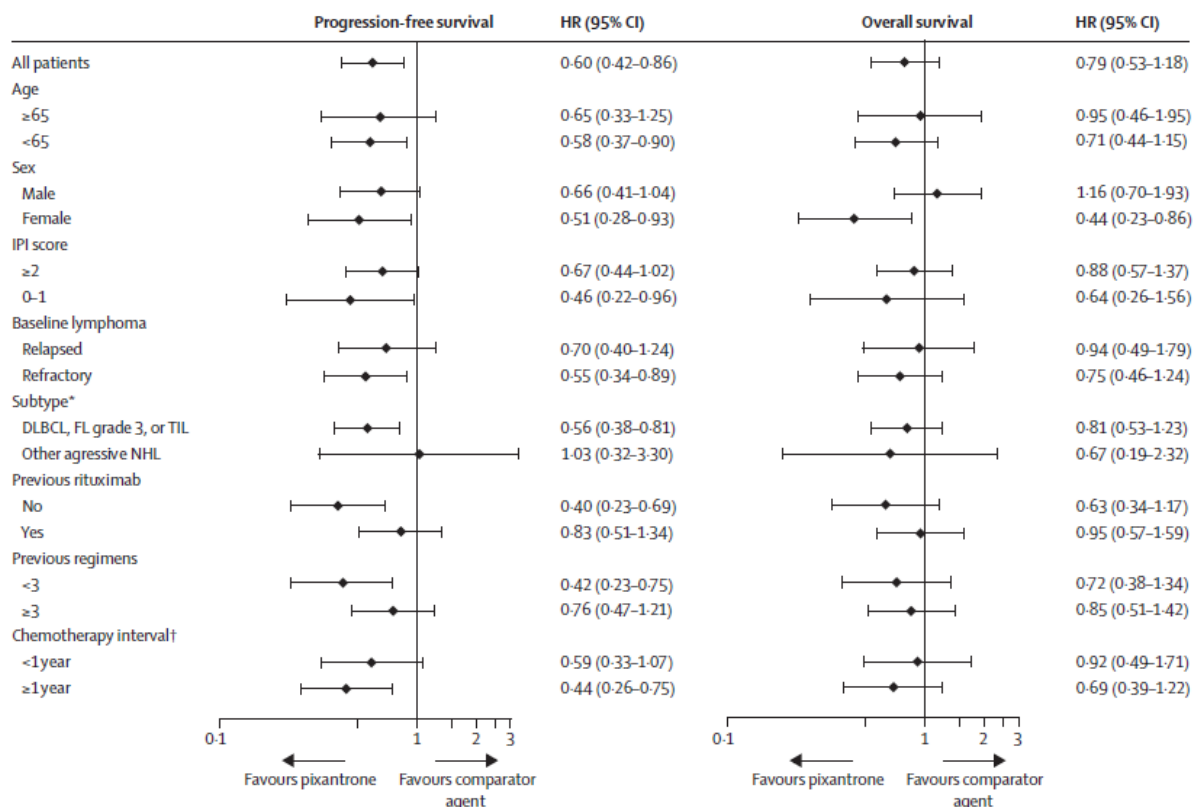
Podgrupa	HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem	<b>0,60 [0,42; 0,86]</b>	x
Wiek		
<65 lat	0,65 [0,33; 1,25]	0,777

Podgrupa		HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
	≥65 lat	<b>0,58 [0,37; 0,90]</b>	
Płeć	Męska	0,66 [0,41; 1,04]	0,502
	Żeńska	<b>0,51 [0,28; 0,93]</b>	
Międzynarodowy Indeks Prognostyczny	≥2	0,67 [0,44; 1,02]	0,384
	0 lub 1	<b>0,46 [0,22; 0,96]</b>	
Wyjściowy chłoniak	Nawrotowy	0,70 [0,40; 1,24]	0,527
	Oporny	<b>0,55 [0,34; 0,89]</b>	
Rodzaj choroby	DLBCL, FL stopnia 3, TIL	<b>0,56 [0,38; 0,81]</b>	0,328
	Inny agresywny NHL	1,03 [0,32; 3,30]	
Wcześniejsze stosowanie rytuksymabu	Nie	<b>0,40 [0,23; 0,69]</b>	0,049
	Tak	0,83 [0,51; 1,34]	
Wcześniejsze terapie	<3	<b>0,42 [0,23; 0,75]</b>	0,118
	≥3	0,76 [0,47; 1,21]	
Odstęp czasowy chemioterapii <sup>a</sup>	<1 rok	0,59 [0,33; 1,07]	0,472
	≥1 rok	<b>0,44 [0,26; 0,75]</b>	

FL – chłoniak grudkowy (ang. *follicular lymphoma*); TIL – indolentny chłoniak powstały w wyniku transformacji (ang. *transformed indolent lymphoma*);

a) Czas pomiędzy pierwszą oraz drugą uprzednią chemioterapią.

**Rysunek 3.**  
Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji dla porównania PIX vs SoC u pacjentów badania PIX-301 – analiza w podgrupach



### E.1.3. Odpowiedź na leczenie

Tabela 49.  
Odpowiedź na leczenie w momencie zakończenia badania dla porównania terapii PIX vs SoC

Punkt końcowy	PIX	SoC	PIX vs SoC		p
	n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
<b>Ocena niezależnej komisji</b>					
<b>CR/CRn<sup>a</sup></b>	17/70 (24)	5/70 (7)	<b>3,40 [1,33; 8,71]</b>	<b>6 [4; 19]</b>	0,009
<b>CR</b>	11/70 (16)	0/70 (0)	<b>23,00 [1,38; 382,89]</b>	<b>7 [5; 15]</b>	0,001
<b>CRn</b>	6/70 (9)	5/70 (7)	1,20 [0,38; 3,75]	RD = 0,01 [-0,07; 0,10]	1,000
<b>PR</b>	11/70 (16)	5/70 (7)	2,20 [0,81; 6,00]	RD = 0,09 [-0,02; 0,19]	bd
<b>ORR<sup>b</sup></b>	28/70 (40)	10/70 (14)	<b>2,80 [1,47; 5,32]</b>	<b>4 [3; 9]</b>	0,001
<b>Ocena badacza</b>					
<b>CR/CRn<sup>c</sup></b>	15/70 (21)	6/70 (9)	<b>2,50 [1,03; 6,07]</b>	<b>8 [5; 82]</b>	0,056

CRn – odpowiedź całkowita niepotwierdzona

a) Odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie (CR) lub niepotwierdzonych całkowitych odpowiedzi na leczenie (CRn) w ocenie niezależnej komisji stanowi główny PK badania.

b) Odsetek ogólnej odpowiedzi na leczenie (całkowitej, niepotwierdzonej całkowitej, częściowej).

c) Dane pochodzą z raportu EMA dla PIX.

Tabela 50.  
Czas do wystąpienia oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania PIX vs SoC

Punkt końcowy	N	PIX	N	SoC	PIX vs SoC	p
		Mediana [95% CI]		Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	
<b>Czas do wystąpienia CR/CRn<sup>a</sup></b>	17 <sup>a</sup>	2,0 [1,7; 3,7]	5 <sup>a</sup>	3,6 [2,3; 19,0]	1,92 [0,64; 5,77]	0,237
<b>Czas do wystąpienia ORR</b>	28	1,9 [1,8; 2,3]	10	1,9 [1,6; 2,3]	0,68 [0,32; 1,43]	0,304
<b>Czas trwania CR/CRn<sup>a</sup></b>	17 <sup>a</sup>	9,6 [4,0; 20,8]	5 <sup>a</sup>	4,0 [1,0; 5,1]	0,32 [0,09; 1,23]	0,081
<b>Czas trwania ORR<sup>b</sup></b>	28	7,0 [3,8; 11,6]	10	4,5 [0,0 <sup>c</sup> ; 6,0]	0,62 [0,28; 1,36]	0,226

a) Pacjenci, u których uzyskano CR lub CRn (niepotwierdzoną CR).

b) Dane pochodzą z raportu EMA dla PIX.

c) W raporcie EMA dla PIX brak podanego rozwinięcia do 2 miejsc po przecinku.

Tabela 51.  
CR/CRn oraz ORR w ocenie niezależnej komisji dla porównania PIX vs SoC u pacjentów badania PIX-301 – analiza w podgrupach

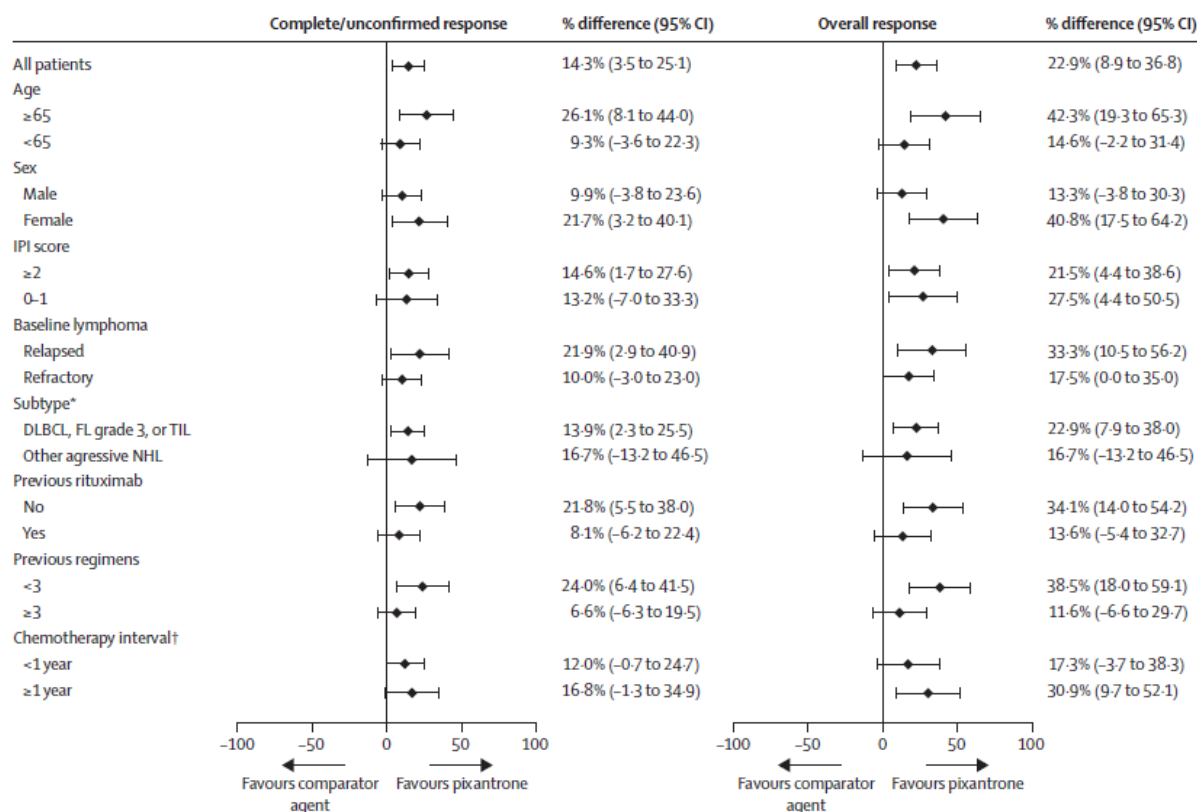
Podgrupa		% różnica [95% CI]
<b>CR/CRn</b>		
<b>Ogółem</b>		14 [4; 25]
<b>Wiek</b>	<b>&lt;65 lat</b>	26 [8; 44]
	<b>≥65 lat</b>	9 [-4; 22]
	<b>Męska</b>	10 [-4; 24]
<b>Płeć</b>	<b>Żeńska</b>	22 [3; 40]
	<b>Międzynarodowy Indeks ≥2</b>	15 [2; 28]

	Podgrupa	% różnica [95% CI]
<b>Prognostyczny</b>	<b>0 lub 1</b>	13 [-7; 33]
<b>Wyjściowy chłoniak</b>	<b>Nawrotowy</b>	22 [3; 41]
	<b>Oporny</b>	10 [-3; 23]
<b>Rodzaj choroby</b>	<b>DLBCL, FL stopnia 3, TIL</b>	14 [2; 26]
	<b>Inny agresywny NHL</b>	17 [-13; 47]
<b>Wcześniejsze stosowanie rytuksymabu</b>	<b>Nie</b>	22 [6; 38]
	<b>Tak</b>	8 [-6; 22]
<b>Wcześniejsze terapie</b>	<b>&lt;3</b>	24 [6; 42]
	<b>≥3</b>	7 [-6; 20]
<b>Odstęp czasowy chemioterapii<sup>a</sup></b>	<b>&lt;1 rok</b>	12 [-1; 25]
	<b>≥1 rok</b>	17 [-1; 35]
<b>ORR</b>		
	<b>Ogółem</b>	23 [9; 37]
<b>Wiek</b>	<b>&lt;65 lat</b>	42 [19; 65]
	<b>≥65 lat</b>	15 [-2; 31]
<b>Płeć</b>	<b>Męska</b>	13 [-4; 30]
	<b>Żeńska</b>	41 [18; 64]
<b>Międzynarodowy Indeks Prognostyczny</b>	<b>≥2</b>	22 [4; 39]
	<b>0 lub 1</b>	28 [4; 51]
<b>Wyjściowy chłoniak</b>	<b>Nawrotowy</b>	33 [11; 56]
	<b>Oporny</b>	18 [0; 35]
<b>Rodzaj choroby</b>	<b>DLBCL, FL stopnia 3, TIL</b>	23 [8; 38]
	<b>Inny agresywny NHL</b>	17 [-13; 47]
<b>Wcześniejsze stosowanie rytuksymabu</b>	<b>Nie</b>	34 [14; 54]
	<b>Tak</b>	14 [-5; 33]
<b>Wcześniejsze terapie</b>	<b>&lt;3</b>	39 [18; 59]
	<b>≥3</b>	12 [-7; 30]
<b>Odstęp czasowy chemioterapii<sup>a</sup></b>	<b>&lt;1 rok</b>	17 [-4; 38]
	<b>≥1 rok</b>	31 [10; 52]

FL – chłoniak grudkowy (ang. *follicular lymphoma*); TIL – indolentny chłoniak powstały w wyniku transformacji (ang. *transformed indolent lymphoma*);

a) Czas pomiędzy pierwszą oraz drugą uprzednią chemioterapią.

**Rysunek 4.**  
CR/CRn oraz ORR w ocenie niezależnej komisji dla porównania PIX vs SoC u pacjentów badania PIX-301 (populacja mITT) – analiza w podgrupach



### E.1.4. Bezpieczeństwo terapii

**Tabela 52.**  
Analiza bezpieczeństwa dla porównania PIX vs SoC

Punkt końcowy	PIX		SoC		PIX vs SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	p <sup>a</sup>	
<b>AE</b>	ogółem	66/68 (97)	61/67 (91)	1,07 [0,98; 1,16]	RD = 0,06 [-0,02; 0,14]	bd
	3–4. stopnia	52/68 (76)	35/67 (52)	<b>1,46 [1,12; 1,91]</b>	<b>4 [2; 11]</b>	bd
<b>SAE</b>	ogółem	35/68 (51)	30/67 (45)	1,15 [0,81; 1,63]	RD = 0,07 [-0,10; 0,24]	bd
<b>TRAE</b>	ogółem	55/68 (81)	38/67 (57)	<b>1,43 [1,12; 1,81]</b>	<b>4 [2; 11]</b>	bd
<b>Konieczność zastosowania immunostymulantów</b>		35/68 (51)	18/67 (27)	<b>1,92 [1,21; 3,03]</b>	<b>4 [2; 11]</b>	bd
<b>Zgon w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki leku</b>		10/68 (15) <sup>b</sup>	12/67 (18) <sup>c</sup>	0,82 [0,38; 1,77]	RD = -0,03 [-0,16; 0,09]	bd

CRS – zespół uwalniania cytokin; TRAE – zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*);

a) Wartość dla porównania pomiędzy grupami raportowana przez autorów badania.

b) W tym 5/68 (7%) zgonów w ramieniu PIX było wynikiem progresji choroby.

c) W tym 11/67 (16%) zgonów w ramieniu SoC było wynikiem progresji choroby.

Tabela 53.

Zdarzenia niepożądane raportowane u ≥10% pacjentów oraz zdarzenia niepożądane stopnia 3. i 4. raportowane u ≥2% pacjentów w ramach badania PIX-301 dla porównania PIX vs SoC

Punkt końcowy	Ogółem				3–4. stopnia			
	PIX, n/N (%)	SoC, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	PIX, n/N (%)	SoC, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>								
<b>Niedokrwistość (anemia)</b>	21/68 (31)	22/67 (33)	0,94 [0,57; 1,54]	-0,02 [-0,18; 0,14]	4/68 (6)	9/67 (13)	0,44 [0,14; 1,35]	-0,08 [-0,17; 0,02]
<b>Gorączka neutropeniczna</b>	6/68 (9)	2/67 (3)	2,96 [0,62; 14,13]	0,06 [-0,02; 0,14]	5/68 (7)	2/67 (3)	2,46 [0,49; 12,26]	0,04 [-0,03; 0,12]
<b>Leukopenia</b>	17/68 (25)	7/67 (10)	<b>2,39 [1,06; 5,39]</b>	<b>NNH = 6 [3; 52]</b>	16/68 (24)	5/67 (8)	<b>3,15 [1,22; 8,12]</b>	<b>NNH = 6 [3; 23]</b>
<b>Limfopenia</b>	3/68 (4)	0/67 (0)	6,90 [0,36; 131,04]	0,04 [-0,01; 0,10]	2/68 (3)	0/67 (0)	4,93 [0,24; 100,75]	0,03 [-0,02; 0,08]
<b>Neutropenia</b>	34/68 (50)	16/67 (24)	<b>2,09 [1,28; 3,41]</b>	<b>NNH = 3 [2; 9]</b>	28/68 (41)	13/67 (19)	<b>2,12 [1,21; 3,73]</b>	<b>NNH = 5 [3; 15]</b>
<b>Trombocytopenia / małopłytkowość</b>	14/68 (21)	13/67 (19)	1,06 [0,54; 2,08]	0,01 [-0,12; 0,15]	8/68 (12)	7/67 (10)	1,13 [0,43; 2,93]	0,01 [-0,09; 0,12]
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>								
<b>Ból brzucha</b>	11/68 (16)	7/67 (10)	1,55 [0,64; 3,75]	0,06 [-0,06; 0,17]	5/68 (7)	3/67 (5)	1,64 [0,41; 6,60]	0,03 [-0,05; 0,11]
<b>Zaparcia</b>	8/68 (12)	3/67 (5)	2,63 [0,73; 9,48]	0,07 [-0,02; 0,16]	0/68 (0)	0/67 (0)	ND	ND
<b>Biegunka</b>	3/68 (4)	12/67 (18)	<b>0,25 [0,07; 0,83]</b>	<b>NNT = 8 [5; 33]</b>	0/68 (0)	0/67 (0)	ND	ND
<b>Nudności</b>	12/68 (18)	11/67 (16)	1,07 [0,51; 2,26]	0,01 [-0,11; 0,14]	0/68 (0)	1/67 (2)	0,33 [0,01; 7,92]	-0,01 [-0,06; 0,03]
<b>Wymioty</b>	5/68 (7)	10/67 (15)	0,49 [0,18; 1,37]	-0,08 [-0,18; 0,03]	0/68 (0)	2/67 (3)	0,20 [0,01; 4,03]	-0,03 [-0,08; 0,02]
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>								
<b>Astenia / przewlekłe zmęczenie</b>	16/68 (24)	9/67 (13)	1,75 [0,83; 3,68]	0,10 [-0,03; 0,23]	3/68 (4)	3/67 (5)	0,99 [0,21; 4,71]	-0,001 [-0,07; 0,07]
<b>Zmęczenie</b>	9/68 (13)	9/67 (13)	0,99 [0,42; 2,33]	-0,002 [-0,12; 0,11]	2/68 (3)	0/67 (0)	4,93 [0,24; 100,75]	0,03 [-0,02; 0,08]
<b>Zapalenie błon śluzowych</b>	8/68 (12)	2/67 (3)	3,94 [0,87; 17,88]	<b>NNH = 11 [5; 950]</b>	0/68 (0)	1/67 (2)	0,33 [0,01; 7,92]	-0,01 [-0,06; 0,03]
<b>Ból</b>	2/68 (3)	3/67 (5)	0,66 [0,11; 3,81]	-0,02 [-0,08; 0,05]	1/68 (2)	2/67 (3)	0,49 [0,05; 5,31]	-0,02 [-0,06; 0,03]

Punkt końcowy	Ogółem				3–4. stopnia			
	PIX, n/N (%)	SoC, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NTT [95% CI]	PIX, n/N (%)	SoC, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NTT [95% CI]
<b>Obrzęk obwodowy</b>	10/68 (15)	4/67 (6)	2,46 [0,81; 7,47]	0,09 [-0,01; 0,19]	0/68 (0)	0/67 (0)	ND	ND
<b>Gorączka</b>	16/68 (24)	16/67 (24)	0,99 [0,54; 1,80]	-0,004 [-0,15; 0,14]	3/68 (4)	6/67 (9)	0,49 [0,13; 1,89]	-0,05 [-0,13; 0,04]
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>								
<b>Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)</b>	5/68 (7)	4/67 (6)	1,23 [0,35; 4,39]	0,01 [-0,07; 0,10]	4/68 (6)	3/67 (5)	1,31 [0,31; 5,65]	0,01 [-0,06; 0,09]
<b>Zapalenie tkanki łącznej</b>	4/68 (6)	2/67 (3)	1,97 [0,37; 10,40]	0,03 [-0,04; 0,10]	2/68 (3)	2/67 (3)	0,99 [0,14; 6,79]	-0,0004 [-0,06; 0,06]
<b>Sercowe zdarzenia niepożądane</b>								
<b>Sercowe zdarzenia niepożądane</b>	24/68 (35)	14/67 (21)	1,69 [0,96; 2,98]	0,14 [-0,01; 0,29]	bd	bd	ND	ND
<b>Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych</b>								
<b>Zmniejszenie frakcji wyrzutowej</b>	13/68 (19)	7/67 (10)	1,83 [0,78; 4,30]	0,09 [-0,03; 0,21]	2/68 (3)	0/67 (0)	4,93 [0,24; 100,75]	0,03 [-0,02; 0,08]
<b>Zmniejszenie liczby neutrofilów</b>	3/68 (4)	0/67 (0)	6,90 [0,36; 131,04]	0,04 [-0,01; 0,10]	3/68 (4)	0/67 (0)	6,90 [0,36; 131,04]	0,04 [-0,01; 0,10]
<b>Zmniejszenie liczby płytek krwi</b>	4/68 (6)	2/67 (3)	1,97 [0,37; 10,40]	0,03 [-0,04; 0,10]	2/68 (3)	2/67 (3)	0,99 [0,14; 6,79]	-0,0004 [-0,06; 0,06]
<b>Wzrost masy ciała</b>	5/68 (7)	5/67 (8)	0,99 [0,30; 3,25]	-0,001 [-0,09; 0,09]	1/68 (2)	2/67 (3)	0,49 [0,05; 5,31]	-0,02 [-0,06; 0,03]
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>								
<b>Utrata łaknienia / jadłowstręt (anoreksja)</b>	8/68 (12)	4/67 (6)	1,97 [0,62; 6,23]	0,06 [-0,04; 0,15]	2/68 (3)	1/67 (2)	1,97 [0,18; 21,22]	0,01 [-0,04; 0,06]
<b>Odwodnienie</b>	5/68 (7)	2/67 (3)	2,46 [0,49; 12,26]	0,04 [-0,03; 0,12]	3/68 (4)	0/67 (0)	6,90 [0,36; 131,04]	0,04 [-0,01; 0,10]
<b>Hipokaliemia</b>	3/68 (4)	1/67 (2)	2,96 [0,32; 27,71]	0,03 [-0,03; 0,09]	2/68 (3)	1/67 (2)	1,97 [0,18; 21,22]	0,01 [-0,04; 0,06]
<b>Hiponatremia</b>	2/68 (3)	3/67 (5)	0,66 [0,11; 3,81]	-0,02 [-0,08; 0,05]	1/68 (2)	2/67 (3)	0,49 [0,05; 5,31]	-0,02 [-0,06; 0,03]

Punkt końcowy	Ogółem				3–4. stopnia			
	PIX, n/N (%)	SoC, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NTT [95% CI]	PIX, n/N (%)	SoC, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NTT [95% CI]
<b>Kwasica metaboliczna</b>	2/68 (3)	0/67 (0)	4,93 [0,24; 100,75]	0,03 [-0,02; 0,08]	2/68 (3)	0/67 (0)	4,93 [0,24; 100,75]	0,03 [-0,02; 0,08]
<b>Nowotwory (łagodne, złośliwe i nieokreślone)</b>								
<b>Progresja nowotworu złośliwego</b>	1/68 (2)	9/67 (13)	<b>0,11 [0,01; 0,84]</b>	<b>NNT = 9 [5; 31]</b>	0/68 (0)	1/67 (2)	0,33 [0,01; 7,92]	-0,01 [-0,06; 0,03]
<b>Zaburzenia psychiczne</b>								
<b>Depresja</b>	2/68 (3)	3/67 (5)	0,66 [0,11; 3,81]	-0,02 [-0,08; 0,05]	2/68 (3)	1/67 (2)	1,97 [0,18; 21,22]	0,01 [-0,04; 0,06]
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>								
<b>Niewydolność nerek</b>	0/68 (0)	5/67 (8)	0,09 [0,01; 1,59]	<b>NNT = 14 [8; 148]</b>	0/68 (0)	3/67 (5)	0,14 [0,01; 2,67]	-0,04 [-0,10; 0,01]
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>								
<b>Kaszel</b>	15/68 (22)	3/67 (5)	<b>4,93 [1,49; 16,24]</b>	<b>NNH = 5 [3; 15]</b>	0/68 (0)	0/67 (0)	ND	ND
<b>Duszność</b>	9/68 (13)	9/67 (13)	0,99 [0,42; 2,33]	-0,002 [-0,12; 0,11]	4/68 (6)	3/67 (5)	1,31 [0,31; 5,65]	0,01 [-0,06; 0,09]
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>								
<b>Łysienie / wypadanie włosów</b>	9/68 (13)	3/67 (5)	2,96 [0,84; 10,45]	0,09 [-0,01; 0,18]	0/68 (0)	0/67 (0)	ND	ND
<b>Przebarwienia skóry</b>	7/68 (10)	0/67 (0)	14,78 [0,86; 253,79]	<b>NNH = 9 [5; 37]</b>	0/68 (0)	0/67 (0)	ND	ND
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>								
<b>Niedociśnienie</b>	5/68 (7)	3/67 (5)	1,64 [0,41; 6,60]	0,03 [-0,05; 0,11]	2/68 (3)	1/67 (2)	1,97 [0,18; 21,22]	0,01 [-0,04; 0,06]



**Tabela 54.**  
Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane u  $\geq 5\%$  pacjentów w ramach badania PIX-301 dla porównania PIX vs SoC

Punkt końcowy	Ogółem			
	PIX, n/N (%)	SoC, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNNT [95% CI]
Neutropenia	9/68 (13)	6/67 (9)	1,48 [0,56; 3,92]	0,04 [-0,06; 0,15]
Gorączka	7/68 (10)	7/67 (10)	0,99 [0,37; 2,66]	-0,002 [-0,10; 0,10]
Progresja nowotworu złośliwego	1/68 (2)	9/67 (13)	<b>0,11 [0,01; 0,84]</b>	<b>NNT = 8 [4; 30]</b>
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym ( <i>pneumonia</i> )	5/68 (7)	4/67 (6)	1,23 [0,35; 4,39]	0,01 [-0,07; 0,10]
Niedokrwistość (anemia)	2/68 (3)	5/67 (8)	0,39 [0,08; 1,96]	-0,05 [-0,12; 0,03]
Trombocytopenia	1/68 (2)	6/67 (9)	0,16 [0,02; 1,33]	<b>NNT = 14 [7; 1370]</b>

### E.1.5. Ekspozycja na leczenie, zaprzestanie terapii i utrata pacjentów z badania

**Tabela 55.**  
Pacjenci biorący udział w badaniu PIX-301 dla porównania PIX vs SoC

Kontynuowanie terapii	PIX	SoC
	n/N (%)	n/N (%)
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia	2/70 (3)	3/70 (4)
Pacjenci, którzy otrzymali przypisane leczenie	68/70 (97)	67/70 (96)
Pacjenci obecni w badaniu w momencie zakończenia planowanej terapii	52/70 (74)	43/70 (61)
Pacjenci zaprzestający terapii przed ukończeniem 6 cykli terapii	32/70 (46)	27/70 (39)
Pacjenci, którzy ukończyli 6 cykli terapii	22/70 (29)	16/70 (23)
Pacjenci, którzy ukończyli 18 mies. okres <i>follow-up</i> po zakończeniu planowanej terapii	15/70 (21)	11/70 (16)

**Tabela 56.**  
Zaprzestanie terapii w trakcie trwania planowanej terapii u pacjentów biorących udział w badaniu PIX-301 dla porównania PIX vs SoC

Przyczyna zaprzestania terapii	PIX	SoC	PIX vs SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Ogółem	50/70 (71)	54/70 (77)	0,93 [0,76; 1,13]	-0,06 [-0,20; 0,09]
Postępująca/nawrotowa choroba	28/70 (40)	39/70 (56)	0,72 [0,50; 1,02]	-0,16 [-0,32; 0,01]
Zdarzenia niepożądane	15/70 (21)	9/70 (13)	1,67 [0,78; 3,55]	0,09 [-0,04; 0,21]
Wycofanie zgody	2/70 (3)	5/70 (7)	0,40 [0,08; 1,99]	-0,04 [-0,11; 0,03]
Utrata / niezgodność z wymogami ( <i>lost or non-compliant</i> )	2/70 (3)	0/70 (0)	5,00 [0,24; 102,30]	0,03 [-0,02; 0,08]
Inna przyczyna	3/70 (4)	1/70 (1)	3,00 [0,32; 28,15]	0,03 [-0,03; 0,08]

**Tabela 57.**  
Utrata z badania u pacjentów biorących udział w badaniu PIX-301 dla porównania PIX vs SoC

Utraty z badania	PIX	SoC	PIX vs SoC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
<b>Utrata ogółem</b>	55/70 (79)	59/70 (84)	0,93 [0,80; 1,09]	-0,06 [-0,19; 0,07]
<b>Utrata z okresu leczenia ogółem</b>	18/70 (26)	27/70 (39)	0,67 [0,41; 1,09]	-0,13 [-0,28; 0,02]
<b>Utrata z okresu obserwacji ogółem</b>	37/70 (53)	32/70 (46)	1,16 [0,82; 1,62]	0,07 [-0,09; 0,24]
<b>Utrata z okresu obserwacji – zgon</b>	30/70 (43)	26/70 (37)	1,15 [0,77; 1,73]	0,06 [-0,10; 0,22]
<b>Utrata z okresu obserwacji – wycofanie zgody</b>	3/70 (4)	5/70 (7)	0,60 [0,15; 2,41]	-0,03 [-0,11; 0,05]
<b>Utrata z okresu obserwacji – inna przyczyna</b>	4/70 (6)	1/70 (1)	4,00 [0,46; 34,90]	0,04 [-0,02; 0,10]

**Tabela 58.**  
Ekspozycja na leczenie dla porównania PIX vs SoC u pacjentów leczonych w ramach badania PIX-301

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PIX		SoC	
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
<b>Ekspozycja na leczenie [mies.]</b>		70	3,8 (0,5–8,1)	70	2,6 (0,0–6,1)
<b>Liczba cykli</b>	Do 6 mies. terapii* + 18 mies. follow-up	70	4 (2–6)	70	3 (2–6)
<b>Intensywność dawki [mg/m<sup>2</sup>/tydz.]</b>		70	55 (24–64)	70	bd
<b>Relatywna intensywność dawki [%]</b>		70	91 (20–102)	70	>93 (bd)

\*W zależności od zastosowanego schematu terapeutycznego czas trwania leczenia wynosił od 6 tyg. do 6 mies.

**Tabela 59.**  
Ekspozycja na 6 cykli leczenia dla porównania PIX vs SoC u pacjentów leczonych w ramach badania PIX-301

Punkt końcowy	PIX	SoC
	n/N (%)	n/N (%)
<b>Pacjenci, którzy rozpoczęli 6. cykl terapii</b>	22/38 (32)	19/67 (28)

## E.2. Borchmann 2003 (PIX)

### E.2.1. Przeżycie wolne od progresji

**Tabela 60.**  
Przeżycie wolne od progresji (PFS) u pacjentów leczonych PIX biorących udział w badaniu Borchmann 2003

Punkt końcowy	N	Mediana <sup>a</sup> [95% CI]
<b>PFS</b>	33	106 [bd]

Okres obserwacji w badaniu wynosił 6 mies. terapii + 12 mies. follow-up.  
a) Mediana w dniach.

## E.2.2. Odpowiedź na leczenie

**Tabela 61.**  
Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych PIX biorących udział w badaniu Borchmann 2003

Punkt końcowy	PIX		
	n	N	%
<b>Ogółem</b>			
ORR	9	33	27
CR	5	33	15
PR	4	33	12
CRp	9	33	27
PRn	5	33	15
SD	3	33	9
PD	13	33	39
Nieznana odpowiedź	3	33	9
<b>Pacjenci z DLBCL</b>			
ORR	6	24	25
CR	3	24	13
PR	3	24	13

Okres obserwacji w badaniu wynosił 6 mies. terapii + 12 mies. *follow-up*.  
CRp – odpowiedź całkowita potwierdzona; PRn – częściowa odpowiedź niepotwierdzona;

**Tabela 62.**  
Czas trwania odpowiedzi u pacjentów z DLBCL leczonych PIX biorących udział w badaniu Borchmann 2003

Punkt końcowy	Liczba wcześniejszych chemioterapii	N	Mediana <sup>a</sup>
Czas trwania CR	1	24	11+
	2		8,6
	3		17+
Czas trwania PR	2	24	5,0
	3		2,3
	4		3,7

Okres obserwacji w badaniu wynosił 6 mies. terapii + 12 mies. *follow-up*.  
+ oznacza odpowiedź trwającą.

a) Czas od wystąpienia odpowiedzi do jakiegokolwiek objawu progresji.

## E.2.3. Bezpieczeństwo terapii

**Tabela 63.**  
Toksyeczność hematologiczna u pacjentów leczonych PIX biorących udział w badaniu Borchmann 2003

Punkt końcowy	Stopnia 2.	Stopnia 3.	Stopnia 4.
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Neutropenia	3/33 (9)	6/33 (18)	13/33 (39)

Punkt końcowy	Stopnia 2.	Stopnia 3.	Stopnia 4.
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<b>Limfopenia</b>	bd	8/33 (24)	19/33 (58)
<b>Niedokrwistość (anemia)</b>	12/33 (36)	1/33 (3)	1/33 (3)
<b>Trombocytopenia</b>	3/33 (9)	2/33 (6)	bd

Okres obserwacji w badaniu wynosił 6 mies. terapii + 12 mies. *follow-up*.

**Tabela 64.**  
Neutropenia 3–4. stopnia u pacjentów leczonych PIX biorących udział w badaniu Borchmann 2003

Punkt końcowy	Cykl 1.	Cykl 2.	Cykl 3.	Cykl 4.	Cykl 5.	Cykl 6.
<b>Czas do osiągnięcia nadir, mediana [dni]</b>	23,5	15	15	15	21	14
<b>Czas do powrotu do neutropenii ≤2. Stopnia, mediana (zakres) [dni]</b>	7 (2–22)	13 (3–54)	7 (5–18)	12 (6–35)	8 (6–12)	7 (6–11)
<b>Wartość nadir, mediana (zakres) [<math>10 \times 10^9/L</math>]</b>	0,441 (0,00–0,94)	0,660 (0,10–0,86)	0,720 (0,25–0,91)	0,732 (0,07–0,92)	0,700 (0,40–0,97)	0,616 (0,47–0,68)

Okres obserwacji w badaniu wynosił 6 mies. terapii + 12 mies. *follow-up*.

**Tabela 65.**  
Toksyczność niehematologiczna u pacjentów leczonych PIX biorących udział w badaniu Borchmann 2003

Punkt końcowy	Ogółem	≥3. stopnia
	n/N (%)	n/N (%)
<b>Spadek LVEF≥10%</b>	bd	3/33 (9)
<b>Zaburzenia wątrobowo-żółciowe ze wzrostem fosfatazy alkalicznej</b>	bd	1/33 (3)
<b>Zapalenie stawów</b>	bd	1/33 (3)
<b>Astenia / przewlekłe zmęczenie</b>	bd	1/33 (3)
<b>Łysienie / wypadanie włosów</b>	3/33 (9)	bd
<b>Nudności</b>	10/33 (30)	bd

Okres obserwacji w badaniu wynosił 6 mies. terapii + 12 mies. *follow-up*.

## E.2.4. Ekspozycja na leczenie, zaprzestanie terapii i utrata pacjentów z badania

**Tabela 66.**  
Zaprzestanie terapii u pacjentów leczonych PIX biorących udział w badaniu Borchmann 2003

Przyczyna zaprzestania terapii	PIX		
	n	N	%
<b>Wczesne zaprzestanie terapii (ogółem)</b>	27	33	82
<b>Progresja</b>	19	33	58
<b>Nie-hematologiczna toksyczność</b>	4	33	12
<b>Wycofanie zgody przez pacjenta</b>	3	33	9

Przyczyna zaprzestania terapii	PIX		
	n	N	%
<b>Śmiertelna posocznica</b>	1	33	3

Okres obserwacji w badaniu wynosił 6 mies. terapii + 12 mies. *follow-up*.

W badaniu Borchmann 2003 nie raportowano danych odnośnie do utrat pacjentów z badania.

**Tabela 67.**  
**Ekspozycja na leczenie u pacjentów leczonych PIX biorących udział w badaniu Borchmann 2003**

Punkt końcowy	PIX	
	N	mediana (zakres)
<b>Liczba cykli</b>	33	2 (1–6)

Okres obserwacji w badaniu wynosił 6 mies. terapii + 12 mies. *follow-up*.

## Aneks F. Charakterystyka komparatora (PIX)

### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, antracykliny i ich pochodne. Kod ATC: L01DB11 [21].

### Mechanizm działania

Substancją czynną produktu Pixuvri jest piksantron, antracenedion o działaniu cytotoksycznym [21].

W przeciwieństwie do zarejestrowanych antracyklin (doksorubicyna i inne) i antracenedionów (mitoksantron), piksantron jest jedynie słabym inhibitorem topoisomazy II. Ponadto w przeciwieństwie do antracyklin i antracenedionów piksantron bezpośrednio alkiluje DNA tworząc trwale związki addycyjne z DNA i prowadząc do przzerwania 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 [21].

We wszechstronnej retrospektywnej analizie PK/PD populacji z badań fazy 1 i badań dotyczących schematów leczenia skojarzonego (faza 1/2) wykryto związek pomiędzy ekspozycją na produkt Pixuvri, a czasem przeżycia bez progresji choroby i neutropenią stopnia 2. – 3. [21].

### Postać farmaceutyczna

Pixuvri 29 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, ciemnoniebieski liofilizowany proszek [21].

Jedna fiolka zawiera dimaleinian piksantronu w ilości równoważnej 29 mg piksantronu. Po rozpuszczeniu każdy mililitr koncentratu zawiera dimaleinian piksantronu w ilości równoważnej 5,8 mg piksantronu [21].

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: jedna fiolka zawiera 39 mg sodu [21].

### Wskazania do stosowania

Produkt Pixuvri jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B (ang. *Non-Hodgkin Lymphoma*, NHL) u osób dorosłych. Nie udowodniono korzyści z leczenia piksantronem stosowanym w piątej lub dalszej linii chemioterapii u pacjentów z opornością na ostatnio stosowane leczenie [21].

## Dawkowanie i sposób podawania

Produkt 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 [21].

### Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 50 mg/m<sup>2</sup>pc. piksantronu w dniach 1., 8. i 15. każdego 28-dniowego cyklu przez maksymalnie 6 cykli [21].

*Uwaga:* W UE zalecana dawka odnosi się do substancji czynnej – zasady (piksantronu). Obliczenie indywidualnej dawki, którą należy podać pacjentowi należy wykonać na podstawie mocy roztworu po rekonstytucji zawierającego 5,8 mg/ml piksantronu oraz zalecanej dawki 50 mg/m<sup>2</sup>pc. W niektórych testach klinicznych i publikacjach zalecaną dawkę oparto na formie soli (dimaleinianu piksantronu). Jednakże przed rozpoczęciem każdego cyklu dawkę można dostosować na podstawie najniższych wartości parametrów hematologicznych lub maksymalnej toksyczności obserwowanych w trakcie poprzedzającego cyklu leczenia. Ilość produktu Pixuvri w miligramach, którą należy podać, ustala się na podstawie powierzchni ciała pacjenta. Wielkość powierzchni ciała pacjenta ustala się za pomocą standardowo stosowanych metod obliczania powierzchni ciała z wykorzystaniem masy ciała mierzonej w pierwszym dniu każdego cyklu [21].

Należy zachować ostrożność u otyłych pacjentów jako, że dane dotyczące dawkowania w oparciu o wielkość powierzchni ciała w tej grupie pacjentów są bardzo ograniczone [21].

### *Wytyczne dotyczące modyfikacji 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, jeśli liczby krwinek białych i płytek krwi powróciły do poziomów możliwych do zaakceptowania [21].

Jeśli w pierwszym dniu któregośkolwiek cyklu bezwzględna liczba neutrofilów (ang. *Absolute Neutrophil Count*, ANC) wynosi  $<1,0 \times 10^9/l$  lub liczba płytek krwi 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  $\geq 75 \times 10^9/l$  [21]. Szczegółowe wytyczne dotyczące dostosowania dawki w dniach 8. i 15. cyklu 28-dniowego przedstawiono w ChPL [21].

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Pixuvri u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne [21].

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma potrzeby specjalnego dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) [21].

#### *Zaburzenie czynności nerek*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Pixuvri u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjenci 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 pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność [21].

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Pixuvri u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym produkt Pixuvri należy stosować z ostrożnością. Nie zaleca się stosowania produktu Pixuvri u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wydzielniczej wątroby [21].

#### *Pacjenci w złym stanie ogólnym*

Obecnie brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów w złym stanie ogólnym (ECOG $>2$ ). Podczas leczenia takich pacjentów należy zachować ostrożność [21].

#### Sposób podawania

Produkt Pixuvri przeznaczony jest wyłącznie do stosowania dożylnego. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dokanałowego [21].

Produkt Pixuvri jest przeznaczony do podawania w powolnym wlewie dożylnym (trwającym co najmniej 60 minut) za pomocą zestawu do infuzji wyposażonego w filtr, wyłącznie po 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 [21].

Instrukcje dotyczące rozpuszczania i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem znajdują się w ChPL [21].



## Przeciwwskazania

Piksantron (produkt leczniczy Pixuvri) jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na dimaleinian piksantronu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- uodpornienie żywą szczepionką wirusową,
- głęboka supresja szpiku kostnego,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby [21].

## Zdarzenia niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem piksantronu (produkt leczniczy Pixuvri) przedstawiono poniżej [21].

Tabela 68.

**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem piksantronu (produkt leczniczy Pixuvri) [21]**

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Neutropenia, leukopenia, limfopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, nudności, wymioty, zmiana zabarwienia skóry, łysienie, przebarwienie moczu, osłabienie	Zakażenie z neutropenią, zakażenie układu oddechowego, zakażenie, posocznica, neutropenia z gorączką, choroba krwi, jadłowstręt, hipofosfatemia, zaburzenia smaku, parestezje, ból głowy, senność, zapalenie spojówek, niewydolność lewej komory, choroba serca, zastoinowa niewydolność serca, blok odnogi pęczka Hisa, tachykardia, bladość, zmiana zabarwienia żył, niedociśnienie, duszność, kaszel, zapalenie jamy ustnej, biegunka, zaparcie, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, niestrawność, rumień, zmiany w obrębie paznokci, świąd, ból kości, białkomocz, krwimocz, zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, gorączka, bóle w klatce piersiowej, obrzęk, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

Nie przedstawiano zdarzeń niepożądanych, występujących niezbyt często, rzadko oraz bardzo rzadko. Te listy zdarzeń niepożądanych są dostępne w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL).

## Status rejestracyjny

Piksantronu (produkt leczniczy Pixuvri, podmiot odpowiedzialny CTI Life Sciences Limited) otrzymał w dniu 10 maja 2012 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone dnia 23 marca 2018 roku [21].

## Status refundacyjny w Polsce

Produkt leczniczy Pixuvri jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.93 „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)”.

## Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 69.

**Preparaty piksantronu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy**

Preparat	Wytwórca
Pixuvri	CTI Life Sciences Limited*, Catalent UK Packaging Limited**, Les Laboratoires Servier Industrie **

\*Podmiot odpowiedzialny. \*\*Wytwórca.