



IGNORANTIA NOCET

Poteligeo[®] (mogamulizumab) w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sézary'ego

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Swixx BioPharma Sp. z o.o.

Warszawa, 15.12.2023 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 15.12.2023 r. Analiza kliniczna została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.423.1.42.2023.10.KD. Pierwotnie analiza została zakończona 14.07.2023 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opis ograniczeń i dyskusji; • Kontrola obliczeń.
	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opracowywanie wyników i wniosków.
	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Kontrola obliczeń.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Swixx BioPharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	11
1. Cel analizy.....	16
2. Przegląd systematyczny dla interwencji.....	17
2.1. Źródła danych	17
2.2. Selekcja odnalezionych badań.....	18
2.3. Ocena jakości badań.....	18
2.4. Strategia wyszukiwania	18
3. Metodyka.....	20
3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	22
3.2. Badania włączone	24
3.2.1. Opracowania wtórne	28
3.2.2. Badania pierwotne	28
3.2.3. Dodatkowe publikacje	47
3.3. Ekstrakcja danych.....	48
3.4. Ocena jakości informacji	49
3.5. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	51
4. Przegląd systematyczny dla komparatorów.....	55
4.1. Źródła danych	55
4.2. Selekcja odnalezionych badań.....	55

4.3. Ocena jakości badań.....	56
4.4. Strategia wyszukiwania	56
4.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	57
4.6. Badania włączone	58
4.6.1. Brentuksymab wedotyny	58
4.6.2. Beksaroten.....	59
5. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa mogamulizumab względem worinostatu	62
5.1. Ocena skuteczności	62
5.1.1. Czas przeżycia wolny od progresji choroby.....	63
5.1.2. Odpowiedź na leczenie	66
5.1.3. Czas trwania odpowiedzi na leczenie.....	70
5.1.4. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie.....	71
5.1.5. Przeżycie całkowite	72
5.1.6. Jakość życia.....	73
5.1.7. Czas do rozpoczęcia następnej terapii	74
5.2. Ocena bezpieczeństwa	75
5.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	76
5.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	79
5.2.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	93
5.3. Długookresowa ocena bezpieczeństwa mogamulizumabu.....	115

6. Ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa mogamulizumabu na podstawie badania OMEGA	121
6.1. Ocena skuteczności	121
6.1.1. Odpowiedź na leczenie	121
6.1.2. Odpowiedź na leczenie według miejsc zajętych chorobą	122
6.1.3. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie.....	123
6.1.4. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby.....	123
6.1.5. Przeżycie całkowite	124
6.2. Ocena bezpieczeństwa	125
6.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	125
6.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	126
6.2.3. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	127
6.2.4. Zdarzenia niepożądane.....	128
7. Ocena skuteczności mogamulizumabu względem komparatorów na podstawie porównania pośredniego	130
7.1. Czas przeżycia wolny od progresji choroby.....	132
7.1.1. Mogamulizumab vs brentuksymab wedotyny	132
7.1.2. Worinostat vs metotreksat/beksaroten	135
7.2. Przeżycie całkowite.....	137
7.3. Odpowiedź na leczenie – skóra.....	140
7.3.1. Mogamulizumab vs brentuksymab wedotyny	140
8. Ocena skuteczności brentuksymabu wedotyny na podstawie wyników z badania rzeczywistej praktyki klinicznej.....	142

9. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	144
9.1. Ocena na podstawie dokumentu EMA EPAR 2019	144
10. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	145
10.1.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	145
10.1.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	152
10.1.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC	152
11. Ograniczenia.....	154
12. Podsumowanie i wnioski końcowe	156
13. Dyskusja	161
14. Załączniki	167
14.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	167
14.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	168
14.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	168
14.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – przegląd dla komparatorów	170
14.5. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy	172
14.6. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2).....	174
14.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	175
14.7.1. Badanie <i>MAVORIC</i>	175
14.7.2. Badanie <i>ALCANZA</i>	179
14.7.3. Badanie <i>OMEGA</i>	182
14.7.4. Badanie <i>Muniesa 2023</i>	184

14.8. Dodatkowe wyniki z badania <i>MAVORIC</i>	186
14.9. Ocena homogeniczności badań <i>MAVORIC</i> i <i>ALCANZA</i>	188
14.10. Ocena homogeniczności badań <i>OMEGA</i> i <i>Muniesa 2023</i>	192
14.11. Wyniki z badania <i>ALCANZA</i>	194
14.12. Wyniki z badania <i>Muniesa 2023</i>	196
14.12.1. Ocena skuteczności brentuksymabu wedotyny	196
14.12.2. Ocena bezpieczeństwa brentuksymabu wedotyny	199
14.13. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	202
14.14. Skale oceny jakości badań	221
14.15. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	225
14.16. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań	226
15. Spis tabel	228
16. Spis rysunków	233
17. Bibliografia.....	236

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AESI	ang. <i>adverse events of special interest</i> – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowane
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AUC	ang. <i>area under curve</i> – pole powierzchni pod krzywą
BSA	ang. <i>body surface area</i> – powierzchnia ciała
b/d	brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CR	ang. <i>complete response</i> – całkowita odpowiedź na leczenie
CrI	ang. <i>credible interval</i> – przedział wiarygodności
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
CTCL	ang. <i>cutaneous T-cell lymphoma</i> – chłoniak skórny T-komórkowy
DOR	ang. <i>duration of response</i> – czas trwania odpowiedzi na leczenie
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
ECM	ang. <i>Established Clinical Management</i> – aktualna praktyka kliniczna
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
ECP	ang. <i>Extracorporeal photopheresis</i> – fotoforeza pozaustrojowa
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EQ-5D-3L	kwestionariusz EuroQol
FACT-G	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General</i> – Skala Funkcjonalna Oceny Terapii Raka w wersji ogólnej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górna granica normy
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HRQoL	ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> – jakość życia związana ze zdrowiem
HSCT	ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> – przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych

Skrót	Rozwinięcie
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICTRP WHO	ang. <i>the World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform</i>
i.v.	ang. <i>intravascular</i> – dożylnie
INR	ang. <i>international normalized ratio</i> – międzynarodowy współczynnik znormalizowany
IS	istotność statystyczna
it	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja ITT
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp międzykwartyłowy
kw	ang. <i>keywords</i> – słowa kluczowe
LCT	ang. <i>Large cell transformation</i> – transformacja dużych komórek
LILACS	ang. <i>Latin American and Caribbean Health Science Information</i>
LS	ang. <i>least squares mean</i> – średnia najmniejszych kwadratów
LSMD	ang. <i>Least Squared Mean Difference</i> – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów
m.c.	masa ciała
MD	ang. <i>mean deviation</i> – średnie odchylenie
MF	ang. <i>Mycosis Fungoides</i> – ziarniniak grzybiasty
MID	ang. <i>minimal important difference</i> – minimalna znacząca różnica
MCID	ang. <i>minimum clinically important difference</i> – minimalna różnica istotna klinicznie
MCS	ang. <i>Mental Component Summary</i> – Sumaryczny Komponent Zdrowia Psychicznego
MCSE	ang. <i>Monte Carlo standard error</i> – estymacja błędu standardowego Monte Carlo
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – słownik haseł przedmiotowych
MOG	Mogamulizumab
mSWAT	ang. <i>Modified Severity-Weighted Assessment Tool</i> – skala do oceny stanu chorego
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
NNH	ang. <i>number needed to harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed to treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OBS	okres obserwacji

Skrót	Rozwinięcie
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>overall response rate</i> – ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie
ORR4	ang. <i>overall response rate</i> – ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie w czasie 4 miesięcy
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
pcALCL	ang. <i>primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma</i> – pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – przeżycie wolne od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	Placebo
PR	ang. <i>partial response</i> – częściowa odpowiedź na leczenie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – badanie randomizowane z grupą kontrolną
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnice
SAE	ang. <i>serious adverse event</i> – ciężkie zdarzenia niepożądane
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SJS	ang. <i>Stevens-Johnson syndrome</i> – zespół Stevensa-Johnson
SS	ang. <i>Sézary syndrome</i> – zespół Sézary'ego
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse events</i> – działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
TEN	ang. <i>Toxic epidermal necrolysis</i> – toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka
TLS	ang. <i>tumour lysis syndrome</i> – zespół rozpadu guza
TTNT	ang. <i>time to next treatment</i> – czas do kolejnego leczenia
TTP	ang. <i>time to progression</i> – czas do progresji choroby
TTR	ang. <i>time to response</i> – czas do uzyskania odpowiedzi
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
WOR	Worinostat

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Poteligeo[®] (mogamulizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym (MF) lub zespołem Sézary'ego (SS), którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnym. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.3.

POPULACJA

Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), produkt leczniczy Poteligeo[®] jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym (ang. *mycosis fungoides*) lub zespołem Sézary'ego (ang. *Sézary syndrome*), którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową [ChPL Poteligeo[®]].

Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami Programu lekowego. Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

INTERWENCJA

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie produkt leczniczy Poteligeo[®] (mogamulizumab) stosowany zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL.

Zgodnie z *ChPL Poteligeo[®]*, zalecana dawka produktu leczniczego Poteligeo[®] to 1 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylniej przez co najmniej 60 minut. Produkt leczniczy Poteligeo[®] podaje się raz w tygodniu w dniach 1, 8, 15 i 22 pierwszego cyklu trwającego 28 dni, a następnie co dwa tygodnie w dniach 1 i 15 każdego następnego 28-dniowego cyklu, aż do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnych objawów toksyczności.

KOMPARATOR



BADANIA

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy włączono:

- 1 randomizowane, otwarte badanie *MAVORIC* (publikacja Kim 2018 i ab. conf. Kim 2022), na podstawie którego przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa MOG;

- 1 retrospektywne, jednoramienne, badanie OMEGA (publikacja *Beylot-Barry 2023*) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo mogamulizumabu w warunkach rzeczywistych (ang. *real world*) u dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sézary'ego.
- 1 opracowanie wtórne *Valipour 2020*, którego celem była ocena skuteczności leków stosowanych w leczeniu chorych z MF we wszystkich stadiach zaawansowania choroby;
- dane do opisu dodatkowej oceny bezpieczeństwa zawarte w dokumentach odnalezionych na stronie EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC

W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi komparatorami w rozpatrywanej populacji docelowej. W badaniu *MAVORIC* komparatorem jest worinostat, który nie jest zarejestrowany w Unii Europejskiej a tym samym nie stanowi praktyki klinicznej w Polsce. Od Wnioskodawcy otrzymano porównania pośrednie, w tym analizę MAIC, w której celem było porównanie skuteczności mogamulizumabu i komparatorów.

Ponadto w dokumentach od Wnioskodawcy przedstawiono porównanie worinostatu względem beksarotenu/metotreksatu. Wykazano w nim, że skuteczność beksaroten/MTX jest porównywalna ze skutecznością WOR z badania *MAVORIC*. Tym samym w analizie przyjęto założenie, że efekt kliniczny worinostatu odzwierciedla ten dla beksarotenu/metotreksatu. Wykorzystano zatem wyniki badania *MAVORIC* jako podstawę wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie mogamulizumabu w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami: brentuksymabem wedotyny, beksarotenem i ECM. Otrzymane wyniki potwierdziły zasadność wnioskowania o skuteczności MOG względem wskazanych komparatorów.

Warto również podkreślić, że podobne podejście dotyczące przybliżenia osiąganego efektu zdrowotnego poprzez skuteczność worinostatu zostały potwierdzone przez ekspertów i zostały przedstawione agencji NICE w procesie refundacyjnym dla mogamulizumab w Wielkiej Brytanii.

Przeprowadzono również przegląd dla komparatorów, który nie wykazał nowszych badań niż te przedstawione w materiałach dostarczonych przez Wnioskodawcę. Odnaleziono jedno badanie (publikacja *Muniesa 2023*) spełniające kryteria włączenia dla brentuksymabu wedotyny dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- przeżycie całkowite (OS);
- odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR);
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR);
- czas do uzyskania odpowiedzi (TTR);
- jakość życia (Skindex-29, FACT-G, EQ-5D-3L, ItchyQoL) oraz
- profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane).

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).
- Publikacje pełnotekstowe.
- Badania, w których udział brało co najmniej 15 chorych;
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

WYNIKI SKUTECZNOŚCI

Badanie *MAVORIC*

Pierwszorzędownym punktem końcowym był **czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)**. Mediana PFS wyniosła **7,7 miesiąca** w grupie MOG i **3,1 miesiąca** w grupie WOR. Wynik hazardu względnego wynoszący **0.53 (95% CI: 0.41; 0.69)** wskazuje na istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad grupą kontrolną. Wyniki zostały potwierdzone w niezależnej ocenie (ang. *independent review*). Ponadto w badaniu *MAVORIC* przedstawiono wyniki z uwzględnieniem stadium choroby (IB/II oraz III/IV), które również są spójnie z wynikami

dla populacji ITT i wskazują na przewagę MOG względem WOR, w tym istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść MOG w podgrupie chorych w stadium III/IV.

Oceniana przez badacza częstość występowania **całkowitej odpowiedzi na leczenie** była istotnie statystycznie wyższa u chorych przyjmujących MOG (28,0%) niż u chorych przyjmujących WOR (4,8%). Istotnie statystycznie wyższe wyniki na korzyść MOG zostały potwierdzone w niezależnej ocenie. Wyniki te były również istotnie klinicznie. W badaniu wykazano statystycznie znaczącą poprawę odpowiedzi u chorych stosujących MOG według miejsc zajętych chorobą, tj. we krwi, skórze i węzłach chłonnych w porównaniu z WOR. Wyniki te były również istotnie klinicznie.

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie ogółem była wyższa w grupie badanej ponad niż w grupie kontrolnej (14,1 m-ca vs 9,1 m-ca), z kolei **mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie** była wyższa w grupie badanej ponad niż w grupie kontrolnej (3,3 m-ca vs 5,1 m-ca). W grupie mogamulizumabu nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, podczas gdy w grupie WOR wynosiła ona 43,9 miesiąca. Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Analizy dotyczące **jakości życia** (skale: Skindex-29, FACT-G, EQ-5D-3L i ItchyQoL) wykazały, że w czasie 6 miesięcy u chorych leczonych mogamulizumabem wystąpiła większa poprawa wyników w porównaniu do grupy kontrolnej. We wszystkich skalach różnice pomiędzy grupami były istotnie statystycznie na korzyść MOG. Uzyskane wyniki były również istotnie klinicznie.

Badanie OMEGA

W badaniu obserwacyjnym **OMEGA ORR** osiągnięto u wysokiego odsetka chorych w całej populacji (58,7%) oraz w analizowanych subpopulacjach (69,5% u chorych z SS i 46% u chorych z MF). Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) w obu analizowanych subpopulacjach była taka sama i wynosiła 3,1 miesiąca.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w całkowitej populacji wyniosła 15 mies. Dłuższy czas przeżycia osiągnięto w subpopulacji SS, w której mediana PFS była równa 20,3 mies., natomiast w subpopulacji MF czas ten wyniósł 8,8 mies. W badaniu **OMEGA** oszacowano też liczbę chorych z przeżyciem wolnym od progresji choroby w czasie 12 mies. Wysoki odsetek chorych osiągnął PFS równy 12 mies., zarówno w całkowitej populacji (56,3%), jak i w subpopulacjach chorych z SS (63,1%) i MF (47,6%). W trakcie okresu obserwacji w badaniu OMEGA mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta zarówno w całej analizowanej populacji, jak i w obu podgrupach. Odsetek chorych z OS w 12 mies. badania wyniósł 95,8%, a w 18 mies. badania 85,3%.

Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej dla komparatora

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla komparatorów, nie wykazano nowszych badań niż te przedstawione w materiałach dostarczonych przez Wnioskodawcę. Odnaleziono jednak jedno badanie dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej – *Muniesa 2023*. Odnalezione badanie zestawiono z badaniem **OMEGA** (badanie RWE dla mogamulizumabu) i poddano ocenie homogeniczności. Badania te różnią się pod względem okresu obserwacji oraz populacji chorych włączonych.

W związku z istotnymi różnicami pomiędzy badaniami **OMEGA** i *Muniesa 2023* zdecydowano o odstąpieniu od zestawiania ich wyników. Przeanalizowano natomiast wyniki dla BW pochodzące z badania *Muniesa 2023* z wynikami pochodzącymi z badania **ALCANZA**. W badaniu **ALCANZA** wskazano, że mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby dla chorych MF wynosiła 16,1 miesiąca z kolei w badaniu *Muniesa 2023* mediana PFS wynosiła 9,7 miesiąca. Podobnie w przypadku pozostałych punktów końcowych w badaniu **ALCANZA** ORR wyniósł 64,5% i CR 10% z kolei w badaniu *Muniesa 2023* ORR wyniósł 62,5% oraz CR 37,5%. Na podstawie

tych danych stwierdzono, że wykorzystanie badania *ALCANZA* na potrzeby porównania względem mogamulizumabu jest zasadne i ze względu na fakt, iż wyniki dla BW z badania *Muniesa 2023* są gorsze w porównaniu z tymi z badania *ALCANZA*, podejście to jest również konserwatywne.

WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA

W badaniu *MAVORIC* zgony związane ze zdarzeniami niepożądanymi wystąpiły łącznie u 12 (3%) z 372 chorych, u mniejszego odsetka chorych z grupy MOG (1,6%) niż z grupy WOR (4,8%), również zgony związane z leczeniem wystąpiły u mniejszego odsetka chorych z grupy MOG (1,1%) niż z grupy WOR (1,6%). Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u większego odsetka chorych w grupie MOG (37,5%) niż w grupie WOR (24,7%). Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano u ok. 20% chorych z grupy MOG oraz ok. 16% chorych z grupy WOR. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u mniejszego odsetka chorych z grupy MOG (19,0%) niż z grupy WOR (23,1%). Zdarzenia niepożądane o nasileniu 3.-4. ogółem wystąpiły u podobnego odsetka chorych w obu grupach (ok. 41%). Długoterminowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa są zbieżne z tymi wynikami.

Wyniki z badania obserwacyjnego *OMEGA* są spójne z wynikami z badania *MAVORIC*. W czasie okresu obserwacji w badaniu *OMEGA* zareportowano zgon u 1 chorego. W badaniu *OMEGA* co najmniej jedno zdarzenie niepożądane raportowano u 56,5% chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 18,5% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania się z badania raportowano u 12,1% chorych i występowało średnio 60 dni po przyjęciu pierwszej dawki MOG.

OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA I DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

Dokumenty odnalezione na stronie EMA i FDA wskazują, że leczenie produktem leczniczym Poteligeo® może wiązać się ze zwiększeniem częstości występowania: niewydolności oddechowej, zapalenia wielomięśniowego i sepsa, natomiast najczęściej zgłaszane ciężkie działania niepożądane to zapalenie płuc, gorączka, reakcja związana z infuzją oraz zapalenie tkanki łącznej. Dodatkowo u chorych leczonych mogamulizumabem obserwowano zmniejszenie liczby limfocytów. Jednakże wykazano, że redukcji uległa subpopulacja limfocytów CD4+ CD26- i CD7-, co jest związane z mechanizmem działania leku. Jako potencjalne ryzyko związane z leczeniem mogamulizumabem zidentyfikowano zespół rozpadu guza i ciężkie skórne reakcje niepożądane (w tym zespół Stevensa-Johnsona i martwicę toksyczno-rozplywną naskórka). Odnotowano również potencjalne ryzyko związane ze zwiększonym nasileniem choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych przeprowadzonym po leczeniu mogamulizumabem. **Biorąc pod uwagę wyniki dotyczące skuteczności oraz ogólny profil bezpieczeństwa, stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka związanego ze stosowaniem analizowanej interwencji u chorych z MF lub SS z co najmniej jedną terapią systemową w wywiadzie określono jako pozytywny.**

WNIOSKI

Istnieje znaczna potrzeba medyczna, aby opracować nowe terapie w leczeniu CTCL, które będą ukierunkowane na wszystkie z miejsca potencjalnie zajęte chorobą oraz zapewnią trwałą odpowiedź na leczenie [EMA 2018]. Odpowiedź na istniejącą niezaspokojoną potrzebę w leczeniu CTCL może stanowić wprowadzenie skutecznego leczenia drugiego rzutu. U chorych z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe niezwykle obiecującą opcją terapeutyczną jest terapia mogamulizumabem.

W badaniu *MAVORIC* wykazano, że stosowanie mogamulizumabu związane jest z uzyskaniem lepszych wyników zarówno dla pierwszorzędnego punktu końcowego – dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), jak również dla drugorzędowych punktów końcowych – wyższy odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie (ORR) oraz dłuższy czas trwania odpowiedzi (DOR), w porównaniu z komparatorem w populacji chorych z MF lub SS. Różnice w efekcie terapeutycznym były istotne statystycznie na korzyść mogamulizumabu. Odsetek ORR wynoszący 28% wraz z medianą DOR równą 14 miesięcy, uzyskany przy użyciu złożonej rygorystycznej globalnej oceny ma znaczenie kliniczne dla chorego w zakresie zmniejszania objawów związanych z chorobą, pogarszających jakość życia. Dodatkowo w chorobach nawrotowych/remisyjnych u chorych kontynuujących terapię wyniki PFS wraz z ORR i DOR można uznać za istotne klinicznie, dlatego też mogamulizumab jest korzystną opcją terapeutyczną u takich chorych, również ze względu na odmienny mechanizm działania. Dodatkowo jak wskazano w dokumencie *EMA 2019*, po pierwszym miesiącu leczenia mogamulizumabem zmniejsza się częstość przyjmowania leku z raz na tydzień do raz na dwa tygodnie, co w porównaniu z innymi schematami leczenia, w których należy przyjmować dawkę leku raz na tydzień, wiąże się z poprawą komfortu życia chorych. W dokumencie *EMA 2019* podkreślono również, że mogamulizumab jest wartościową nową opcją leczenia w MF lub SS.

Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie potwierdzają korzyści wynikające ze stosowania MOG, a uzyskane z badania eksperymentalnego i badań RWE wyniki były spójne – świadczą jednoznacznie o korzystnym wpływie terapii MOG w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych.

Produkt leczniczy Poteligeo® stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych. W związku z powyższym uznano, iż zasadnym jest stosowanie w praktyce mogamulizumab i objęcie go finansowaniem ze środków publicznych.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Poteligeo® (mogamulizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym (MF) lub zespołem Sézary'ego (SS), którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Przegląd systematyczny dla interwencji

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

2.1. Źródła danych

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

- Medline,
- Embase,
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa mogamulizumabu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹ (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

¹ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

2.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (AF, RD). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (KD) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.2.2.

2.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2022].

W załączniku 14.14 przedstawiono wzory skal.

2.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (mogamulizumab, Poteligeo®). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase i Medline zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase i Medline zastosowano dodatkowo zapytanie [embase]/lim. W bazie The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla mogamulizumabu w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym (MF) lub zespołem Sézary'ego (SS), którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 14.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 14.3.

3. Metodyka

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

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

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.3

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

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;

-
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy z ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sézary'ego, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową. <u>Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami programu lekowego.</u>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy wcześniej nieleczeni.
Interwencja	Produkt leczniczy Poteligeo® stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL). Zalecana dawka mogamulizumabu to 1 mg/kg mc. podawana w infuzji dożylniej trwającej co najmniej 60 minut. Produkt leczniczy Poteligeo® podaje się raz w tygodniu w dniach 1, 8, 15 i 22 pierwszego cyklu trwającego 28 dni, a następnie co dwa tygodnie w dniach 1 i 15 każdego następnego 28-dniowego cyklu, aż do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnych objawów toksyczności.	Inna niż wymieniona.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory ²	Leki stosowane w ramach <i>Programu lekowego B.66</i> : <ul style="list-style-type: none"> • brentuksymab wedotyny; • beksaroten; • komparator zbiorczy ECM (obejmuje opcje terapeutyczne stosowane w obecnej praktyce klinicznej zgodnie ze wskazaniem klinicznym u chorego, m.in. MTX, chemioterapię, interferon. Szczegółowe informacje na temat zakresu substancji wchodzących w skład ECM przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego. 	Nie zgodny z założonymi
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); • przeżycie całkowite (OS); • odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR); • czas trwania odpowiedzi na leczenie; • czas do uzyskania odpowiedzi (TTR); • jakość życia (Skindex-29, FACT-G, EQ-5D-3L, ItchyQoL, skala Likerta) oraz • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	Nie zgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ³).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 15 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.

² kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

³ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezdgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezdgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.2. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 830 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 36 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 214 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 2 rekordy.

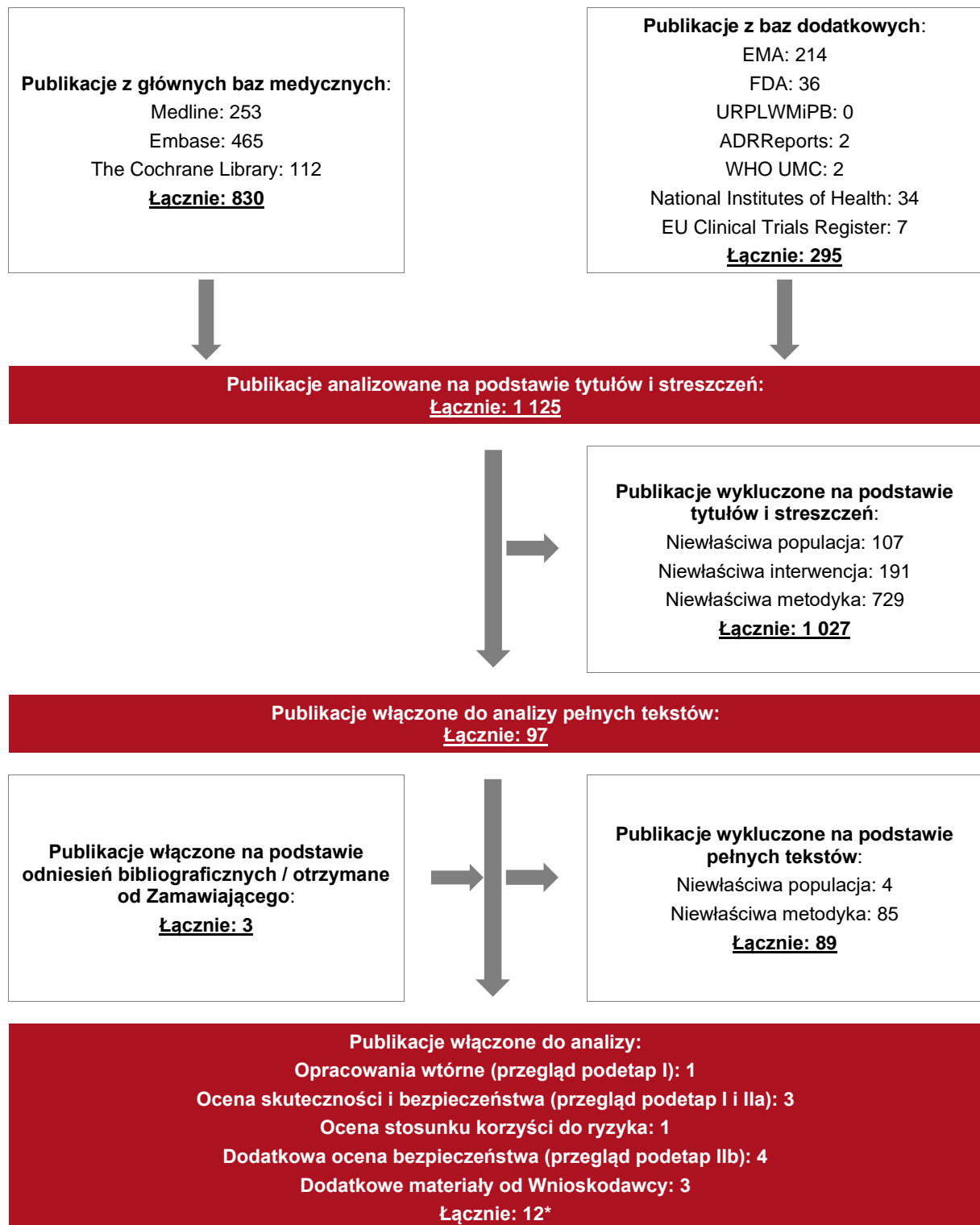
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 12 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁴ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik

⁴ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 2.1.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



* dokument EMA 2020 uwzględniono zarówno w ocenie stosunku korzyści do zagrożeń jak i w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi komparatorami w rozpatrywanej populacji docelowej. W jedynym odnalezionym badaniu dla mogamulizumabu – badane *MAVORIC* – komparatorem jest worinostat, który nie jest zarejestrowany w Unii Europejskiej a tym samym nie stanowi praktyki klinicznej w Polsce.

W związku z powyższym, w celu umożliwienia wykonania porównania analizowanej interwencji względem komparatorów zdecydowano o przeprowadzeniu przeglądu dla komparatorów: brentuksymabu wedotyny i beksarotenu.

Szczegółowe informacje na temat wyników przeglądów dla komparatorów zamieszczono w załączniku w rozdziale 4.

3.2.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny (*Valipour 2020*) spełniający kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.1 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Celem przeglądu systematycznego *Valipour 2020* była ocena skuteczności leków stosowanych w leczeniu chorych z MF we wszystkich stadiach zaawansowania. W przeglądzie tym uznano, że dobór leczenia w MF jest trudny ze względu na brak dowodów wysokiej jakości. Podkreślono, że dobór leczenia w MF powinien być uzależniony od stadium choroby oraz w celu ograniczenia ciężkich działań niepożądanych podczas wyboru terapii należy uwzględnić profil bezpieczeństwa..

Wnioski z odnalezionego przeglądu systematycznego oraz jego pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 14.4 i 14.6.

3.2.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono również badanie pierwotne. Zidentyfikowano jedno randomizowane, niezaślepienie badanie *MAVORIC (Kim 2018)*, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo mogamulizumabu (MOG) względem worinostatu (WOR) u dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sézary'ego, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową.

Do badania *MAVORIC* kwalifikowano chorych z histologicznie potwierdzonym nawrotowym lub opornym MF/SS w wieku ≥ 18 r.ż. oraz stadium choroby IB – IVB, u których stwierdzono w wywiadzie zastosowanie co najmniej jednego leczenia ogólnoustrojowego MF/SS zakończonego niepowodzeniem. Chorzy cechowali się wynikiem w skali sprawności ECOG ≤ 1 , wynikami parametrów hematologicznych i wątrobowych oraz czynnością nerek na odpowiednim poziomie oraz w przypadku chorych leczonych przeciwciałem anti-CD4 lub alemtuzumabem w wywiadzie z liczbą komórek CD4+ równą co najmniej 200/mm³.

Kryterium wykluczenia stanowiła obecność LCT na początku badania, leczenie MOG lub WOR⁵ w wywiadzie, obecność przerzutów do OUN, aktywna choroba autoimmunologiczna, obecność klinicznie istotnych niekontrolowanych chorób współistniejących, przeszczepienie allogeniczne w wywiadzie oraz leczenie CTCL ukierunkowane na skórę w czasie 2 tyg. przed randomizacją lub leczenie ogólnoustrojowe CTCL w czasie 4 tyg. przed randomizacją.

Chorzy w grupie badanej przyjmowali mogamulizumab w infuzji dożyłnej w dawce 1 mg/kg mc. w cyklach trwających 28 dni. Chorzy otrzymywali MOG w 1., 8., 15. i 22. dniu pierwszego cyklu oraz w 1. i 15. dniu kolejnych cykli. Chorzy w grupie kontrolnej otrzymywali doustnie worinostat w dawce 400 mg raz dziennie od 1. dnia badania.

Chorzy przyjmujący WOR przez co najmniej dwa cykle (1 cykl trwał 28 dni), u których wystąpiła progresja choroby lub nietolerowana toksyczność pomimo zmniejszenia dawki i odpowiedniego postępowania w przypadku zdarzeń niepożądanych mogli przejść na leczenie MOG. Zmiana leczenia na MOG była możliwa jedynie po omówieniu z osobą nadzorującą badanie i otrzymaniu zgody sponsora badania w celu upewnienia się, czy przyjmowanie WOR nie zostało przerwane przedwcześnie oraz czy zostały spełnione kryteria zgodne z protokołem do zmiany leczenia.

Chorzy w obu grupach mogli kontynuować stosowanie steroidów miejscowych o małej lub średniej sile działania lub ogólnoustrojowych w małych dawkach (≤ 20 mg), jeśli stosowali je co najmniej przez 4 tyg. przed rozpoczęciem badania. Rozpoczęcie stosowania steroidów w trakcie badania nie było dozwolone⁶.

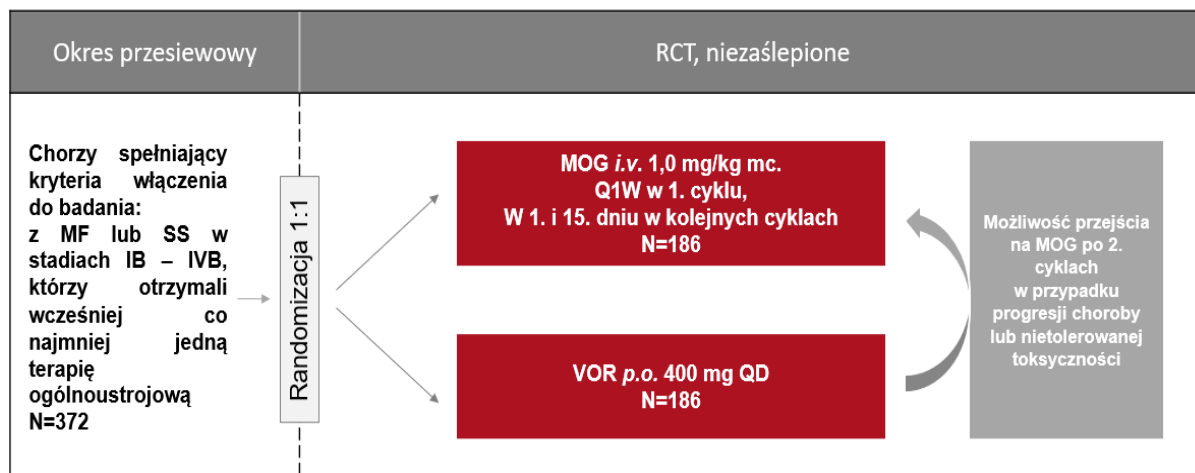
Chorzy mogli kontynuować leczenie do progresji choroby, nietolerancji leku, nietolerowanej toksyczności lub spełnienia jakichkolwiek innych kryteriów przerwania leczenia. W przypadku wystąpienia całkowitej odpowiedzi chorzy mogli kontynuować leczenie do 12 miesięcy lub progresji, w zależności co wystąpiło wcześniej.

Poniższy rysunek przedstawia schemat badania *MAVORIC*.

⁵ krótka ekspozycja bez progresji lub oznak toksyczności była dozwolona z zatwierdzeniem przez sponsora

⁶ z wyjątkiem stosowania miejscowych steroidów w celu leczenia wysypki polekowej

Rysunek 2.
Schemat badania MAVORIC



Źródło: Opracowanie własne na podstawie publikacji MAVORIC [Kim 2018].

p.o. – *per os* – doustnie, i.v. – *intravenosa* – dożylnie, QD – raz dziennie, Q1W – raz na tydzień

Ponadto w ramach wykonanego przeglądu odnaleziono i włączono do analizy duże (122 chorych), wieloośrodkowe badanie OMEGA (Beylot-Barry 2023), które jest badaniem retrospektywnym, jednoramiennym, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo mogamulizumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world*) u dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sézary'ego.

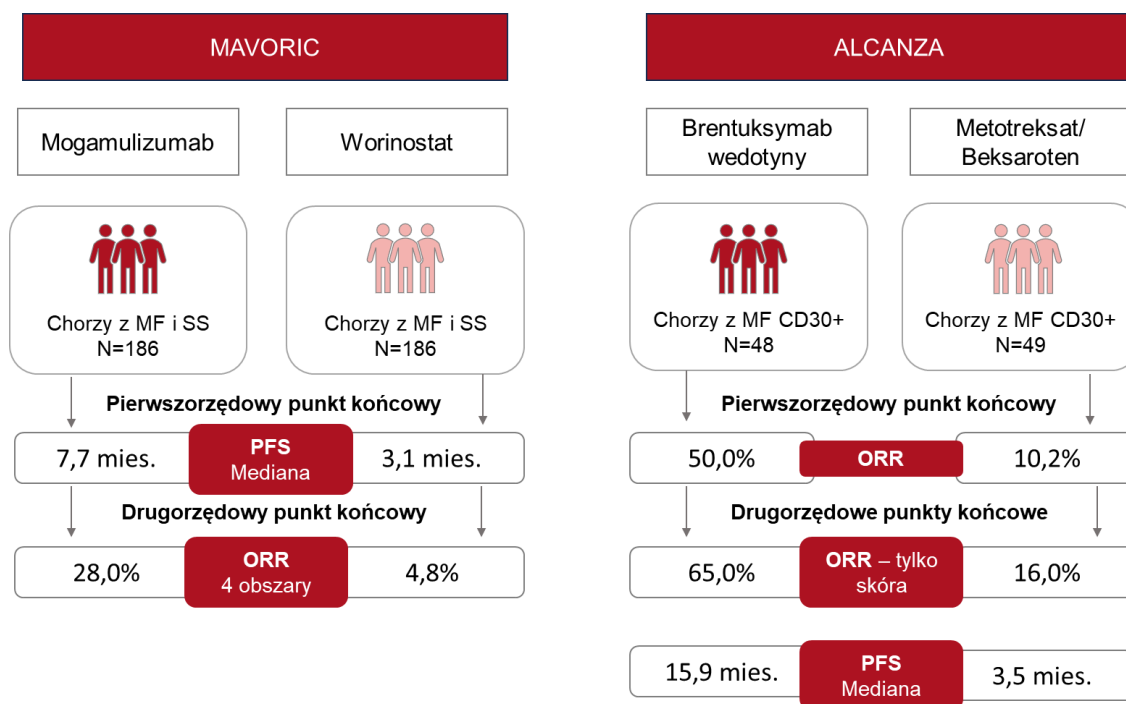
Do badania OMEGA kwalifikowano chorych z MF lub SS w wieku ≥ 18 r.ż., którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę mogamulizumabu do marca 2020 roku. Do badania mogli zostać włączeni chorzy, którzy brali udział w badaniu MAVORIC (20 chorych). Analizowane w badaniu OMEGA dane pochodziły z 14 francuskich ośrodków eksperckich Francuskiej Grupy Badawczej Chłoniaków Skórnych (ang. *French Study Group of Cutaneous lymphoma*).

W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi komparatorami w rozpatrywanej populacji docelowej. W badaniu MAVORIC komparatorem jest worinostat, który nie jest stosowany w polskiej praktyce klinicznej, zatem badanie MAVORIC stanowi jedyne badanie z grupą kontrolną potwierdzające skuteczność mogamulizumabu u chorych z MF/SS.

Od Wnioskodawcy otrzymano analizę MAIC, w której analizowano wyniki dla populacji ITT i chorych z ziarniniakiem grzybiastym (MF) z badań MAVORIC oraz ALCANZA. Jej celem było porównanie skuteczności mogamulizumabu i brentuksymabu wedotyny. Ponadto w analizie wykazano, że skuteczność ramienia beksaroten/MTX z badania ALCANZA jest porównywalna ze skutecznością WOR z badania MAVORIC. Nie można wykonać niezależnego porównania

mogamulizumabu z beksaroteniem, a tym samym powyższe założenie daje jedyną możliwość porównania obu technologii. Porównanie badań *MAVORIC* i *ALCANZA* przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 3.
Podsumowanie badań *MAVORIC* i *ALCANZA*



Oszacowano dane dla trzech punktów końcowych – czasu wolnego od progresji choroby (PFS), przeżycia całkowitego (OS) oraz całkowitej odpowiedzi (ORR) w skórze. W ramach analizy wykazano, że wyniki dotyczące PFS i ORR dla porównania WOR vs beksaroten/MTX są porównywalne i na tej podstawie przyjęto założenie, że wyniki ramienia WOR z badania *MAVORIC* stanowią odpowiednie przybliżenie wielkości efektu zdrowotnego dla beksarotenu i ECM. Tym samym wyniki badania *MAVORIC* należy traktować jako wiarygodne źródło danych, pozwalające na wnioskowanie na temat skuteczności mogamulizumabu i wskazanych komparatorów.

Szczegółową metodykę analizy MAIC i jej wyniki przedstawiono w załączniku w rozdziale 7.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna badań została przedstawiona w załączniku, rozdział 14.7.

Szczegółowe informacje na temat badania *ALCANZA* zostały przedstawione w załączniku 14.7.2. Z kolei ocena homogeniczności badania *MAVORIC* i *ALCANZA* została przedstawiona w rozdziale 14.9.

Tabela 2.
Charakterystyka badania włączonego do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (mogamulizumab)	Komparator (worinostat)
MAVORIC (Kim 2018)	Badanie randomizowane, z grupą kontrolną wieloośrodkowe, otwarte, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 3/5 (brak zaślepienia)	Chorzy mogli kontynuować leczenie do progresji choroby, nietolerancji leku, nietolerowanej toksyczności lub spełnienia jakichkolwiek innych kryteriów przerwania leczenia. W przypadku wystąpienia całkowitej odpowiedzi chory mógł kontynuować leczenie do 12 miesięcy lub progresji, w zależności co wystąpiło wcześniej.	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • histologicznie potwierdzony nawrotowy lub oporny na leczenie MF/SS; • wiek ≥ 18 r.ż.⁷; • stadium choroby IB–IVB; • co najmniej jedno leczenie MF/SS ogólnoustrojowe zakończone niepowodzeniem⁸ w wywiadzie; • wynik w skali sprawności wg ECOG ≤ 1; • wyniki parametrów hematologicznych i wątrobowych na odpowiednim poziomie; • czynność nerek na odpowiednim poziomie; 	Grupa MOG: N=186 Grupa WOR: N=186	Chorzy otrzymywali MOG w dawce 1 mg/kg mc. w infuzji dożylniej, która trwała co najmniej 60 min., w warunkach ambulatoryjnych. Zmniejszanie dawki MOG nie było dozwolone. Długość jednego cyklu wynosiła 28 dni. Chorzy otrzymywali MOG: <ul style="list-style-type: none"> • w pierwszym cyklu: w 1., 8., 15. i 22. dniu; • w kolejnych cyklach: w 1. i 15. dniu. 	Chorzy otrzymywali WOR p.o. w dawce 400 mg raz dziennie do posiłku, w warunkach ambulatoryjnych od 1. dnia badania. Chorzy przyjmujący WOR przez co najmniej dwa cykle (1 cykl trwał 28 dni), u których wystąpiła progresja choroby lub nietolerowana toksyczność (stopień ≥ 3 nasilenia zdarzeń niepożądanych, z wyłączeniem nieodpowiednio leczonych nudności, wymiotów, biegunki, łysienia) pomimo zmniejszenia dawki i odpowiedniego

⁷ w Japonii ≥ 20 r.ż.

⁸ leczenie zakończone niepowodzeniem ze względu na progresję lub toksyczność w ocenie głównego badacza.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (mogamulizumab)	Komparator (worinostat)
				<ul style="list-style-type: none"> w przypadku leczenia przeciwciałem anti-CD4 lub alemtuzumabem w wywiadzie liczba komórek CD4+ musiała wynosić co najmniej 200/mm³. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> obecność LCT na początku badania; leczenie mogamulizumabem w wywiadzie; leczenie worinostatem w wywiadzie (krótka ekspozycja bez progresji lub oznak toksyczności była dozwolona z zatwierdzeniem przez sponsora); obecność przerzutów do OUN; aktywna choroba autoimmunologiczna; obecność klinicznie istotnych niekontrolowanych chorób współistniejących; przeszczepienie allogeniczne w wywiadzie; 		<p>Leczenie wspomagające:</p> <p>Chorzy mogli kontynuować stosowanie steroidów miejscowych o małej lub średniej sile działania lub ogólnoustrojowych w małych dawkach (≤20 mg), jeśli stosowali je co najmniej przez 4 tyg. przed rozpoczęciem badania. Rozpoczęcie stosowania steroidów w trakcie badania nie było dozwolone (z wyjątkiem stosowania miejscowych steroidów w celu leczenia wysypki polekowej).</p>	<p>postępowania w przypadku zdarzeń niepożądanych mogli przejść na leczenie MOG. Zmiana leczenia na MOG była możliwa jedynie po omówieniu z osobą nadzorującą badanie i otrzymaniu zgody sponsora badania w celu upewnienia się, czy przyjmowanie WOR nie zostało przerwane przedwcześnie oraz czy zostały spełnione kryteria zgodne z protokołem do zmiany leczenia.</p>

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (mogamulizumab)	Komparator (worinostat)
				<ul style="list-style-type: none"> leczenie ukierunkowane na skórę CTCL w czasie 2 tyg. przed randomizacją lub leczenie ogólnoustrojowe CTCL w czasie 4 tyg. przed randomizacją. 		Przed pierwszym podaniem MOG zalecano premedykację paracetamolem i/lub lekiem przeciwhistaminowym (difenhydramina iv. w dawce 50 mg).	
OMEGA (Beylot-Barry 2023)	Badanie retrospektywne, jednoramienne, wielośrodkowe	Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że chorych włączano kolejno)	dane były zbierane do marca 2020 r., chorych włączano od 19.02.2014 r. do 02.03.2020 r. Mediana okresu obserwacji wyniosła 4,6 mies. (zakres: 0,5; 71,6);	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż. przyjęcie co najmniej 1 dawki MOG w celu leczenia MF lub SS do marca 2020 r.⁹; Kryteria wykluczenia: b/d	N = 122	Badanie jednoramienne. Chorzy otrzymywali MOG w dawce 1 mg/kg mc. w infuzji dożylniej.	

⁹ Chorzy włączeni do badania MAVORIC mogli uczestniczyć, jeśli żyli w chwili zakończenia badania MAVORIC.

3.2.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.3.

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [Jani 2005, Jani 2004]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 3.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>Progression-free survival</i>)	MAVORIC	<p>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>) stanowiło w badaniu MAVORIC <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>.</p> <p>PFS zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</p> <p>Ocenę wystąpienia progresji przeprowadzał badacz przy użyciu złożonych globalnych kryteriów odpowiedzi (całkowitej i częściowej), dodatkowo ocena była potwierdzana przez niezależnego badacza. Ocenie podlegały wszystkie miejsca potencjalnie zajęte chorobą – skóra, krew, węzły chłonne, narządy wewnętrzne.</p>	Im dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji oraz im niższa częstość występowania progresji choroby lub zgonu, tym skuteczniejsze leczenie.	<p>PFS jest istotnym klinicznie punktem końcowym dot. skuteczności w skórnym chłoniaku z komórek T, PFS dostarcza informacji o czasie trwania kontroli choroby w trakcie leczenia, w związku z czym szerzej od odpowiedzi całkowitej odzwierciedla korzyść kliniczną u chorych ze skórnymi chłoniakami z komórek T [Kim 2018].</p> <p>Efekt leczenia mierzony za pomocą PFS może stanowić zastępczy punkt końcowy, przedstawiający bezpośrednią korzyść kliniczną w oparciu o konkretną chorobę, kontekst stosowania, nasilenie efektu, stopień zaawansowania choroby, lokalizację przerzutów, dostępnych terapii, stosunku ryzyka do korzyści oraz klinicznych konsekwencji opóźnienia lub zapobiegania progresji w kluczowych lokalizacjach choroby (np. opóźnienia nowych zmian w mózgu lub kręgosłupie) lub opóźnienia podania bardziej toksycznych terapii [FDA 2018].</p> <p>Według międzynarodowych wytycznych¹⁰ PFS jest zalecanym pierwszorzędowym</p>
	OMEGA	<p>PFS w badaniu OMEGA zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia MOG do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, niezależnie od tego co nastąpi pierwsze.</p> <p>PFS oceniano w całej populacji oraz w podziale na grupy (MF lub SS).</p>		

¹⁰ Wytyczne wydane przez międzynarodowe towarzystwo ds. chłoniaków skórnych (ang. *International Society for Cutaneous Lymphomas*), konsorcjum Stanów Zjednoczonych ds. chłoniaków skóry (ang. *United States Cutaneous Lymphoma Consortium*), Grupę Roboczą ds. chłoniaków skórnych Europejskiej Organizacji ds. Badań i leczenia Raka (ang. *Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer*)

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				punktem końcowym badań u chorych z MF/SS [Olsen 2011].
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR ¹¹ , ang. <i>overall response rate</i>)	MAVORIC	<p>Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. <i>overall response rate</i>) stanowił w badaniu <i>MAVORIC</i> <u>kluczowy drugorzędowy punkt końcowy</u>.</p> <p>ORR zdefiniowano jako odsetek chorych, którzy osiągnęli ogólną odpowiedź kliniczną, całkowitą lub częściową potwierdzoną co najmniej w dwóch ocenach w odstępie co najmniej 8 tyg.</p> <p>ORR była oceniana przez badacza przy użyciu złożonych globalnych kryteriów odpowiedzi w każdym z badanych miejsc (skóra, krew, węzły chłonne, narządy wewnętrzne).</p> <p>Na ogólny wynik składały się wyniki dla każdego z miejsc zajętych chorobą. Chorzy byli włączani do analizy oceny odpowiedzi w danej domenie zajętej chorobą, jeśli podczas badania wyjściowego zaobserwowano chorobę w tej domenie.</p> <p>Co 4 tygodnie oceniano odpowiedź na leczenie wg miejsc zajętych chorobą w skórze i krwi, natomiast odpowiedź w węzłach chłonnych i narządach wewnętrznych oceniono w 4 tyg., następnie co 8 tyg. przez pierwszy rok, natomiast po pierwszym roku co 16 tyg.</p>	Im wyższy odsetek chorych, którzy osiągnęli ORR, tym skuteczniejsze leczenie.	<p>ORR jest istotnym klinicznie punktem końcowym dot. skuteczności w skórnych chłoniakach z komórek T [Kim 2018].</p> <p>ORR jest również najczęściej używany jako zastępczy punkt końcowy, ponieważ ORR można bezpośrednio powiązać z mechanizmem działania. Zastosowanie oceny ORR zależy między innymi od stopnia zaawansowania choroby i wielkości efektu [FDA 2018].</p> <p>Odpowiedź na leczenie powinna być oceniana w regularnych odstępach czasu (np. co miesiąc) w celu uniknięcia niedokumentowanej lub nieprawidłowej odpowiedzi [Olsen 2011].</p>
	OMEGA	<p>ORR w badaniu <i>OMEGA</i> zdefiniowano jako odsetek chorych, którzy osiągnęli ogólną odpowiedź kliniczną, całkowitą lub częściową potwierdzoną co najmniej w dwóch ocenach w odstępie co najmniej 8 tyg.</p> <p>ORR analizowano w populacji podlegającej ocenie skuteczności oraz w podziale na grupy (MF lub SS).</p>		
Całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie	MAVORIC	<p>W ramach odpowiedzi na leczenie w badaniu <i>MAVORIC</i> analizowano występowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> całkowitej odpowiedzi (CR, ang. <i>complete response</i>); częściowej odpowiedzi (PR, ang. <i>partial response</i>) 	Im wyższa częstość występowania odpowiedzi na leczenie,	CR może stanowić pierwszorzędowy lub zastępczy punkt końcowy w zależności od rodzaju choroby [Olsen 2011].

¹¹ W publikacji do badania *MAVORIC* posługiwano się terminem „*overall response*”

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>w poszczególnych miejscach. Całkowitą odpowiedź na leczenie w badaniu <i>MAVORIC</i> zdefiniowano jako całkowite pozbycie się wszystkich klinicznych objawów choroby, natomiast częściową odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako regresję mierzalnej choroby.</p> <p>Odpowiedź na leczenie oceniano za pomocą skali mSWAT¹² cytometrii przepływowej, tomografii komputerowej i biopsji co 4 tygodnie. Dodatkowo CR i PR musiały być potwierdzone po 4 tyg. w każdym z ocenianych miejsc.</p> <p>Technika mSWAT polega na bezpośredniej ocenie powierzchni ciała pod względem obecności każdego typu zmiany MF/SS [Olsen 2011].</p> <p>Odpowiedź na leczenie zdefiniowano w badaniu <i>MAVORIC</i> z podziałem na poszczególne oceniane w badaniu miejsca użycia globalnych kryteriów odpowiedzi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • skóra¹³: <ul style="list-style-type: none"> ○ CR zdefiniowano jako pozbycie się zmian skórnych w 100%; ○ PR zdefiniowano jako zmniejszenie się zmian skórnych w 50-99% mierzone od wartości wyjściowej bez nowych guzów (T3) u chorych z T1, T2 lub T4 (tylko z chorobą skóry); • krew: <ul style="list-style-type: none"> ○ CR zdefiniowano jako brak istotnego zajęcia krwi (komórki Sézary'ego stanowiące ≤5% limfocytów krwi obwodowej¹⁴); ○ PR zdefiniowano jako >50% zmniejszenie obciążenia chorobą we krwi w stosunku do wartości wyjściowej u chorych z dużym obciążeniem nowotworowym¹⁵; 	<p>tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Odpowiedź na leczenie opiera się na podstawie obiektywnej i ilościowej oceny [FDA 2018]</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie nie wymaga dużej ilości uczestników badania (w porównaniu z ORR) [FDA 2018].</p>

¹² Szczegółowy opis kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie za pomocą skali mSWAT przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego Poteligeo®*

¹³ Kryteria odpowiedzi dla skóry oceniano w skali mSWAT

¹⁴ W skali mSWAT: B0

¹⁵ W skali mSWAT: B2

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • węzły chłonne: <ul style="list-style-type: none"> ○ CR zdefiniowano jako brak obecności węzłów chłonnych o wielkości ≥ 15 mm w największej średnicy poprzecznej oraz pomniejszenie węzłów chłonnych, które w pomiarze wyjściowym mierzyły w osi długiej ≤ 15 mm do ≤ 10 mm w osi krótkiej; ○ PR zdefiniowano jako zmniejszenie o $\geq 50\%$ SPD w porównaniu z wartością wyjściową i brak nowych powiększonych węzłów chłonnych (> 15 mm w osi długiej lub > 10 mm w osi krótkiej, jeśli w osi długiej > 10 mm i ≤ 15 mm); • narządy wewnętrzne: <ul style="list-style-type: none"> ○ CR zdefiniowano jako zmniejszenie o 100% SPD zmian wybranych przed rozpoczęciem badania; wątroba, śledziona lub jakikolwiek inny narząd, który uznano za zajęty przed rozpoczęciem badania – uznany za prawidłowy na podstawie obrazowania; brak widocznych guzków w obrazie wątroby lub śledziony; ○ PR zdefiniowano jako $\geq 50\%$ regresji we wszystkich guzkach śledziony lub wątroby lub w mierzalnej chorobie (SPD) we wszystkich narządach z nieprawidłowymi wynikami wyjściowymi; brak powiększenia wątroby lub śledziony wraz z progresją choroby i brak zajęcia nowych miejsc. 		
	OMEGA	<p>W ramach odpowiedzi na leczenie w badaniu OMEGA analizowano występowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowitej odpowiedzi (CR, ang. <i>complete response</i>); • częściowej odpowiedzi (PR, ang. <i>partial response</i>) w poszczególnych miejscach; <p>Odpowiedź na leczenie zebrano ogółem oraz z podziałem na poszczególne oceniane w badaniu miejsca (skóra, węzły chłonne, wewnętrzności i krew) u chorych z SS zgodnie z europejskimi wytycznymi dotyczącymi odpowiedzi w dowolnym momencie i bez określonego z góry czasu od rozpoczęcia leczenia MOG.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja		Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. <i>duration of response</i>)	MAVORIC	<p>Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. <i>duration of response</i>) stanowił w badaniu MAVORIC <u>kluczowy drugorzędowy punkt końcowy</u>.</p> <p>DOR zdefiniowano jako czas od daty, kiedy pierwszy raz spełniono kryteria odpowiedzi klinicznej (CR lub PR) do daty, kiedy udokumentowano progresję choroby lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny.</p>		Im dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie, tym większa skuteczność leczenia.	DOR jest zalecany do oceny obiecującego leczenia onkologicznego zapewniającego trwałą odpowiedź oraz opóźniającego postęp choroby, w przeciwieństwie do leczenia, które zapewnia krótkotrwałą remisję bez trwałej korzyści [Delgado 2021].
Jakość życia (QoL, ang. <i>quality of life</i>)	MAVORIC	<p>Jakość życia (QoL, ang. <i>quality of life</i>) stanowiła w badaniu MAVORIC <u>kluczowy drugorzędowy punkt końcowy</u>.</p> <p>QoL zdefiniowano za pomocą zmiany w porównaniu z wartościami wyjściowymi w skalach Skindex-29, FACT-G, kwestionariusza EQ-5D-3L, ItchyQoL i skali Likerta</p>	<p>W skali Skindex-29 ocenia się 29 aspektów określających wpływ chorób dermatologicznych na jakość życia. W skład skali Skindex-29 wchodzi trzy podskale: objawów fizycznych, emocji, funkcjonowania – codzienna aktywność, wypełnianie ról społecznych, interakcje interpersonalne [Janowski 2014].</p>	<p>Im niższy wynik w skali Skindex-29, tym lepsza jakość życia oraz tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Redukcja wyniku w stosunku do wartości wyjściowej w skali Skindex-29 wskazuje na skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla populacji chorych z CTCL, jednak odnaleziono dane dotyczące chorób dermatologicznych.</p> <p>Minimalnie istotne klinicznie wartości dla skali Skindex-29 oszacowano jako punkty odjęcia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥52 pkt dot. objawów fizycznych; • ≥39 pkt dot. emocji; • ≥37 pkt dot. funkcjonowania; • ≥44 pkt jako wynik ogólny. <p>Oszacowane punkty mogą zostać wykorzystane w praktyce klinicznej do identyfikacji chorych z istotnie obniżoną jakością życia [Prinsen 2010].</p> <p>Dodatkowo skala Skindex-29 w ocenie jakości życia u chorych z łuszczycą uważana jest za wysoce dokładną w pomiarze aspektów psychicznych [Janowski 2014].</p>
			<p>W skali Funkcjonalnej Oceny Terapii Raka w wersji ogólnej (FACT-G, ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General</i>) oceniono stan fizyczny oraz funkcjonalny chorych.</p>	<p>Im wyższy wynik w skali FACT-G, tym lepsza jakość życia oraz tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Dodatnia zmiana wyniku w stosunku do</p>	<p>Kwestionariusz FACT-G ma dużą czułość, a tym samym zdolność do wykrycia nawet małych różnic wynikających z danego leczenia. Zdolność jego wykorzystaniem można różnicować chorych pod względem stopnia sprawności ogólnej oraz stopnia zaawansowania klinicznego choroby</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja		Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<p>W FACT-G chory ocenia w skali 0–4 aspekty dotyczące jakości życia z chorobą, w pierwszej domenie im więcej punktów, tym gorsza jakość życia, natomiast w pozostałych domenach oraz jako ostateczny wynik, im więcej punktów, tym lepsza jakość życia.</p> <p>W domenie stanu fizycznego ocenia się m.in.: brak energii, nudności, problem z zaspokajaniem potrzeb rodziny z powodu kondycji fizycznej, obecność bólu [FACT-G].</p> <p>W domenie stanu funkcjonalnego ocenia się: zdolność do pracy, produktywność, zdolność do cieszenia się z życia, akceptację choroby, jakość snu, możliwość rozrywki, zadowolenie z jakości życia [FACT-G].</p>	<p>wartości wyjściowej w skali FACT-G wskazuje na skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>nowotworowej. Wykazuje jednak słabą korelację z zaburzeniami w sferze funkcjonowania społecznej osoby ankietowanej [Żołnierek 2011].</p> <p>Wartość MID jest określana dla poszczególnych kwestionariuszy oceny QoL. Dla kwestionariusza FACT-G MID w chorobach nowotworowych wynosi 5 punktów [Żołnierek 2011].</p>
			<p>Kwestionariusz EQ-5D-3L ocenia pięć podstawowych aspektów dotyczących zdrowia: zdolność do samodzielnego poruszania się, zdolność do samopielęgnacji, zdolność do zachowania codziennych aktywności, ból/dyskomfort oraz poziom rozdrażnienia/obniżenia nastroju [Żołnierek 2022] przy użyciu 3-stopniowej skali Likerta.</p>	<p>Im niższy wynik w kwestionariuszu EQ-5D-3L, tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Redukcja wyniku w stosunku do wartości wyjściowej w kwestionariuszu EQ-5D-3L wskazuje na skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Oszacowana wartość MCID dla kwestionariusza EQ-5D-3L wynosi, w zależności od algorytmu punktowego, 0,04 dla USA i 0,082 dla Wielkiej Brytanii. Ponadto oszacowana średnia empiryczna wartość MID w badaniach z zakotwiczeniem wynosi 0,075 (USA) i 0,079 (Wielka Brytania).</p> <p>MID dla kwestionariusza EQ-5D-3L może różnić się w zależności od zdefiniowana istotnej zmiany/różnicy w badaniu, zastosowanej metody obliczeniowej, czy oszacowanie opiera się na ocenie poprawy/zmiany wykonanej przez chorego, a także od stanu zdrowia i od badanej populacji.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja		Kierunek zmian	Istotność kliniczna
					W przeglądzie dla kwestionariusza EQ-5D-3L przy użyciu algorytmu punktacji dla Wielkiej Brytanii oszacowano, że wartość MID znajduje się w przedziale 0,03-0,52 [McClure 2017],
			<p>Kwestionariusz ItchyQoL służy do oceny jakości życia u chorych z przewlekłym świądem. Kwestionariusz ItchyQoL składa się z 22 pozycji, w każdej z pozycji można przyznać od 1 (nigdy) do 5 pkt (przez cały czas). Oceniane są objawy, funkcjonowanie i emocje [Gabes 2021].</p>	<p>Im niższy wynik w kwestionariuszu Itchy-QoL, tym lepsza jakość życia oraz tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Redukcja wyniku w stosunku do wartości wyjściowej w kwestionariuszu ItchyQoL wskazuje na skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>ItchyQoL jest kwestionariuszem do oceny jakości życia u chorych z przewlekłym świądem, który charakteryzuje się niezawodnością, trafnością i wrażliwością odpowiedzi [Gabes 2021].</p> <p>MCID dla ItchyQoL nie został zdefiniowany, jednak eksperci rekomendują, żeby uwzględnić wartość równą ok. połowy wartości SD [Braun 2020].</p>
			<p>Za pomocą skali Likerta zdefiniowano zmiany dotyczące świądu skóry¹⁶.</p>	<p>Im niższy wynik w skali Likerta, tym lepsza jakość życia oraz tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Redukcja wyniku w stosunku do wartości wyjściowej w skali Likerta wskazuje na skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Skala Likerta</p> <p>Nie odnaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji, natomiast odnaleziono wartości MCID dla chorób przewlekłych. W trzech badaniach, w których mierzono duszność, zmęczenie oraz funkcjonowanie emocjonalne u chorych z przewlekłą chorobą serca i płuc, a odpowiedzi przedstawiono za pomocą siedmiopunktowej skali Likerta, to MCID było reprezentowane przez średnią zmianę w wyniku o ok. 0,5 na pozycję [Jaeschke 1989].</p>

¹⁶ Brak informacji o ilości stopni użytej skali

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR, ang. <i>time to response</i>)	MAVORIC	Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR, ang. <i>time to response</i>) stanowił w badaniu <i>MAVORIC</i> <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> . TTR zdefiniowano jako czas od randomizacji do uzyskania odpowiedzi na leczenie.	Im krótszy czas do uzyskania odpowiedzi, tym większa skuteczność leczenia.	Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji chorych. Odpowiedź na leczenie jest wykorzystywana w badaniach jako istotny punkt końcowy, dlatego też można przypuszczać, że TTR również jest istotnym punktem końcowym.
	OMEGA	TTR zdefiniowano jako czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie.		
Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>)	MAVORIC	Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>) stanowiło w badaniu <i>MAVORIC</i> <u>eksploracyjny punkt końcowy</u> . OS zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. W badaniu <i>MAVORIC</i> analiza OS była utrudniona przez możliwość zmiany grupy z kontrolnej do badanej podczas trwania badania.	Im dłuższy czas przeżycia całkowitego oraz im niższa częstość zgonów, tym skuteczniejsze leczenie.	OS uważane za najbardziej wiarygodny punkt końcowy w leczeniu nowotworów, jeśli można przeprowadzić badania odpowiednio oceniające przeżycie to jest to zwykle preferowany punkt końcowy. OS jest precyzyjny i łatwy do zmierzenia, udokumentowany datą zgonu [FDA 2018]. Poprawa przeżycia powinna być analizowana jako ocena ryzyka i korzyści w celu oceny korzyści klinicznej. Całkowite przeżycie powinno być oceniane w badaniach RCT. Wykazanie statystycznie istotnej poprawy przeżycia całkowitego można uznać za istotne klinicznie, jeśli profil toksyczności jest akceptowalny, często wspiera zatwierdzenie nowego leku [FDA 2018]. OS nie jest optymalnym punktem końcowym w ocenie skuteczności leczenia u chorych z MF/SS, ponieważ oczekiwane przeżycie jest dłuższe niż czas trwania badania, a na przeżycie może dodatkowo wpłynąć leczenie zastosowane po zakończeniu badania [Olsen 2011]. OS może być przydatna jedynie w przypadku chorych w zaawansowanym stadium choroby, opornych na leczenie
	OMEGA	OS zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia MOG do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. OS oceniano w całej populacji oraz w podziale na grupy.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				i jeśli czas trwania badania jest wystarczająco długi, aby ocenić przewidywane przeżycie [Olsen 2011]. Podczas czasu trwania badania MAJORIC nie było możliwości uzyskać wyników dot. OS [Kim 2018].
Czas do progresji choroby (TTP, ang. <i>time to progression</i>)	MAJORIC	Czas do progresji choroby (TTP, ang. <i>time to progression</i>) stanowił w badaniu MAJORIC <u>eksploracyjny punkt końcowy</u> . TTP zdefiniowano jako czas od randomizacji do przerwania leczenia randomizowanego z powodu zgonu. TTP oceniany był przez badacza oraz przez niezależnego recenzenta.	Im dłuższy czas do niepowodzenia leczenia, tym skuteczniejsze leczenie.	Użycie TTP musi zostać w pełni uzasadnione. U chorych z chorobą nowotworową z obecnymi objawami związanymi z guzem w ocenie wyjściowej kontrola objawów jest ważną miarą aktywności terapeutycznej (jeśli jest związana z efektami przeciwnowotworowymi) i może służyć jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach nad terapiami późniejszych linii, pod warunkiem, że źródła możliwego błędu systematycznego można zminimalizować [EMA 2017].
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	Ogółem	Według Cochrane Handbook [Higgins 2022] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane. Związek z badanym lekiem: <ul style="list-style-type: none"> niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; 	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne. <p>Zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie) raportowano zgodnie z kryteriami NCI CTCAE (powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Raka) w wersji 4.0.</p>		

3.2.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- *ChPL Poteligeo*®;
- *FDA 2022*;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony *WHO UMC*.

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EMA EPAR 2019*.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 2 publikacje opisujące badania kliniczne, w tym 1 w trakcie rekrutacji uczestników oraz 1 przed ich rekrutacją. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 14.1.

3.3. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (RD, AK) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Poteligeo®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.1;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 14.15);
- w pierwszej kolejności ekstrahowano wyniki z publikacji *Kim 2018*, która stanowiła podstawowe źródło danych. Pozostałe publikacje traktowano jako uzupełnienie danych;
- uwzględniano wyniki tylko dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji dla danego punktu końcowego (dane cząstkowe dla pośrednich okresów obserwacji nie zostały uwzględnione), gdyż zgodnie z Wytycznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji;
- w przypadku danych umożliwiających samodzielne obliczenie wartości parametrów OR i RD – dokonywano takich obliczeń wykorzystując program RevMan 5.4. Parametry te opisują dane nieskorygowane i przedstawione zostały w standardowej w tabeli wynikowej;
- w przypadku danych, dla których autorzy podali obliczone wartości parametrów HR i RR a następnie określili istotność statystyczną, przedstawione zostały one w tabeli wynikowej, jeśli jednak autorzy nie podawali wyników dla wielkości różnic wówczas odstępowano od ich samodzielnego wyliczania;
- przypadku danych dychotomicznych dla części punktów końcowych, dla których w badaniu wskazano jedynie odsetek chorych, u których odnotowano dany punkt końcowy, na podstawie danych przedstawionych w publikacji dokładne dopasowanie wartości n (liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie) do odsetka wskazanego w publikacji nie było możliwe. Wartość n zaokrąglano tak, aby obliczony

% był jak najbardziej zbliżony do % wskazanego przez autorów badania, a następnie obliczano dokładny odsetek chorych dla zaokrąglonej częstości zdarzeń;

- wyniki dotyczące głównych punktów końcowych zostały przedstawione w głównej części dokumentu. Dodatkowe analizy umieszczone zostały w załącznikach.

3.4. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 14.14.

W związku z losowym przydziałem chorych do grup, utajnieniem kodu randomizacji, opisem utraty chorych i prawidłową oceną wyników w badaniu *MAVORIC* (Kim 2018) ryzyko związane z występowaniem błędów systematycznych wynikających z selekcji, związanych z wykluczeniem i oceną punktów końcowych było niskie. Ze względu na brak zaślepienia chorych oraz badaczy ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji było wysokie. Ryzyko błędu związanego z raportowaniem było niejasne, ponieważ nie zostały przedstawione dane dla przeżycia całkowitego (OS) – w grupie mogamulizumabu nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego. W trakcie leczenia możliwa była zmiana terapii z worinostatu na mogamulizumab, co zidentyfikowano jako inne źródło błędu, który mógł wpłynąć na jakość badania uwzględnionego w niniejszej analizie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania MAVORIC wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka
	MAVORIC	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Chorych przydzielano losowo do grup przyjmujących mogamulizumab lub worinostat w stosunku 1:1	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizację przeprowadzono centralnie z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej ze stratyfikacją według podtypu chłoniaka skóry T-komórkowego (MF vs SS) i stadium choroby (IB–II vs III–IV)	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Brak zaślepienia	Wysokie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Ocena skuteczności (ocena odpowiedzi, daty progresji, potencjalnego błędu systematycznego) wykonana była niezależnie z zaślepieniem wyników. Wykonano niezależną i zaślepioną ocenę radiologiczną, kompleksowy przegląd kryteriów mSWAT i ocenę wyników cytometrii przepływowej.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Nie przedstawiono wyników dla całkowitego przeżycia (OS).	Ryzyko niejasne
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Chorzy przyjmujący worinostat przez co najmniej dwa cykle (1 cykl trwał 28 dni), u których wystąpiła progresja choroby lub nietolerowana toksyczność pomimo zmniejszenia dawki i odpowiedniego postępowania w przypadku zdarzeń niepożądanych mogli przejść na leczenie mogamulizumabem.	Wysokie ryzyko błędu

3.5. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.4 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)¹⁷ i różnicy ryzyka (RR), w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

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

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

¹⁷ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.4 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych, zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 5.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Nie obliczany, podany w badaniu.	Miara służąca do porównania między grupami częstości zdarzeń, które wystąpiły w określonym czasie
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż

1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

4. Przegląd systematyczny dla komparatorów

W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi komparatorami w rozpatrywanej populacji docelowej. W jednym odnalezionym badaniu dla mogamulizumabu – badanie *MAVORIC* – komparatorem jest worinostat, który nie jest zarejestrowany w Unii Europejskiej a tym samym nie stanowi praktyki klinicznej w Polsce.

W związku z powyższym, w celu umożliwienia wykonania porównania analizowanej interwencji względem komparatorów zdecydowano o przeprowadzeniu przeglądu dla komparatorów: brentuksymabu wedotyny i beksarotenu. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w celu znalezienia badań, które mogłyby posłużyć do wykonania porównania pośredniego z mogamulizumabem.

4.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline,
- Embase,
- The Cochrane Library.

4.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (RD, AK). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (ANK) na drodze konsensusu.

Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 4.5.

4.3. Ocena jakości badań

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania obserwacyjne jednoramienne w skali NICE [Formularz NICE].

W załączniku 14.14 przedstawiono wzory skal.

4.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (ziarniniak grzybiasty i zespół Sezary'ego) oraz interwencji (brentuksymab wedotyny i beksaroten). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z wskazanymi komparatorami. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase i Medline zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase i Medline zastosowano dodatkowo zapytanie [embase]/lim. W bazie The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 14.4.

4.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia dotyczą przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa).

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy z ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sézary'ego, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową. <u>Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami programu lekowego.</u>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy wcześniej nieleczeni.
Interwencja	Brentuksymab wedotyny lub beksaroten stosowane zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL)	Inna niż wymieniona.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> worinostat; komparator zbiorczy ECM)¹⁸ 	Niezgodny z założonymi
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); przeżycie całkowite (OS); odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR); czas trwania odpowiedzi na leczenie; czas do uzyskania odpowiedzi (TTR); jakość życia (Skindex-29, FACT-G, EQ-5D-3L, ItchyQoL, skala Likerta) oraz profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	

¹⁸ zakres opcji terapeutycznych analogiczny jak w PICOS dla interwencji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹⁹).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 15 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

4.6. Badania włączone

4.6.1. Brentuksymab wedotyny

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 332 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 publikację *Muniesa 2023*, zawierającą wyniki dotyczące oceny rzeczywistej praktyki klinicznej.

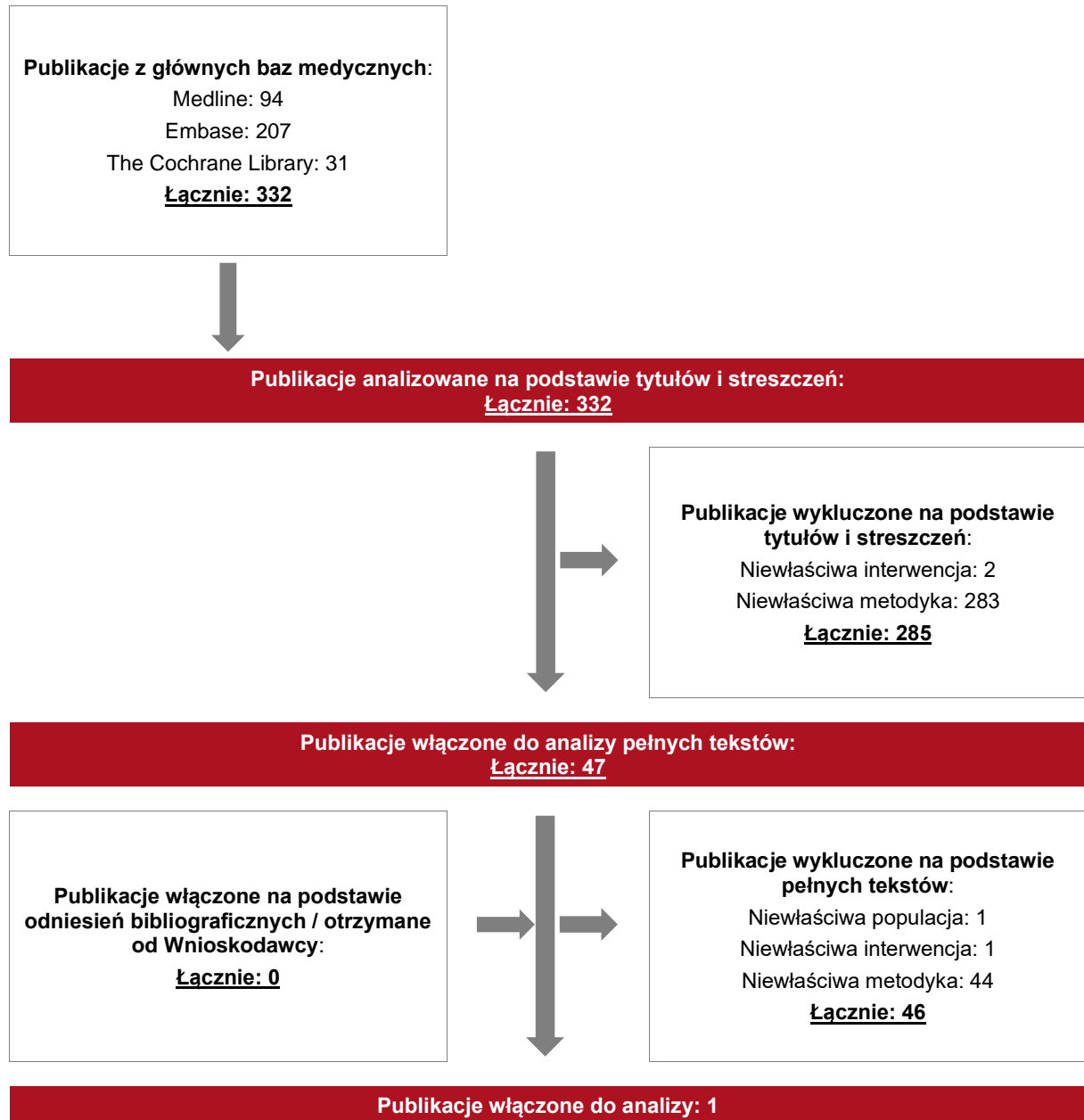
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA²⁰ (Rysunek 4). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 2.1.

¹⁹ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

²⁰ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 4.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – przegląd dla brentuksymabu wedotyny



4.6.2. Beksaroten

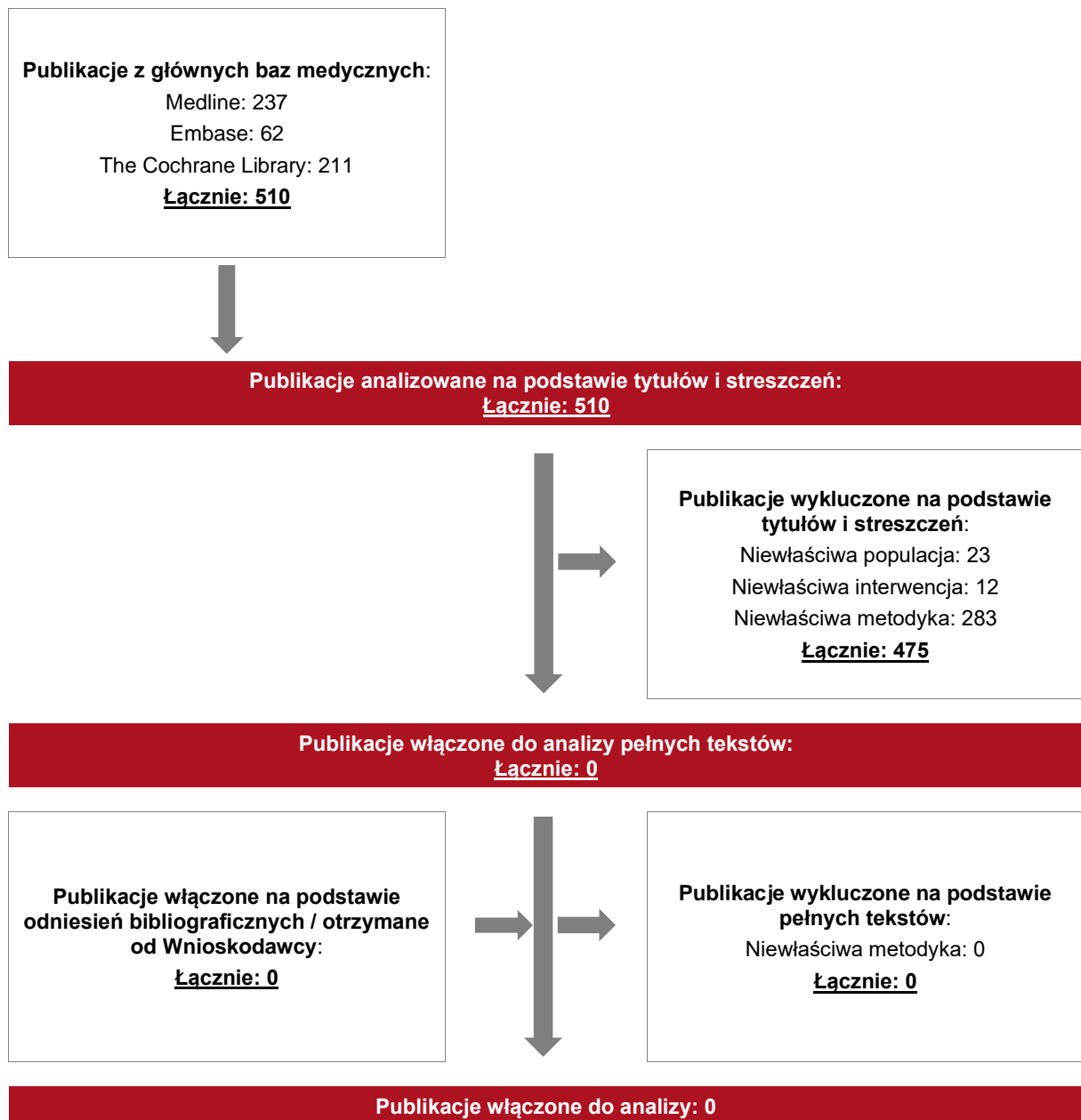
W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 510 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

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

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA²¹ (Rysunek 5). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 2.1.

²¹ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 5.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – przegląd dla beksarotenu



5. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa mogamulizumab względem worinostatu

5.1. Ocena skuteczności

Skuteczność mogamulizumabu względem worinostatu została oceniona na podstawie badania *MAVORIC* (Kim 2018) względem następujących punktów końcowych:

- czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*);
- odpowiedź na leczenie (potwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie [CR, ang. *complete response*]) lub potwierdzona częściowa odpowiedź na leczenie [PR, ang. *partial response*]);
 - całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. *overall response rate*);
 - całkowity odsetek odpowiedzi według miejsc zajętych chorobą;
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. *duration of response*)
- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR, ang. *time to response*);
- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);
- jakość życia (QoL, ang. *quality of life*).

W badaniu *MAVORIC* analiza pierwotna obejmowała ocenę punktów końcowych wg oceny badacza (ang. *investigator-assessed*) część z nich podlegała dodatkowo analizie wg niezależnej oceny (ang. *independent review*).

Spośród chorych zrandomizowanych do grupy WOR, 136 chorych (73,1%) przeszło do grupy MOG w trakcie trwania badania. Powodami zmiany terapii na mogamulizumab były progresja choroby (109 chorych) i nietolerancja leczenia (27 chorych).

W analizie na podstawie danych od Wnioskodawcy przedstawiono również wyniki dotyczące czasu do rozpoczęcia następnej terapii, tj. NTFS (ang. *next-treatment-free survival*).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach. W załączniku zamieszczono również dane obejmujące wyniki w podgrupach chorych oraz wyniki dotyczące ekspresji CCR4.

5.1.1. Czas przeżycia wolny od progresji choroby

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS). PFS jest istotnym klinicznie punktem końcowym dotyczącym skuteczności w skórnych chłoniakach z komórek T. Dostarcza on informacji o czasie trwania kontroli choroby w trakcie leczenia, w związku z czym szerzej od odpowiedzi całkowitej odzwierciedla uzyskiwaną przez chorych korzyść kliniczną.

W badaniu *MAVORIC* w momencie odcięcia danych (31 grudnia 2016 r.) na podstawie oceny badacza zaobserwowano łącznie 241 zdarzeń PFS – 59,1% chorych w grupie MOG i 70,4% chorych w grupie WOR²².

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 7,7 miesiąca w grupie MOG i 3,1 miesiąca w grupie WOR. Wynik hazardu względnego wynoszący 0,53 (95% CI: 0,41; 0,69) wskazuje na istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad grupą kontrolną. Wyniki zostały potwierdzone w niezależnej ocenie (ang. *independent review*). Wyniki te należy również uznać za istotne klinicznie.

Ponadto autorzy publikacji wskazali, że dla 133 chorych, którzy zmienili leczenie z worinostatu na mogamulizumab, mediana PFS liczona od przyjęcia pierwszej dawki mogamulizumabu wyniosła 8,9 miesiąca (95% CI: 5,4; 14,8). Z kolei dla wszystkich 319 chorych leczonych MOG (pierwotnie zrandomizowanych do grupy badanej oraz chorych po *cross-over*) mediana PFS wyniosła 8,4 (95% CI: 6,1; 10,3). Wyniki te wskazują na uzyskiwaną przez chorych korzyść kliniczną wynikającą ze zmiany leczenia na mogamulizumab.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

²² Cenzurowanie danych: większość ocenzurowanych obserwacji dotyczyła chorych, którzy przerwali leczenie bez udokumentowanej progresji choroby zgodnie z kryteriami odpowiedzi CTCL. Odsetek chorych ocenzurowanych z powodu przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych lub nietolerancji był wyższy w grupie WOR niż w grupie MOG, podczas gdy odsetek chorych ocenzurowanych z powodu przerwania leczenia z powodu progresji klinicznej był podobny w obu grupach. W przypadku określenia stopnia zaawansowania choroby zauważono, że zdarzenie niepożądane było znacznie rzadszą przyczyną ocenzurowania u chorych z mniej zaawansowaną chorobą (stadium IB/II) leczonych MOG (11,1%) w porównaniu z chorymi z zaawansowaną chorobą (stadium III/IV; 22,4%). Natomiast w porównaniu z chorymi w stadium III/IV większy odsetek chorych w stadium IB/II leczonych MOG ocenzurowano z powodu wycofania zgody (odpowiednio 18,5% vs. 8,2% dla stadium IB/II vs. stadium III/IV), wycofanie przed pierwszą oceną w okresie od rozpoczęcia udziału w badaniu (7,4% vs. 2%) i „inne przyczyny” (14,8% vs. 2%).

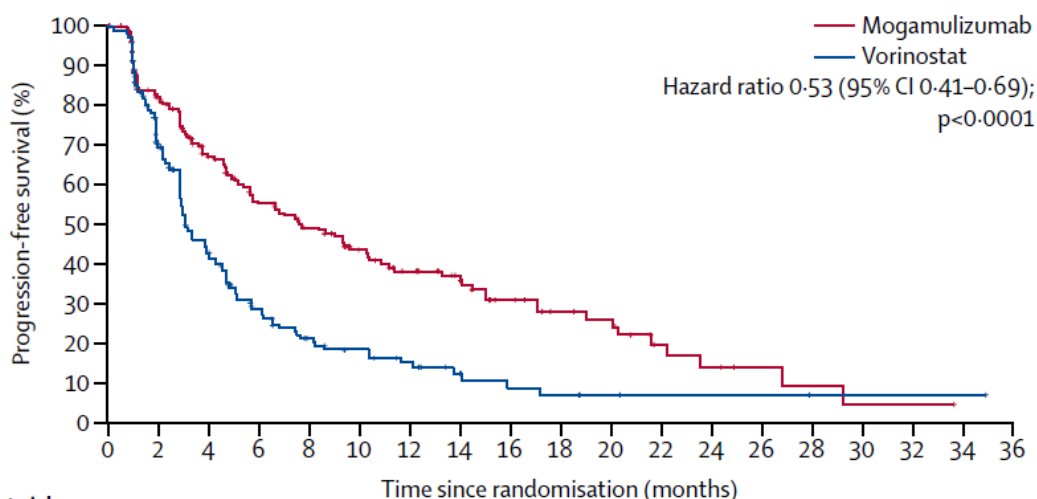
Tabela 7.
Czas przeżycia wolny od progresji choroby

Badanie (publikacja)	OBS	MOG		WOR		HR* (95% CI)	IS**
		Mediana (95% CI) [m-ce]	N	Mediana (95% CI) [m-ce]	N		
PFS – wg oceny badacza (ang. <i>primary analysis, investigator-assessed</i>)							
<i>MAVORIC (Kim 2018)</i>	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	7,7 (5,7; 10,3)	186	3,1 (2,9; 4,1)	186	0,53 (0,41; 0,69)	TAK p<0,0001
PFS – wg niezależnej oceny (ang. <i>independent review</i>)							
<i>MAVORIC (Kim 2018)</i>	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	6,7 (5,6; 9,4)	186	3,8 (3,0; 4,7)	186	0,64, (0,49; 0,84)	TAK p<0,0007

*wartość HR podana przez autorów publikacji

**wartość p podana przez autorów publikacji na podstawie dwustronnego, stratyfikowanego testu *log rank*).

Rysunek 6.
Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS według oceny badacza w populacji (ITT)



Number at risk
(number censored)

Mogamulizumab	186	138	100	77	65	50	39	32	22	16	14	7	5	3	2	1	1	0	0
	(0)	(16)	(30)	(36)	(40)	(49)	(53)	(59)	(64)	(68)	(69)	(73)	(73)	(75)	(75)	(75)	(75)	(76)	(76)
Vorinostat	186	111	61	36	23	18	13	8	5	4	3	2	2	2	1	1	1	1	0
	(0)	(23)	(33)	(39)	(43)	(45)	(47)	(50)	(51)	(51)	(52)	(53)	(53)	(53)	(54)	(54)	(54)	(54)	(55)

W publikacji *Kim 2018* zamieszczono również wyniki dotyczące PFS w podgrupach chorych (m.in. płeć, wiek, typ choroby²³). Należy podkreślić, że wyniki te są spójne z wynikami dla

²³ MF lub SS

populacji ITT i wskazują na przewagę MOG względem WOR, w tym w większości przypadków wyniki te są istotne statystycznie. Szczegółowe dane przedstawiono w załączniku 14.8.

Ponadto w badaniu *MAVORIC* przedstawiono wyniki z uwzględnieniem stadium choroby (IB/II oraz III/IV), które również są spójnie z wynikami dla populacji ITT i wskazują na przewagę MOG względem WOR, w tym istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść MOG w podgrupie chorych w stadium III/IV).

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Czas przeżycia wolny od progresji choroby wg stadium choroby

Badanie (publikacja)	OBS	MOG		WOR		HR* (95% CI)	IS**
		Mediana (95% CI) [m-ce]	N	Mediana (95% CI) [m-ce]	N		
Przeżycie wolne od progresji choroby stadium choroby IB/II							
<i>MAVORIC (EMA 2019)</i>	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	4,7 (2,9; 7,5)	68	3,9 (2,9; 4,7)	72	0,88 (0,58; 1,35)	NIE p=0,6790
Przeżycie wolne od progresji choroby stadium choroby III/IV							
<i>MAVORIC (EMA 2019)</i>	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	10,9 (7,0; 15,0)	118	3,0 (2,9; 3,9)	114	0,36 (0,26; 0,51)	TAK p<0,0001

*wartość HR podana przez autorów publikacji

**wartość *p* podana przez autorów publikacji na podstawie dwustronnego, stratyfikowanego testu *log rank*).

W publikacji *Kim 2018* wskazano również, że w analizie eksploracyjnej mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych w stadium IIB wyniosła 4,2 miesiąca (95% CI: 2,2; 9,4) u chorych przyjmujących MOG i 3,9 miesiące (1, 8; 5, 7) u chorych przyjmujących WOR. Wynik hazardu względnego wynoszący 0,94 wskazuje na przewagę grupy badanej nad grupą kontrolną, przy czym nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (95% CI: 0, 46; 1, 92; p=0, 75).

Ponadto w badaniu *MAVORIC* przeprowadzono cztery analizy wrażliwości dla tego punktu końcowego na podstawie oceny badacza, w których uwzględniono następujące podgrupy:

- subpopulacja ze stadium choroby IB/II i zajęciem krwi;
- subpopulacja ze stadium choroby IB/II i bez zajęcia krwi;
- subpopulacja ze stadium choroby III/IV i zajęciem krwi;
- subpopulacja ze stadium choroby III/IV i bez zajęcia krwi.

Wyniki wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść MOG w subpopulacji z zajęciem krwi i chorych w stadium III/IV. Wyniki uzyskane w pozostałych subpopulacjach pozostałe nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Czas przeżycia wolny od progresji choroby wg stadium choroby

Badanie (publikacja)	OBS	MOG		WOR		HR* (95% CI)	IS**
		Mediana (95% CI) [m-ce]	N	Mediana (95% CI) [m-ce]	N		
Przeżycie wolne od progresji choroby stadium choroby IB/II z zajęciem krwi							
MAVORIC (EMA 2019)	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	8,43 (2,07; 9,63)	17*	2,17 (1,40; 4,13)	22*	0,48 (0,20; 1,23)	NIE p=0,1009
Przeżycie wolne od progresji choroby stadium choroby IB/II bez zajęcia krwi							
MAVORIC (EMA 2019)	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	4,67 (2,83; 6,67)	51**	6,63 (2,97; 8,67)	49**	1,12 (0,67; 1,89)	NIE p=0,5414
Przeżycie wolne od progresji choroby stadium choroby III/IV z zajęciem krwi							
MAVORIC (EMA 2019)	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	11,40 (7,63; 17,07)	106***	3,17 (2,83; 4,07)	100***	0,34 (0,23; 0,49)	TAK p<0,0001
Przeżycie wolne od progresji choroby stadium choroby III/IV bez zajęcia krwi							
MAVORIC (EMA 2019)	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	5,07 (0,97; 9,00)	12^	2,87 (1,90; 6,80)	13^	0,53 (0,19; 1,45)	NIE p=0,0985

*wartość HR podana przez autorów publikacji

**wartość p podana przez autorów publikacji na podstawie dwustronnego, stratyfikowanego testu *log rank*).

5.1.2. Odpowiedź na leczenie

Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym był całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. *overall response rate*) oraz całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wg miejsc zajętych chorobą. ORR to odsetek chorych z potwierdzoną całkowitą odpowiedzią lub potwierdzoną częściową odpowiedzią.

5.1.2.1. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR)

W badaniu *MAVORIC* wykazano, że MOG powoduje znamienne statystycznie poprawę ORR i odpowiedzi wg miejsc zajętych chorobą w skórze, krwi oraz węzłach chłonnych.

Oceniana przez badacza częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie była istotnie statystycznie wyższa u chorych przyjmujących MOG (28,0%) niż u chorych przyjmujących WOR (4,8%). Istotnie statystycznie wyższe wyniki na korzyść MOG zostały potwierdzone w niezależnej ocenie. Wyniki te były również istotne klinicznie.

Ponadto autorzy wskazali, że populacji 133 chorych, którzy zmienili leczenie z worinostatu na mogamulizumab, a następnie otrzymywało mogamulizumab, ogólną odpowiedź uzyskało 41 (31,1%) badanych.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie*

Badanie (publikacja)	OBS	MOG		WOR		RR** (95% CI)	IS***
		n (%) [95% CI]	N	n (%) [95% CI]	N		
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (potwierdzona CR+PR)*** – wg oceny badacza (ang. <i>primary analysis, investigator-assessed</i>)							
<i>MAVORIC (Kim 2018)</i>	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	52 (28,0) [21,6; 35,0]	186	9 (4,8) [2,2; 9,0]	186	23,1 (12,8; 33,1)	TAK p<0,0001
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (potwierdzona CR+PR)*** – wg niezależnej oceny (ang. <i>independent review</i>).							
<i>MAVORIC (Kim 2018)</i>	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	43 (23,1) [17,3; 29,8]	186	7 (3,8) [1,5; 7,6]	186	19,4 (9,0; 29,4)	TAK p<0,0001

*odsetek chorych z potwierdzoną całkowitą odpowiedzią lub potwierdzoną częściową odpowiedzią. Całkowity odsetek odpowiedzi oparty jest na wyniku globalnej odpowiedzi złożonej.

**współczynnik ryzyka ang. *risk ratio* podany przez autorów publikacji

***p-wartość podaną przez autorów publikacji obliczono na podstawie testu Cochran-Mantel-Haenszela skorygowanego według rodzaju choroby, stopnia zaawansowania choroby i obszaru objętego chorobą.

W badaniu zamieszczono również wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie z uwzględnieniem podgrup chorych (m.in. z podziałem na chorych MF i SS). Wyniki te są spójne z wynikami uzyskanymi dla wszystkich chorych ogółem i wskazują na przewagę MOG.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Odpowiedź na leczenie z uwzględnieniem podziału na podgrupy chorych MF i SS oraz stadium choroby (IB-IV)*

Badanie (publikacja)	OBS	MOG		WOR		OR** (95% CI)	RD** (95% CI)	NNT**	IS***
		n (%)	N	n (%)	N				
MAVORIC (Kim 2018)	Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wg stopnia zaawansowania choroby								
	Chorzy MF								
	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	22 (21,0)	10 5	7 (7,1)	99	3,48 (1,42; 8,58)	0,14 (0,05; 0,23)	8 (5; 20)	TAK p=0,0042
	Chorzy SS								
	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	30 (37,0)	81	2 (2,3)	87	25,00 (5,73; 109,04)	0,35 (0,24; 0,46)	3 (3; 5)	TAK p<0,0001
	Stadium IB lub IIA								
	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	7 (19,4)	36	5 (10,2)	49	2,12 (0,61; 7,34)	0,09 (-0,06; 0,25)	n/d	NIE
	Stadium IIB								
	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	5 (15,6)	32	1 (4,3)	23	4,07 (0,44; 37,50)	0,11 (-0,04; 0,26)	n/d	NIE
	Stadium III								
data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	5 (22,7)	22	0 (0,0)	16	6,94 (1,06; 45,44)	0,23 (0,04; 0,42)	5 (3; 25)	TAK	
Stadium IV									
data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	35 (36,5)	96	3 (3,1)	98	18,17 (5,35; 61,68)	0,33 (0,23; 0,44)	4 (3; 5)	TAK	

*odsetek chorych z potwierdzoną całkowitą odpowiedzią lub potwierdzoną częściową odpowiedzią. Całkowity odsetek odpowiedzi oparty jest na wyniku globalnej odpowiedzi złożonej.

**wartości obliczone samodzielnie

***wartość p podana przez autorów publikacji

5.1.2.2. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) wg miejsc zajętych chorobą

W badaniu wykazano statystycznie znamiennej poprawę odpowiedzi u chorych stosujących MOG według miejsc zajętych chorobą, tj. we krwi, skórze i węzłach chłonnych w porównaniu z WOR. Wyników odpowiedzi w narządach wewnętrznych nie można było ocenić ze względu na ograniczone dane dotyczące skuteczności u chorych, u których na początku udziału w badaniu stwierdzono obecność narządów wewnętrznych zajętych chorobą. Wyniki te były również istotne klinicznie.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 12.
Odpowiedź na leczenie wg miejsc zajętych chorobą*

Badanie (publikacja)	OBS	MOG		WOR		OR** (95% CI)	RD** (95% CI)	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wg miejsc zajętych chorobą									
MAVORIC (Kim 2018)	Miejsce zajęte chorobą: skóra								
	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	78 (41,9)	186	29 (15,6)	186	3,91 (2,39; 6,39)	0,26 (0,18; 0,35)	4 (3; 6)	TAK
	Miejsce zajęte chorobą: krew								
	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	83 (68,0)	122	23 (18,7)	123	9,25 (5,12; 16,72)	0,49 (0,39; 0,60)	3 (2; 3)	TAK
	Miejsce zajęte chorobą: węzły chłonne								
	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	21 (16,9)	124	5 (4,1)	122	4,77 (1,74; 13,11)	0,13 (0,05; 0,20)	8 (5; 20)	TAK
Miejsce zajęte chorobą: narządy wewnętrzne									
data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	0 (0,0)	3	0 (0,0)	3	n/o	n/o	n/o	n/o	

*odsetek chorych z potwierdzoną całkowitą odpowiedzią lub potwierdzoną częściową odpowiedzią. Całkowity odsetek odpowiedzi oparty jest na wyniku globalnej odpowiedzi złożonej.

**wartości obliczone samodzielnie

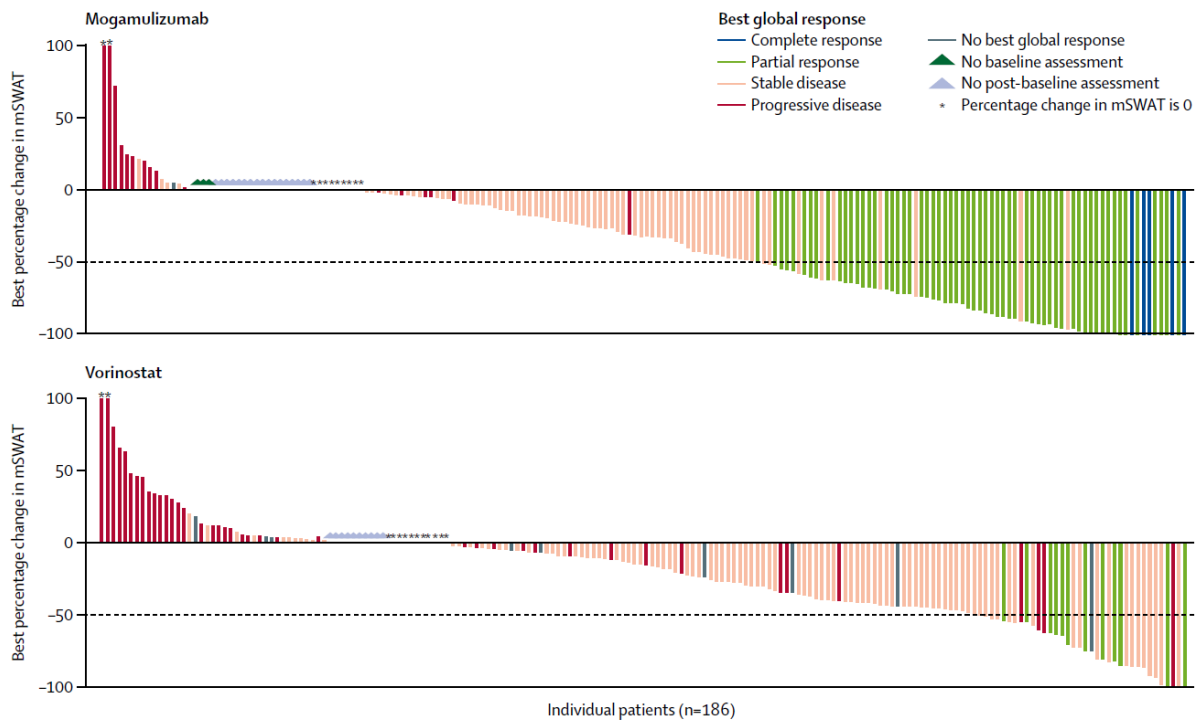
5.1.2.3. Ogólna całkowita odpowiedź na leczenie

Pięciu chorych z grupy otrzymującej mogamulizumab uzyskało ogólną całkowitą odpowiedź, podczas gdy w grupie chorych otrzymujących worinostat nie odnotowano jej u żadnego chorego.

Najlepszą ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało 65 (35%) ze 186 chorych przypisanych do grupy otrzymującej mogamulizumab, a u 81 (44%) chorych wystąpiła poprawa odpowiedzi skórnej o co najmniej 50%. Najlepsze ogólne odpowiedzi u chorych przypisanych do worinostatu odnotowano u 12 (6%) ze 186 chorych, a u 41 (22%) chorych wystąpiła poprawa odpowiedzi skórnej o co najmniej 50%.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 7.
Ogólna całkowita odpowiedź na leczenie



5.1.3. Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Ocena czasu trwania odpowiedzi na leczenie jest zalecana do oceny korzystnego efektu terapii onkologicznej zapewniającej trwałą odpowiedź oraz opóźniającej postęp choroby, w przeciwieństwie do leczenia, które zapewnia krótkotrwałą remisję bez trwałej korzyści. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie ogółem była wyższa w grupie badanej ponad niż w grupie kontrolnej (14,1 m-ca vs 9,1 m-ca).

Dłuższy czas trwania wskazuje na większą skuteczność leczenia. Ponadto należy zaznaczyć, że wyniki te wskazują również na korzyść MOG nie tylko dla czasu trwania leczenia ogółem, ale również w podziale na chorych z MF i SS oraz wg miejsc zajętych chorobą (w tym przypadku wyniki dostępne wyłącznie dla skóry).

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 13.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS	MOG		WOR		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI) [m-ce]	N	Mediana (95% CI) [m-ce]	N		
Czas trwania odpowiedzi na leczenie ogółem							
<i>MAVORIC (Kim 2018)</i>	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	14,1 (8,4; 19,2)	52	9,1 (5,6; n/o)	9	n/o	n/o
Czas trwania odpowiedzi na leczenie wg miejsc zajętych chorobą							
Miejsce zajęte chorobą: krew							
<i>MAVORIC (Kim 2018)</i>	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	25,5 (15,9; n/o)	b/d	n/o	b/d	n/o	n/o
Miejsce zajęte chorobą: skóra							
<i>MAVORIC (Kim 2018)</i>	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	20,6 (11,2; n/o)	b/d	10,7 (4,8; n/o)	b/d	n/o	n/o
Miejsce zajęte chorobą: węzły chłonne							
<i>MAVORIC (Kim 2018)</i>	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	15,5 (15,5; 15,5)	b/d	n/o	b/d	n/o	n/o
Czas trwania odpowiedzi na leczenie wg typu choroby (MF lub SS)							
Ziarniniak grzybiasty							
<i>MAVORIC (Kim 2018)</i>	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	13,1 (4,7; 18,0)	b/d	9,1 (5,6; n/o)	b/d	n/o	n/o
Zespół Sézary'ego							
<i>MAVORIC (Kim 2018)</i>	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	17,3 (9,4; 19,9)	b/d	6,9 (6,9; 6,9)	b/d	n/o	n/o

5.1.4. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie była wyższa w grupie badanej ponad niż w grupie kontrolnej (3,3 m-ca vs 5,1 m-ca). Krótszy czas do uzyskania odpowiedzi wskazuje na większą skuteczność leczenia.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 14.
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS	MOG		WOR		HR (95% CI)	IS
		Mediana (IQR) [m-ce]	N	Mediana (IQR) [m-ce]	N		
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie							
<i>MAVORIC (Kim 2018)</i>	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	3,3 (2,0; 6,4)	52	5,1 (2,9; 8,5)	9	n/o	n/o

Badanie (publikacja)	OBS	MOG		WOR		HR (95% CI)	IS
		Mediana (IQR) [m-ce]	N	Mediana (IQR) [m-ce]	N		
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie wg miejsc zajętych chorobą							
Miejsce zajęte chorobą: krew							
<i>MAVORIC (Kim 2018)</i>	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	1,1 (1,0; 1,2)	b/d	1,9 (1,0; 2,1)	b/d	n/o	n/o
Miejsce zajęte chorobą: skóra							
<i>MAVORIC (Kim 2018)</i>	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	3,0 (1,9; 4,7)	b/d	2,7 (1,1; 5,6)	b/d	b/d	n/o
Miejsce zajęte chorobą: węzły chłonne							
<i>MAVORIC (Kim 2018)</i>	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	3,3 (2,8; 6,8)	b/d	2,9 (1,1; 8,5)	b/d	b/d	n/o

5.1.5. Przeżycie całkowite

W grupie mogamulizumabu nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, podczas gdy w grupie WOR wynosiła ona 43,9 miesiąca. Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Ze względu na konstrukcję badania umożliwiającą jednorazową zmianę terapii (ang. cross-over) po ocenie skuteczności zastosowanej opcji – worinostatu, konieczne było uwzględnienie odpowiedniej korekty danych w celu uniknięcia zaburzeń związanych z wpływem zmiany terapii na przeżycie chorych.

Przeżycie całkowite nie jest jednak optymalnym punktem końcowym w ocenie skuteczności leczenia u chorych z MF/SS, ponieważ oczekiwane przeżycie jest dłuższe niż czas trwania badania, a na przeżycie może dodatkowo wpłynąć leczenie zastosowane po jego zakończeniu. Może on natomiast być przydatny jedynie w przypadku chorych w zaawansowanym stadium choroby, opornych na leczenie i jeśli czas trwania badania jest wystarczająco długi, aby ocenić przewidywane przeżycie chorych [Olsen 2011].

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Przeżycie całkowite

Badanie (publikacja)	OBS	MOG		WOR		HR^^ (95% CI)	IS^^
		Mediana (95% CI) [m-ce]	N	Mediana (95% CI) [m-ce]	N		
Przeżycie całkowite*							
<i>MAVORIC (Kim 2018)</i>	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	n/o	186	43,9 (43,6; n/o)	186	0,93 (0,61; 1,43)	NIE p=0,9439
Dane ocenzurowane**							
<i>MAVORIC (Kim 2018)</i>	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	b/d	b/d	b/d	b/d	0,709 (0,405; 1,242)	NIE
Modelowanie czasu uszkodzeń strukturalnych z zachowaniem rangi (RPSFT)***							
<i>MAVORIC (Kim 2018)</i>	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	b/d	b/d	b/d	b/d	0,739 (0,479; 1,141)	NIE
Metoda cenzurowania odwrotnego prawdopodobieństwa (IPCW)^							
<i>MAVORIC (Kim 2018)</i>	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	b/d	b/d	b/d	b/d	0,508 (0,172; 2,905)	NIE

*analizowane jako randomizowane bez korekty (wartość P, CI wg *log-rank* i modelu Coxa ze współzmiennymi: stadium choroby, typ choroby i region).

**cenzurowane w momencie przejścia chorych do grupy MOG (wartość P, CI wg *log-rank* i modelu Coxa ze zmiennymi towarzyszącymi: stadium choroby, typ choroby i region).

***wartość p i 95% CI wg *log-rank* i modelu Coxa ze zmiennymi towarzyszącymi: stadium choroby i typ choroby.

^przedział ufności 95% obliczono na podstawie modelu ze zmiennymi towarzyszącymi: wyjściowym wynikiem ECOG, wiekiem, płcią, stadium choroby, typem choroby, regionem, zależnym od czasu stanem progresji choroby i liczbą zdarzeń niepożądanych.

^^ wartości podane przez autorów publikacji

5.1.6. Jakość życia

Analizy dotyczące jakości życia (skale: Skindex-29, FACT-G, EQ-5D-3L i ItchyQoL) wykazały, że w czasie 6 miesięcy u chorych leczonych mogamulizumabem wystąpiła większa poprawa wyników w porównaniu do grupy kontrolnej.

Im niższy wynik w skali Skindex-29, EQ-5D-3L oraz ItchyQoL tym lepsza jakość życia oraz tym większa skuteczność leczenia. Z kolei im wyższy wynik w skali FACT-G, tym lepsza jakość życia oraz tym większa skuteczność leczenia. We wszystkich skalach różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie na korzyść MOG. Uzyskane wyniki były również istotne klinicznie.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Jakość życia

Badanie (publikacja)	OBS	MOG		WOR		LSM (SE)*	IS*
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Skala – Skindex-29							
<i>MAVORIC (Kim 2018)</i>	6 mies.	-12,6 (1,69)	162	-6,0 (1,75)	171	-6,7 (1,77)	TAK p=0,0002
Skala – FACT-G							
<i>MAVORIC (Kim 2018)</i>	6 mies.	4,6 (1,24)	167	-2,3 (1,28)	177	6,9 (1,31)	TAK p<0,0001
Skala – EQ-5D-3L							
<i>MAVORIC (Kim 2018)</i>	6 mies.	0,06 (0,015)	169	0,02 (0,015)	174	0,03 (0,015)	TAK p=0,0210
Skala – ItchyQoL							
<i>MAVORIC (Kim 2018)</i>	6 mies.	-0,5 (0,07)	166	-0,4 (0,07)	175	-0,1 (0,07)	TAK p=0,0342

*wartości podane przez autorów publikacji

5.1.7. Czas do rozpoczęcia następnej terapii

W badaniu *MAVORIC* czas do rozpoczęcia następnej terapii dla ramienia mogamulizumabu był znacząco dłuższy w porównaniu z worinostatem (10,6 m-ca vs 3,1 m-ca).

Poniżej zamieszczono również modele krzywych określające czas do rozpoczęcia następnej terapii, które w obrazowy sposób ukazują różnice pomiędzy analizowanymi terapiami, wyraźnie wskazując na korzyść kliniczną z zastosowania mogamulizumabu.

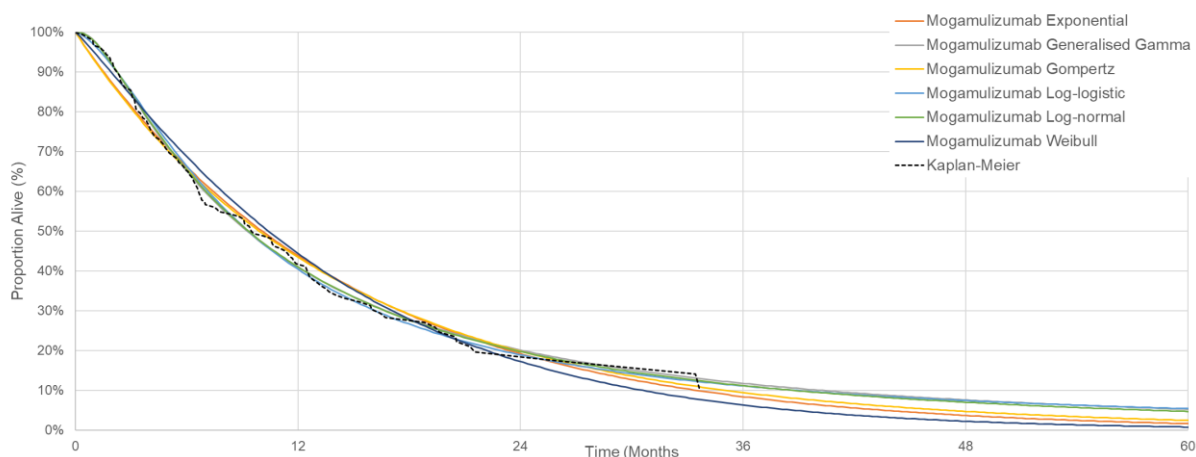
Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 17.
Czas do rozpoczęcia następnej terapii

Badanie (publikacja)	OBS	MOG		WOR		HR* (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI) [m-ce]	N	Mediana (95% CI) [m-ce]	N		
NTFS							
<i>Dane od Wnioskodawcy</i>	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	10,6 (b/d)	186	3,1 (b/d)	186	0,34 (0,26; 0,46)	TAK

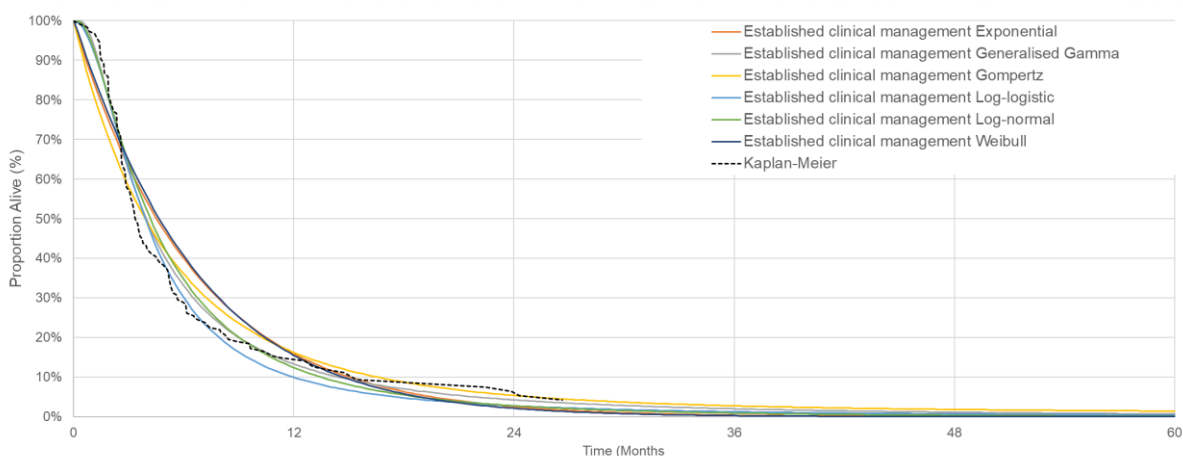
*informacje podane przez autorów publikacji

Rysunek 8.
Dopasowanie krzywych NTFS do danych dla mogamulizumabu



Źródło: Dane od Wnioskodawcy

Rysunek 9.
Dopasowanie krzywych NTFS do danych dla ECM



Źródło: Dane od Wnioskodawcy

5.2. Ocena bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa mogamulizumabu w porównaniu z worinostatem w populacji dorosłych chorych z MF lub SS, którzy przyjęli co najmniej jedno wcześniejsze leczenie systemowe przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania *MAVORIC* (publikacja *Kim 2018*). W badaniu *MAVORIC* wszystkie raportowane zdarzenia niepożądane, w tym ciężkie zdarzenia niepożądane, zaklasyfikowano jako zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE).

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

W publikacji przedstawiono wyniki dla daty odcięcia danych: 31.12.2016 r., a bezpieczeństwo chorych było nadzorowane przez niezależny komitet monitorujący dane. W badaniu, w ocenie bezpieczeństwa nie przeprowadzono analizy statystycznej dla różnicy pomiędzy grupami MOG i WOR, w związku z czym również odstąpiono od takiego wnioskowania. Dokonano jedynie poglądowych obliczeń parametrów OR i RD, jednak nie wnioskowano o istotności statystycznej różnic w częstości występowania poszczególnych zdarzeń pomiędzy grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W badaniu *MAVORIC* zgony związane ze zdarzeniami niepożądanymi wystąpiły łącznie u 12 (3%) z 372 chorych, u mniejszego odsetka chorych z grupy MOG (1,6%) niż z grupy WOR (4,8%), również zgony związane z leczeniem wystąpiły u mniejszego odsetka chorych z grupy MOG (1,1%) niż z grupy WOR (1,6%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u większego odsetka chorych w grupie MOG (37,5%) niż w grupie WOR (24,7%). Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano u ok. 20% chorych z grupy MOG oraz ok. 16% chorych z grupy WOR. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u mniejszego odsetka chorych z grupy MOG (19,0%) niż z grupy WOR (23,1%).

Zdarzenia niepożądane o nasileniu 3.-4. ogółem wystąpiły u podobnego odsetka chorych w obu grupach (ok. 41%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

Tabela 18.
Profil bezpieczeństwa ogółem na podstawie badania MAVORIC

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOG		WOR		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zgony										
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Zgony ogółem ²⁴	3 (1,6)	184	9 (4,8)	186	0,33 (0,09; 1,22)	-0,03 (-0,07; 0,00)	n/d	n/o
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Zgony związane z leczeniem	2 (1,1) ²⁵	184	3 (1,6) ²⁶	184	0,67 (0,11; 4,06)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	n/o
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Zgony niezwiązane z leczeniem	1 (0,5) ²⁷	184	6 (3,2) ²⁸	184	0,16 (0,02; 1,38)	-0,03 (-0,05; 0,00)	n/d	n/o
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	69 (37,5)	184	46 (24,7)	186	1,83 (1,17; 2,86)	0,13 (0,03; 0,22)	n/d	n/o
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	36 (19,6)	184	30 (16,1)	186	1,26 (0,74; 2,16)	0,03 (-0,04; 0,11)	n/d	n/o

²⁴ zgony spowodowane zdarzeniami niepożądanymi (ang. *attributable to adverse events*)

²⁵ sepsa, zapalenie wielomięśniowe

²⁶ zatorowość płucna (u dwóch chorych), odoskrzelowe zapalenie płuc

²⁷ progresja choroby niezwiązana z leczeniem

²⁸ progresja choroby, niedrożność jelit, sepsa lub wstrząs septyczny, zapalenie wsierdza, zapalenie płuc, obniżony poziom świadomości, zaburzenia skórne

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOG		WOR		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia										
<i>MAVORIC</i>	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	35 (19,0) ²⁹	184	43 (23,1) ³⁰	186	0,78 (0,47; 1,29)	-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d	n/o
Zdarzenia niepożądane ogółem										
<i>MAVORIC</i>	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Zdarzenia niepożądane ogółem o stopniu nasilenia 3.-4.	75 (40,8)	184	76 (40,9)	186	1,00 (0,66; 1,51)	-0,001 (-0,10; 0,10)	n/d	n/o

*obliczone samodzielnie

²⁹ Najczęściej wysypka polekowa (13 chorych; 7,1%)

³⁰ Najczęściej zmęczenie (8 chorych; 4,3%)

5.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

W badaniu *MAVORIC* najczęściej obserwowaną grupą ciężkich zdarzeń niepożądanych były zakażenia i zarażenia pasożytnicze, które wystąpiły u większego odsetka chorych w grupie MOG (16,3%) niż WOR (10,8%).

Do najczęściej raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych należały: gorączka: 4,3% w grupie MOG vs 0,5% w grupie WOR oraz ciężkie zapalenie tkanki łącznej: 2,7% w grupie MOG vs 3,2% w grupie WOR.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOG		WOR		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Ogółem	30 (16,3)	184	20 (10,8)	186	1,62 (0,88; 2,97)	0,06 (-0,01; 0,13)	n/d	n/o
		Zapalenie tkanki łącznej	5 (2,7)		6 (3,2)		0,84 (0,25; 2,80)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d	n/o
		Sepsa	3 (1,6)		5 (2,7)		0,60 (0,14; 2,55)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	n/o
		Zapalenie płuc	4 (2,2)		2 (1,1)		2,04 (0,37; 11,30)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	n/o
		Zakażenie skóry	0 (0,0)		3 (1,6)		0,14 (0,01; 1,31)	-0,02 (-0,04; 0,00)	n/d	n/o
		Bakteriemia	2 (1,1)		0 (0,0)		7,51 (0,47; 120,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	n/o
		Zapalenie oskrzeli	2 (1,1)		0 (0,0)		7,51 (0,47; 120,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	n/o
		Zakażenie wirusem <i>Herpes simplex</i>	2 (1,1)		0 (0,0)		7,51 (0,47; 120,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	n/o
		Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1 (0,5)		1 (0,5)		1,01 (0,06; 16,28)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Zapalenie kości i szpiku kostnego	2 (1,1)		0 (0,0)		7,51 (0,47; 120,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	n/o
		Bakteriemia gronkowcowa	1 (0,5)		1 (0,5)		1,01 (0,06; 16,28)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Sepsa gronkowcowa	1 (0,5)		1 (0,5)		1,01 (0,06; 16,28)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOG		WOR		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	0 (0,0)		2 (1,1)		0,14 (0,01; 2,18)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	n/o
		Ropień kończyny	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Bakteryjne zakażenie stawów	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Atypowe zapalenie płuc	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Odoskrzelowe zapalenie płuc	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Zakażenie wirusem cytomegalii	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Zapalenie uchyłków jelita	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Zapalenie wsierdzia	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Zapalenie żołądka i jelit	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Grypa	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Zapalenie opon mózgowych	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Zapalenie przedprzegrodowe	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Pneumocystoza	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Grypowe zapalenie płuc	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOG		WOR		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Legionelloza	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Pneumokokowe zapalenie płuc	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Zakażenie dróg oddechowych	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Ciężka sepsa	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Zator septyczny	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Wstrząs septyczny	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Ropień gronkowcowy	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Zakażenie gronkowcami	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Nadkażenie	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Zakażenie dróg moczowych	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Zakażenie rany	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Ogółem	15 (8,2)	184	8 (4,3)	186	1,97 (0,82; 4,78)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	n/o
		Gorączka	8 (4,3)		1 (0,5)		8,41 (1,04; 67,92)	0,04 (0,01; 0,07)	n/d	n/o

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOG		WOR		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Progresja choroby	4 (2,2)		1 (0,5)		4,11 (0,46; 37,14)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	n/o
		Astenia	0 (0,0)		2 (1,1)		0,14 (0,01; 2,18)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	n/o
		Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego	1 (0,5)		1 (0,5)		1,01 (0,06; 16,28)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Hipotermia	1 (0,5)		1 (0,5)		1,01 (0,06; 16,28)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Ból twarzy	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Zmęczenie	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Obrzęk	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Obrzęk uogólniony	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Ogółem	9 (4,9)	184	6 (3,2)	186	1,54 (0,54; 4,43)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	n/o
		Zatorowość płucna	0 (0,0)		6 (3,2)		0,13 (0,03; 0,67)	-0,03 (-0,06; -0,00)	n/d	n/o
		Niewydolność oddechowa	2 (1,1)		0 (0,0)		7,51 (0,47; 120,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	n/o
		Zespół ostrej niewydolności oddechowej	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Przewlekłe zapalenie oskrzeli	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOG		WOR		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Przewlekła obturacyjna choroba płuc	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Duszność wysiłkowa	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Krwioplucie	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Śródmiąższowa choroba płuc	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Wysięk w jamie opłucnej	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Zapalenie płuc	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
Zaburzenia żołądka i jelit										
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Ogółem	3 (1,6)	184	8 (4,3)	186	0,37 (0,10; 1,41)	-0,03 (-0,06; 0,01)	n/d	n/o
		Zaparcia	1 (0,5)		1 (0,5)		1,01 (0,06; 16,28)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Biegunka	1 (0,5)		1 (0,5)		1,01 (0,06; 16,28)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Ból brzucha	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Ból w górnej części brzucha	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Przetoka odbytu	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Krwotok z przewodu pokarmowego	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOG		WOR		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Zapalenie jelita krętego	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Niedrożność jelit	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Nudności	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Wymioty	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Ogółem	6 (3,3)	184	4 (2,2)	186	1,53 (0,43; 5,53)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	n/o
		Hiperkalcemia	3 (1,6)		0 (0,0)		7,55 (0,78; 73,05)	0,02 (-0,00; 0,04)	n/d	n/o
		Zmniejszenie apetytu	1 (0,5)		1 (0,5)		1,01 (0,06; 16,28)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Odwodnienie	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Dna moczanowa	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Hiperglikemia	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Hipoalbuminemia	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Hipokaliemia	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Kwasica metaboliczna	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOG		WOR		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Ogółem	6 (3,3)	184	2 (1,1)	186	3,10 (0,62; 15,57)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	n/o
		Reakcja związana z infuzją	3 (1,6)		0 (0,0)		7,55 (0,78; 73,05)	0,02 (-0,00; 0,04)	n/d	n/o
		Upadek	2 (1,1)		0 (0,0)		7,51 (0,47; 120,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	n/o
		Skaleczenia	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Złamanie miednicy	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Krwiak podtwardówkowy	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Powikłania dostępu naczyniowego	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Ogółem	6 (3,3)	184	2 (1,1)	186	3,10 (0,62; 15,57)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	n/o
		Ból stawów	2 (1,1)		1 (0,5)		2,03 (0,18; 22,62)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Ból pleców	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Oslabienie mięśni	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Ból mięśni	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Zapalenie mięśni	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOG		WOR		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Zapalenie wielomięśniowe	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Ogółem	5 (2,7)	184	3 (1,6)	186	1,70 (0,40; 7,24)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	n/o
		Gruźlakorak	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Rak podstawnokomórkowy	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Rak jelita grubego	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Czerniak złośliwy	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Nowotworowy wysięk w jamie opłucnej	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Ziarniniak grzybiasty	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Rak jajnika	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Rak kolczystokomórkowy	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
Zaburzenia serca										
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Ogółem	5 (2,7)	184	2 (1,1)	186	2,57 (0,49; 13,42)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	n/o
		Ostry zawał mięśnia sercowego	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Niestabilna dusznica bolesna	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOG		WOR		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Niewydolność serca	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Przerost lewej komory	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Zapalenie mięśnia sercowego	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Częstoskurcz nadkomorowy	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Częstoskurcz komorowy	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Ogółem	4 (2,2)	184	3 (1,6)	186	1,36 (0,30; 6,14)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	n/o
		Złuszczające zapalenie skóry	1 (0,5)		1 (0,5)		1,01 (0,06; 16,28)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Wysypka polekowa	2 (1,1)		0 (0,0)		7,51 (0,47; 120,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	n/o
		Nadwrażliwość na światło	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Świąd	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Zaburzenia skóry	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Ogółem	1 (0,5)	184	5 (2,7)	186	0,20 (0,02; 1,71)	-0,02 (-0,05; 0,00)	n/d	n/o
		Trombocytopenia	0 (0,0)		3 (1,6)		0,14 (0,01; 1,31)	-0,02 (-0,04; 0,00)	n/d	n/o

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOG		WOR		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Niedokrwistość	1 (0,5)		1 (0,5)		1,01 (0,06; 16,28)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Neutropenia	0 (0,0)		2 (1,1)		0,14 (0,01; 2,18)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	n/o
		Gorączka neutropeniczna	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Ogółem	3 (1,6)	184	3 (1,6)	186	1,01 (0,20; 5,08)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	n/o
		Ostra niewydolność nerek	2 (1,1)		1 (0,5)		2,03 (0,18; 22,62)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Krwimocz	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Niewydolność nerek	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Zaburzenia czynności nerek	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Zatrzymanie moczu	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
Zaburzenia naczyniowe										
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Ogółem	4 (2,2)	184	1 (0,5)	186	4,11 (0,46; 37,14)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	n/o
		Zatorowość	2 (1,1)		0 (0,0)		7,51 (0,47; 120,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	n/o
		Zator powietrzny	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Zarostowa choroba tętnic obwodowych	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOG		WOR		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Zapalenie żył	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
Zaburzenia układu nerwowego										
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Ogółem	2 (1,1)	184	2 (1,1)	186	1,01 (0,14; 7,25)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	n/o
		Zmniejszona świadomość	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Zespół Millera Fishera	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Monopareza	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Zaburzenia motoryczne	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Ogółem	2 (1,1)	184	1 (0,5)	186	2,03 (0,18; 22,62)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Zapalenie dróg żółciowych	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Ostre zapalenie wątroby	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Uszkodzenie hepatocytów	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Ogółem	2 (1,1)	184	1 (0,5)	186	2,03 (0,18; 22,62)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej	2 (1,1)		0 (0,0)		7,51 (0,47; 120,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	n/o

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOG		WOR		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	2 (1,1)		0 (0,0)		7,51 (0,47; 120,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	n/o
		Podwyższone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
Zaburzenia w obrębie oka										
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Ogółem	2 (1,1)	184	0 (0,0)	186	7,51 (0,47; 120,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	n/o
		Odwarstwienie siatkówki	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Zakrzep żył siatkówki	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
Zaburzenia układu immunologicznego										
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Ogółem	2 (1,1)	184	0 (0,0)	186	7,51 (0,47; 120,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	n/o
		Alergia na środki kontrastowe	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Nadwrażliwość na lek	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Nadwrażliwość	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
Zaburzenia psychiczne										
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Ogółem	1 (0,5)	184	1 (0,5)	186	1,01 (0,06; 16,28)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Stan splątania	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOG		WOR		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH* (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Depresja	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
Okoliczności społeczne										
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Ogółem	1 (0,5)	184	0 (0,0)	186	7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Hospitalizacje (ang. <i>Social stay hospitalisation</i>)	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
Zabiegi chirurgiczne i medyczne										
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Ogółem	1 (0,5)	184	0 (0,0)	186	7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Wymiana rozrusznika serca	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o

*wartości obliczone samodzielnie

5.2.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

W badaniu *MAVORIC* do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupie MOG o stopniu nasilenia równym 1.-2. należały reakcje związane z infuzją (31,5%), biegunka (22,8%) i zmęczenie (21,7%), natomiast w grupie WOR były to biegunka (57,0%), nudności (40,9%) i zmęczenie (31,7%).

Zdecydowanie częściej w grupie MOG niż WOR obserwowano reakcje związane z infuzją (31,5% vs 0,5% chorych) było to związane ze sposobem podania MOG w infuzji, w grupie WOR lek był podawany doustnie, wysypkę polekową (19,6% vs 0,5% chorych), gorączkę (16,3% vs 5,9% chorych), zakażenie górnych dróg oddechowych (10,3% vs 3,8% chorych), zapalenie mieszków włosowych (7,1% vs 1,6% chorych) oraz wzrost masy ciała (7,1% vs 1,1%). Zdarzenia te były o stopniu nasilenia równym 1.-2. Wśród zdarzeń o nasileniu 3. obserwowano wysypkę polekową (4,3% vs 0,0%).

W grupie MOG rzadziej niż w grupie WOR obserwowano wśród zdarzeń o stopniu nasilenia 1,-2.:

- trombocytopenię (11,4% vs 23,7% chorych) lub trombocytopenia jako pojęcie łączne (13,6% vs 33,9%);
- zmniejszenie apetytu (6,5% vs 23,7% chorych);
- zaburzenia smaku (3,3% vs 28,5%);
- ból brzucha (3,8% vs 11,3%);
- ból w górnej części brzucha (0,5% vs 5,4%);
- biegunkę (22,8% vs 57,0% chorych);
- nudności (14,7% vs 40,9% chorych);
- wymioty (6,0% vs 12,4% chorych);
- łysienie (7,1% vs 19,4% chorych);
- skurcze mięśni (4,9% vs 14,5% chorych);
- niewydolność nerek (0,0% vs 4,8% chorych);
- astenia (5,4% vs 12,4% chorych);
- zmęczenie (21,7% vs 31,7% chorych);
- podwyższone stężenie kreatyniny we krwi (3,3% vs 28,0% chorych) oraz bilirubiny (0,0% vs 4,3% chorych);

-
- zmniejszenie liczby płytek krwi (2,2% vs 10,2%) i spadek masy ciała (5,4% vs 16,7% chorych).

Wśród zdarzeń o nasileniu 3. trombocytopenię (0,0% vs 5,9% chorych), biegunkę (0,5% vs 4,8% chorych) oraz zmęczenie (1,6% vs 5,9% chorych).

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 20.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	MOG		WOR		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH/NNT* (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Ropień kończyny	3.	1 (0,5)	184	0 (0,0)	186	7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Atypowe zapalenie płuc	3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Bakteriemia	3.	2 (1,1)		0 (0,0)		7,51 (0,47; 120,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	n/o
		Zapalenie oskrzeli	1.-2.	4 (2,2)		4 (2,2)		1,01 (0,25; 4,10)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	n/o
			4.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Odoskrzelowe zapalenie płuc	5.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Zapalenie tkanki łącznej	1.-2.	2 (1,1)		6 (3,2)		0,33 (0,07; 1,66)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	n/o
			3.	3 (1,6)		4 (2,2)		0,75 (0,17; 3,42)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	n/o
			4.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Zakażenie wirusem cytomegalii	1.-2.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Zapalenie wsierdzia	5.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Zapalenie mieszków włosowych	1.-2.	13 (7,1)		3 (1,6)		4,64 (1,30; 16,56)	0,05 (0,01; 0,10)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Zapalenie żołądka i jelit	1.-2.	3 (1,6)		3 (1,6)		1,01 (0,20; 5,08)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
Zakażenie wirusem <i>Herpes simplex</i>	1.-2.	2 (1,1)	0 (0,0)	7,51 (0,47; 120,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	n/o				
	3.	2 (1,1)	0 (0,0)	7,51 (0,47; 120,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	n/o				
Zakażenie	3.	1 (0,5)	0 (0,0)	7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o				

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	MOG		WOR		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH/NNT* (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Grypa	1.-2.	5 (2,7)		3 (1,6)		1,70 (0,40; 7,24)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		1 (0,5)		1,01 (0,06; 16,28)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1.-2.	1 (0,5)		2 (1,1)		0,50 (0,05; 5,59)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		1 (0,5)		1,01 (0,06; 16,28)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Zapalenie opon mózgowych	3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Opryszczka jamy ustnej	1.-2.	2 (1,1)		2 (1,1)		1,01 (0,14; 7,25)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Zapalenie kości i szpiku	3.	2 (1,1)		0 (0,0)		7,51 (0,47; 120,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	n/o
		Zapalenie przedprzegrodowe	3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Pneumocystoza	3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Zapalenie płuc	1.-2.	2 (1,1)		0 (0,0)		7,51 (0,47; 120,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	n/o
			3.	3 (1,6)		1 (0,5)		3,07 (0,32; 29,75)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	n/o
			4.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
			5.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Grypowe zapalenie płuc	3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Legionelloza	3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Pneumokokowe zapalenie płuc	5.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Zakażenie dróg oddechowych	3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
			1.-2.	2 (1,1)		0 (0,0)		7,51 (0,47; 120,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	n/o
			3.	6 (3,3)		1 (0,5)		6,24 (0,74; 52,32)	0,03 (0,00; 0,05)	n/d	n/o
4.	1 (0,5)		0 (0,0)	7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o				

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	MOG		WOR		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH/NNT* (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Zapalenie płuc ³¹	5.	1 (0,5)		2 (1,1)		0,50 (0,05; 5,59)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Sepsa	1.-2.	1 (0,5)		1 (0,5)		1,01 (0,06; 16,28)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
			3.	2 (1,1)		0 (0,0)		7,51 (0,47; 120,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	n/o
			4.	0 (0,0)		4 (2,2)		0,13 (0,02; 0,96)	-0,02 (-0,04; 0,00)	n/d	n/o
			5.	1 (0,5)		1 (0,5)		1,01 (0,06; 16,28)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
			Ciężka sepsa	4.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d
		Zator septyczny	3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Wstrząs septyczny	5.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Zakażenie skóry	1.-2.	17 (9,2)		10 (5,4)		1,79 (0,80; 4,02)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		3 (1,6)		0,14 (0,01; 1,31)	-0,02 (-0,04; 0,00)	n/d	n/o
		Ropień gronkowcowy	1.-2.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Bakteriemia gronkowcowa	3.	1 (0,5)		1 (0,5)		1,01 (0,06; 16,28)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Zakażenie gronkowcami	1.-2.	2 (1,1)		2 (1,1)		1,01 (0,14; 7,25)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Posocznica gronkowcowa	3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
			4.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Nadkażenie	1.-2.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o

³¹ Przedstawiono łącznie zdarzenia zgłaszane jako zapalenie płuc, grypowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Legionella pneumophila*, pneumokokowe zapalenie płuc, atypowe zapalenie płuc i odoskrzelowe zapalenie płuc.

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	MOG		WOR		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH/NNT* (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Ropień zęba	1.-2.	1 (0,5)	184	0 (0,0)	186	7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Zakażenie zęba	3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	1.-2.	19 (10,3)		7 (3,8)		2,94 (1,21; 7,18)	0,07 (0,01; 0,12)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		2 (1,1)		0,14 (0,01; 2,18)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	n/o
		Zakażenie rany	1.-2.	2 (1,1)		0 (0,0)		7,51 (0,47; 120,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)									
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Gruzołakorak	3.	1 (0,5)	184	0 (0,0)	186	7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Czerniak złośliwy	4.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Nowotworowy wysięk w jamie opłucnej	4.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Ziarniniak grzybiasty	5.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Rak jajnika	4.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Rak kolczystokomórkowy	1.-2.	6 (3,3)		2 (1,1)		3,10 (0,62; 15,57)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		1 (0,5)		1,01 (0,06; 16,28)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
Zaburzenia krwi i układu chłonnego											
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Niedokrwistość	1.-2.	17 (9,2)	184	17 (9,1)	186	1,01 (0,50; 2,05)	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	n/o
			3.	2 (1,1)		1 (0,5)		2,03 (0,18; 22,62)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
			4.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Eozynofilia	1.-2.	4 (2,2)		0 (0,0)		7,59 (1,06; 54,35)	0,02 (-0,00; 0,05)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	MOG		WOR		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH/NNT* (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Gorączka neutropeniczna	3.	0 (0,0)	184	1 (0,5)	186	0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Leukocytoza	1.-2.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		2 (1,1)		0,14 (0,01; 2,18)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	n/o
		Leukopenia	1.-2.	1 (0,5)		3 (1,6)		0,33 (0,03; 3,23)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01(-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Neutropenia	1.-2.	4 (2,2)		7 (3,8)		0,57 (0,16; 1,98)	-0,02 (-0,05; 0,02)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		2 (1,1)		0,50 (0,05; 5,59)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
			4.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Trombocytopenia (łącznie) ³²	1.-2.	25 (13,6)		63 (33,9)		0,31 (0,18; 0,52)	-0,20 (-0,29; -0,12)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		11 (5,9)		0,13 (0,04; 0,43)	-0,06 (-0,09; -0,02)	n/d	n/o
			4.	0 (0,0)		2 (1,1)		0,14 (0,01; 2,18)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	n/o
		Trombocytopenia	1.-2.	21 (11,4)		44 (23,7)		0,42 (0,24; 0,73)	-0,12 (-0,20; -0,05)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		11 (5,9)		0,13 (0,04; 0,43)	-0,06 (-0,09; -0,02)	n/d	n/o
			4.	0 (0,0)		2 (1,1)		0,14 (0,01; 2,18)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	n/o
		Zaburzenia układu immunologicznego									
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Alergia na środki kontrastowe	1.-2.	3 (1,6)	184	1 (0,5)	186	3,07 (0,32; 29,75)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Nadwrażliwość na lek	1.-2.	2 (1,1)		1 (0,5)		2,03 (0,18; 22,62)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Nadwrażliwość	3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o

³² Przedstawiono łącznie zdarzenia zgłaszane jako trombocytopenia i spadek liczby płytek krwi

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	MOG		WOR		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH/NNI* (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania											
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Zmniejszenie apetytu	1.-2.	12 (6,5)	184	44 (23,7)	186	0,23 (0,11; 0,44)	-0,17 (-0,24; -0,10)	n/d	n/o
			3.	2 (1,1)		2 (1,1)		1,01 (0,14; 7,25)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	n/o
		Odwodnienie	1.-2.	2 (1,1)		7 (3,8)		0,28 (0,06; 1,37)	-0,03 (-0,06; 0,00)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		2 (1,1)		0,50 (0,05; 5,59)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Cukrzyca	1.-2.	1 (0,5)		2 (1,1)		0,50 (0,05; 5,59)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Dna moczanowa	1.-2.	5 (2,7)		1 (0,5)		5,17 (0,60; 44,67)	0,02 (-0,00; 0,05)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Hiperkalcemia	1.-2.	2 (1,1)		1 (0,5)		2,03 (0,18; 22,62)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
			4.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Hiperglikemia	1.-2.	13 (7,1)		12 (6,5)		1,10 (0,49; 2,48)	0,01 (-0,05; 0,06)	n/d	n/o
			3.	2 (1,1)		1 (0,5)		2,03 (0,18; 22,62)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
			4.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Hiperkaliemia	1.-2.	5 (2,7)		7 (3,8)		0,71 (0,22; 2,29)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
			4.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Hiperurykemia	1.-2.	8 (4,3)		3 (1,6)		2,77 (0,72; 10,62)	0,03 (-0,01; -0,06)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Hipoalbuminemia	1.-2.	3 (1,6)		3 (1,6)		1,01 (0,20; 5,08)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
4.	1 (0,5)		0 (0,0)	7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o				

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	MOG		WOR		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH/NNI* (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Hipokaliemia	1.-2.	10 (5,4)		10 (5,4)		1,01 (0,41; 2,49)	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
			4.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Hipofosfatemia	1.-2.	5 (2,7)		3 (1,6)		1,70 (0,40; 7,24)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	n/o
			3.	3 (1,6)		3 (1,6)		1,01 (0,20; 5,08)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	n/o
		Kwasica metaboliczna	3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Zespół rozpadu guza	1.-2.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Cukrzyca typu 2	3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Zaburzenia psychiczne									
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Stan splątania	1.-2.	0 (0,0)	184	1 (0,5)	186	0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Depresja	1.-2.	9 (4,9)		6 (3,2)		1,54 (0,54; 4,43)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	n/o
		Niepokój emocjonalny	3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
Zaburzenia układu nerwowego											
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Zmniejszona świadomość	1.-2.	0 (0,0)	184	1 (0,5)	186	0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
			5.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Zawroty głowy	1.-2.	12 (6,5)		19 (10,2)		0,61 (0,29; 1,30)	-0,04 (-0,09; 0,02)	n/d	n/o
		Zaburzenia smaku	1.-2.	6 (3,3)		53 (28,5)		0,08 (0,04; 0,20)	-0,25 (-0,32; 0,18)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Ból głowy	1.-2.	23 (12,5)		28 (15,1)		0,81 (0,45; 1,46)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Zespół Millera Fishera	1.-2.	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	n/o

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	MOG		WOR		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH/NNT* (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Monopareza	3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Neuropatia objawowa	1.-2.	7 (3,8)		4 (2,2)		1,80 (0,52; 6,25)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Polineuropatia	3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Stan przedomdleniowy	1.-2.	2 (1,1)		0 (0,0)		7,51 (0,47; 120,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Omdlenie	1.-2.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
3.	0 (0,0)		1 (0,5)	0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o				
Zaburzenia w obrębie oka											
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Niedomykalność szpary powiekowej	3.	1 (0,5)	184	0 (0,0)	186	7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Odwarstwienie siatkówki	3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Zakrzep żył siatkówki	3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
Zaburzenia serca											
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Ostry zawał mięśnia sercowego	3.	1 (0,5)	184	0 (0,0)	186	7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Niestabilna dusznica bolesna	3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Częstoskurcz przedsionkowy	1.-2.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Niewydolność serca	3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Choroba wieńcowa	3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
Przerost lewej komory	5.	0 (0,0)	1 (0,5)	0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o				

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	MOG		WOR		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH/NNT* (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Zapalenie mięśnia sercowego	3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Częstoskurcz komorowy	3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
Zaburzenia naczyniowe											
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Zator powietrzny	4.	0 (0,0)	184	1 (0,5)	186	0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Zatorowość	3.	2 (1,1)		0 (0,0)		7,51 (0,47; 120,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	n/o
		Samoistne nadciśnienie tętnicze	3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Nadciśnienie tętnicze	1.-2.	9 (4,9)		13 (7,0)		0,68 (0,29; 1,64)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	n/o
			3.	8 (4,3)		12 (6,5)		0,66 (0,26; 1,65)	-0,02 (-0,07; 0,02)	n/d	n/o
		Zakrzepica żyły szyjnej	1.-2.	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
Choroba tętnic obwodowych	3.	1 (0,5)	0 (0,0)	7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia											
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Zespół ostrej niewydolności oddechowej	3.	1 (0,5)	184	0 (0,0)	186	7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Przewlekłe zapalenie oskrzeli	3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Przewlekła obturacyjna choroba płuc	1.-2.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
			3.	2 (1,1)		0 (0,0)		7,51 (0,47; 120,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	n/o
		Krwioplucie	1.-2.	0 (0,0)		2 (1,1)		0,14 (0,01; 2,18)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Ból jamy ustnej i gardła	1.-2.	9 (4,9)		5 (2,7)		1,86 (0,61; 5,66)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
Zatorowość płucna	3.	0 (0,0)	4 (2,2)	0,13 (0,02; 0,96)	-0,02 (-0,04; 0,00)	n/d	n/o				

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	MOG		WOR		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH/NNT* (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			4.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
			5.	0 (0,0)		2 (1,1)		0,14 (0,01; 2,18)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	n/o
		Niewydolność oddechowa	4.	2 (1,1)		0 (0,0)		7,51 (0,47; 120,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	n/o
Zaburzenia żołądka i jelit											
MAVORIC	data odjęcia danych: 31.12.2016 r.	Ból brzucha	1.-2.	7 (3,8)	184	21 (11,3)	186	0,31 (0,13; 0,75)	-0,07 (-0,13; -0,02)	n/d	n/o
		Ból w górnej części brzucha	1.-2.	1 (0,5)		10 (5,4)		0,10 (0,01; 0,76)	-0,05 (-0,08; -0,01)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Przetoka odbytu	3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Zaparcia	1.-2.	20 (10,9)		32 (17,2)		0,59 (0,32; 1,07)	-0,06 (-0,13; 0,01)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		2 (1,1)		0,50 (0,05; 5,59)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Biegunka	1.-2.	42 (22,8)		106 (57,0)		0,22 (0,14; 0,35)	-0,34 (-0,44; -0,25)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		9 (4,8)		0,11 (0,01; 0,86)	-0,04 (-0,08; -0,01)	n/d	n/o
		Krwotok z przewodu pokarmowego	3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Zapalenie jelita krętego	3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Niedrożność jelit	5.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Owrzodzenie jamy ustnej	1.-2.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Nudności	1.-2.	27 (14,7)		76 (40,9)		0,25 (0,15; 0,41)	-0,26 (-0,35; -0,17)	n/d	n/o
3.	1 (0,5)		3 (1,6)	0,33 (0,03; 3,23)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	n/o				
Wymioty	1.-2.	11 (6,0)	23 (12,4)	0,45 (0,21; 0,95)	-0,06 (-0,12; -0,01)	n/d	n/o				
	3.	0 (0,0)	1 (0,5)	0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych											

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	MOG		WOR		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH/NNI* (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Zapalenie dróg żółciowych	4.	0 (0,0)	184	1 (0,5)	186	0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Zapalenie pęcherzyka żółciowego	1.-2.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Ostre zapalenie wątroby	3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Uszkodzenie hepatocytów	1.-2.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
4.	1 (0,5)		0 (0,0)	7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej											
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Łysienie	1.-2.	13 (7,1)	184	36 (19,4)	186	0,32 (0,16; 0,62)	-0,12 (-0,19; -0,06)	n/d	n/o
		Złuszczające zapalenie skóry	1.-2.	3 (1,6)		2 (1,1)		1,52 (0,25; 9,23)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	n/o
			4.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Wysypka polekowa ³³	1.-2.	36 (19,6)		1 (0,5)		45,00 (6,10; 332,08)	0,19 (0,13; 0,25)	n/d	n/o
			3.	8 (4,3)		0 (0,0)		7,77 (1,92; 31,47)	0,04 (0,01; 0,07)	n/d	n/o
		Ból skóry	1.-2.	5 (2,7)		5 (2,7)		1,01 (0,29; 3,55)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		3 (1,6)		0,33 (0,03; 3,23)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	n/o
		Nadwrażliwość na światło	1.-2.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Świąd uogólniony	3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
Wysypka	1.-2.	6 (3,3)	8 (4,3)	0,75 (0,26; 2,21)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	n/o				
	3.	0 (0,0)	1 (0,5)	0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o				
Wysypka uogólniona	1.-2.	2 (1,1)	0 (0,0)	7,51 (0,47; 120,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	n/o				

³³ Wysypki skórne, które zostały ocenione przez badacza lub sponsora jako możliwie, prawdopodobnie lub zdecydowanie związane z badanym lekiem.

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	MOG		WOR		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH/NNT* (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Choroby skóry	3.	0 (0,0)	184	1 (0,5)	186	0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
			1.-2.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
			5.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Pęknięcia skóry	1.-2.	6 (3,3)		2 (1,1)		3,10 (0,62; 15,57)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Owrzodzenia skóry	1.-2.	4 (2,2)		2 (1,1)		2,04 (0,37; 11,30)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	n/o
3.	1 (0,5)		0 (0,0)	7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Ból stawów	1.-2.	12 (6,5)	184	11 (5,9)	186	1,11 (0,48; 2,58)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Ból pleców	1.-2.	17 (9,2)		8 (4,3)		2,26 (0,95; 5,39)	0,05 (-0,00; 0,10)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		1 (0,5)		1,01 (0,06; 16,28)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Skurcze mięśni	1.-2.	9 (4,9)		27 (14,5)		0,30 (0,14; 0,66)	-0,10 (-0,16; -0,04)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		2 (1,1)		0,14 (0,01; 2,18)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	n/o
		Osłabienie mięśni	1.-2.	7 (3,8)		9 (4,8)		0,78 (0,28; 2,13)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Ból mięśni	1.-2.	11 (6,0)		6 (3,2)		1,91 (0,69; 5,27)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		2 (1,1)		0,14 (0,01; 2,18)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	n/o
		Zapalenie mięśni	1.-2.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Ból kończyn	1.-2.	12 (6,5)		8 (4,3)		1,55 (0,62; 3,89)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
Zapalenie wielomięśniowe	5.	1 (0,5)	0 (0,0)	7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o				

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	MOG		WOR		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH/NNT* (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych											
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Krwimocz	1.-2.	4 (2,2)	184	2 (1,1)	186	2,04 (0,37; 11,30)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Proteinuria	1.-2.	4 (2,2)		1 (0,5)		4,11 (0,46; 37,14)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Niewydolność nerek	1.-2.	0 (0,0)		9 (4,8)		0,13 (0,03; 0,49)	-0,05 (-0,08; -0,02)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Ostra niewydolność nerek	1.-2.	6 (3,3)		7 (3,8)		0,86 (0,28; 2,62)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Zaburzenia czynności nerek	1.-2.	1 (0,5)		4 (2,2)		0,25 (0,03; 2,25)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Zatrzymanie moczu	1.-2.	1 (0,5)		2 (1,1)		0,50 (0,05; 5,59)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
4.	0 (0,0)		1 (0,5)	0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o				
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi											
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Zapalenie gruczołu krokowego	3.	0 (0,0)	184	1 (0,5)	186	0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Wypadanie macicy	3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Astenia	1.-2.	10 (5,4)	184	23 (12,4)	186	0,41 (0,19; 0,88)	-0,07 (-0,13; -0,01)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		4 (2,2)		0,13 (0,02; 0,96)	-0,02 (-0,04; 0,00)	n/d	n/o
		Progresja choroby	1.-2.	2 (1,1)		0 (0,0)		7,51 (0,47; 120,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	MOG		WOR		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH/NNT* (95% CI)	IS				
				n (%)	N	n (%)	N								
			5.	1 (0,5)	184	1 (0,5)	186	1,01 (0,06; 16,28)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o				
		Zmęczenie	1.-2.	40 (21,7)		59 (31,7)		0,60 (0,37; 0,95)	-0,10 (-0,19; -0,01)	n/d	n/o				
			3.	3 (1,6)		11 (5,9)		0,26 (0,07; 0,96)	-0,04 (-0,08; -0,004)	n/d	n/o				
		Pogorszenie ogólnego fizycznego stanu zdrowia	3.	1 (0,5)		1 (0,5)		1,01 (0,06; 16,28)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o				
		Obrzęk uogólniony	1.-2.	1 (0,5)		1 (0,5)		1,01 (0,06; 16,28)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o				
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o				
		Obrzęk	1.-2.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o				
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o				
		Obrzęk obwodowy	1.-2.	27 (14,7)		26 (14,0)		1,06 (0,59; 1,89)	0,01 (-0,06; 0,08)	n/d	n/o				
			3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o				
		Ból	1.-2.	5 (2,7)		1 (0,5)		5,17 (0,60; 44,67)	0,02 (-0,00; 0,05)	n/d	n/o				
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o				
		Gorączka	1.-2.	30 (16,3)		11 (5,9)		3,10 (1,50; 6,39)	0,10 (0,04; 0,17)	n/d	n/o				
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o				
		Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych													
		MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej		1.-2.		10 (5,4)	184	8 (4,3)	186	1,28 (0,49; 3,32)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	n/o
3.	0 (0,0)				1 (0,5)	0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d		n/o					
Podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	1.-2.			6 (3,3)	11 (5,9)	0,54 (0,19; 1,48)	-0,03 (-0,07; 0,02)	n/d		n/o					
	3.			2 (1,1)	1 (0,5)	2,03 (0,18; 22,62)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d		n/o					
Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi	1.-2.			0 (0,0)	8 (4,3)	0,13 (0,03; 0,53)	-0,04 (-0,07; -0,01)	n/d		n/o					
	3.			1 (0,5)	1 (0,5)	1,01 (0,06; 16,28)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d		n/o					
			1.-2.	2 (1,1)		2 (1,1)	1,01 (0,14; 7,25)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	n/o					

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	MOG		WOR		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH/NNT* (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Podwyższona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi	1.-2.	6 (3,3)		52 (28,0)		0,09 (0,04; 0,21)	-0,25 (-0,32; -0,18)	n/d	n/o
		Podwyższone stężenie glukozy we krwi	1.-2.	1 (0,5)		6 (3,2)		0,16 (0,02; 1,38)	-0,03 (-0,05; 0,00)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej we krwi	1.-2.	3 (1,6)		2 (1,1)		1,52 (0,25; 9,23)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Wzrost ciśnienia krwi	3.	0 (0,0)		2 (1,1)		0,14 (0,01; 2,18)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	n/o
		Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	1.-2.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	1.-2.	0 (0,0)		2 (1,1)		0,14 (0,01; 2,18)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Wzrost INR	1.-2.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Zmniejszenie liczby neutrofilii	1.-2.	3 (1,6)		1 (0,5)		3,07 (0,32; 29,75)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Zmniejszona liczba płytek krwi	1.-2.	4 (2,2)		19 (10,2)		0,20 (0,07; 0,59)	-0,08 (-0,13; -0,03)	n/d	n/o
		Zmniejszona całkowita zawartość białka	1.-2.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
			3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Spadek masy ciała	1.-2.	10 (5,4)		31 (16,7)		0,29 (0,14; 0,61)	-0,11 (-0,18; -0,05)	n/d	n/o
			3.	1 (0,5)		2 (1,1)		0,50 (0,05; 5,59)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Wzrost masy ciała	1.-2.	13 (7,1)		2 (1,1)		6,99 (1,56; 31,45)	0,06 (0,02; 0,10)	n/d	n/o

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	MOG		WOR		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH/NNT* (95% CI)	IS		
				n (%)	N	n (%)	N						
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o		
		Zwiększona liczba białych krwinek	1.-2.	1 (0,5)		1 (0,5)		1,01 (0,06; 16,28)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o		
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach													
		Złamanie kostki	3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o		
		Upadek	1.-2.	10 (5,4)		3 (1,6)		3,51 (0,95; 12,95)	0,04 (0,00; 0,08)	n/d	n/o		
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o		
		Reakcje związane z infuzją	1.-2.	58 (31,5)		1 (0,5) ³⁴		85,16 (11,64; 622,80)	0,31 (0,24; 0,38)	n/d	n/o		
			3.	3 (1,6)		0 (0,0)		7,55 (0,78; 73,05)	0,02 (-0,00; 0,04)	n/d	n/o		
	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Skaleczenia	1.-2.	2 (1,1)	184	4 (2,2)	186	0,50 (0,09; 2,76)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	n/o		
			3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o		
		Złamanie miednicy	3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o		
		Krwak podtwardówkowy	3.	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o		
		Powikłania dostępu naczyniowego	3.	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o		
Zabiegi chirurgiczne i medyczne													
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Histerekтомia	3.	0 (0,0)		184		1 (0,5)	186	0,14 (0,00; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o

*wartości obliczone samodzielnie

³⁴ U jednego chorego wystąpiła reakcja na infuzję 1. dnia po zmianie leczenia na mogamulizumab (17 dni po ostatniej dawce worinostatu), która została wskazana jako prawdopodobnie związana z worinostatem i mogamulizumabem

5.2.3.1. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia w grupie chorych po zmianie terapii z worinostatu na mogamulizumab

U chorych, z grupy WOR→MOG profil bezpieczeństwa był zgodny z tym raportowanym dla grupy MOG. Najczęściej obserwowano reakcje związane z infuzją (32,4%), wysypkę polekową (21,3%), biegunkę (13,2%) i ból głowy (11%). Większość zdarzeń niepożądanych miała stopień nasilenia łagodny lub umiarkowany (1.-3.). U 0,7% chorych, którzy zmienili leczenie obserwowano sepsę oraz zatorowość płucną o stopniu nasilenia 5.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 21.
Częstość występowania TEAE u chorych po zmianie terapii z worinostatu na mogamulizumab

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	WOR→MOG	
				n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Zapalenie oskrzeli	1.-2.	6 (4,4)	136
		Zapalenie tkanki łącznej	1.-2.	6 (4,4)	
		Zapalenie mieszków włosowych	1.-2.	13 (9,6)	
		Zapalenie żołądka i jelit	1.-2.	1 (0,7)	
		Grypa	1.-2.	4 (2,9)	
		Opryszczka jamy ustnej	1.-2.	2 (1,5)	
		Zapalenie płuc	1.-2.	1 (0,7)	
			3.	2 (1,5)	
		Sepsa	5.	1 (0,7)	
		Zakażenie skóry	1.-2.	4 (2,9)	
		Zakażenie zęba	1.-2.	2 (1,5)	
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1.-2.	12 (8,8)			
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Rak kolczystokomórkowy	1.-2.	2 (1,5)	136
			3.	1 (0,7)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Niedokrwistość	1.-2.	6 (4,4)	136
			3.	1 (0,7)	
		Eozynofilia	1.-2.	1 (0,7)	
			3.	0 (0,0)	
Leukocytoza	1.-2.	0 (0,0)			
	3.	2 (1,5)			

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	WOR→MOG	
				n (%)	N
		Leukopenia	1.-2.	5 (3,7)	
			3.	1 (0,7)	
		Neutropenia	1.-2.	5 (3,7)	
			3.	2 (1,5)	
		Trombocytopenia	1.-2.	9 (6,6)	
			3.	1 (0,7)	
Zaburzenia układu immunologicznego					
<i>MAVORIC</i>	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Alergia na środki kontrastowe	1.-2.	3 (2,2)	136
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
<i>MAVORIC</i>	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Zmniejszenie apetytu	1.-2.	6 (4,4)	136
		Odwodnienie	1.-2.	2 (1,5)	
		Hiperglikemia	1.-2.	4 (2,9)	
		Hiperkaliemia	1.-2.	2 (1,5)	
			3.	1 (0,7)	
		Hiperurykemia	1.-2.	4 (2,9)	
		Hipoalbuminemia	1.-2.	2 (1,5)	
			3.	1 (0,7)	
		Hipokaliemia	1.-2.	0 (0,0)	
			3.	1 (0,7)	
Hipofosfatemia	1.-2.	0 (0,0)			
	3.	2 (1,5)			
Zaburzenia psychiczne					
<i>MAVORIC</i>	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Depresja	1.-2.	1 (0,7)	136
			4.	1 (0,7)	
Zaburzenia układu nerwowego					
<i>MAVORIC</i>	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Zawroty głowy	1.-2.	8 (5,9)	136
		Zaburzenia smaku	1.-2.	2 (1,5)	
		Ból głowy	1.-2.	15 (11,0)	
		Neuropatia obwodowa	1.-2.	5 (3,7)	
		Omdlenie	1.-2.	1 (0,7)	
3.	1 (0,7)				
Zaburzenia serca					
<i>MAVORIC</i>	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Ostry zawał mięśnia sercowego	3.	1 (0,7)	136

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	WOR→MOG	
				n (%)	N
Zaburzenia naczyniowe					
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Nadciśnienie tętnicze	1.-2.	2 (1,5)	136
			3.	1 (0,7)	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Przewlekła obturacyjna choroba płuc	1.-2.	1 (0,7)	136
		Ból jamy ustnej i gardła	1.-2.	6 (4,4)	
		Zatorowość płucna	5.	1 (0,7)	
Zaburzenia żołądka i jelit					
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Ból brzucha	1.-2.	5 (3,7)	136
		Ból w górnej części brzucha	1.-2.	3 (2,2)	
		Zaparcia	1.-2.	11 (8,1)	
		Biegunka	1.-2.	18 (13,2)	
			3.	1 (0,7)	
		Owrzodzenie jamy ustnej	1.-2.	2 (1,5)	
		Nudności	1.-2.	9 (6,6)	
Wymioty	1.-2.	4 (2,9)			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Ostre zapalenie wątroby	3.	1 (0,7)	136
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Łysienie	1.-2.	9 (6,6)	136
		Złuszczające zapalenie skóry	1.-2.	1 (0,7)	
			3.	1 (0,7)	
		Wysypka polekowa ³⁵	1.-2.	29 (21,3)	
			3.	5 (3,7)	
		Ból skóry	1.-2.	3 (2,2)	
		Nadwrażliwość na światło	1.-2.	1 (0,7)	
		Wysypka	1.-2.	9 (6,6)	
Owrzodzenia skóry	1.-2.	1 (0,7)			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Ból stawów	1.-2.	10 (7,4)	136
		Ból pleców	1.-2.	9 (6,6)	
		Skurcze mięśni	1.-2.	2 (1,5)	

³⁵ Wysypki skórne, które zostały ocenione przez badacza lub sponsora jako możliwie, prawdopodobnie lub zdecydowanie związane z badanym lekiem.

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	WOR→MOG	
				n (%)	N
		Oslabienie mięśni	1.-2.	6 (4,4)	
		Ból mięśni	1.-2.	4 (2,9)	
			3.	1 (0,7)	
		Ból kończyn	1.-2.	9 (6,6)	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Krwiomocz	1.-2.	1 (0,7)	136
		Proteinuria	1.-2.	1 (0,7)	
		Niewydolność nerek	1.-2.	1 (0,7)	
		Ostra niewydolność nerek	1.-2.	2 (1,5)	
		Zatrzymanie moczu	1.-2.	1 (0,7)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Astenia	1.-2.	9 (6,6)	136
			3.	1 (0,7)	
		Zmęczenie	1.-2.	12 (8,8)	
		Pogorszenie ogólnego fizycznego stanu zdrowia	1.-2.	1 (0,7)	
		Obrzęk obwodowe	1.-2.	12 (8,8)	
			3.	1 (0,7)	
		Ból	1.-2.	1 (0,7)	
Gorączka	1.-2.	15 (11,0)			
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					
MAVORIC	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej	1.-2.	8 (5,9)	136
			3.	2 (1,5)	
		Podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	1.-2.	8 (5,9)	
			3.	3 (2,2)	
		Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi	1.-2.	3 (2,2)	
		Podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej we krwi	1.-2.	1 (0,7)	
			3.	1 (0,7)	
		Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	1.-2.	2 (1,5)	
		Wzrost INR	1.-2.	1 (0,7)	
		Zmniejszona liczba neutrofilii	1.-2.	2 (1,5)	
		Zmniejszona liczba płytek krwi	1.-2.	5 (3,7)	
		Zmniejszona całkowita zawartość białka	1.-2.	1 (0,7)	
		Spadek masy ciała	1.-2.	8 (5,9)	
3.	1 (0,7)				
Wzrost masy ciała	1.-2.	5 (3,7)			
Zwiększona liczba białych krwinek	1.-2.	1 (0,7)			

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	WOR→MOG	
				n (%)	N
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach					
<i>MAVORIC</i>	data odcięcia danych: 31.12.2016 r.	Upadek	1.-2.	6 (4,4)	136
		Reakcja związana z infuzją	1.-2.	44 (32,4)	
			3.	6 (4,4)	
		Skaleczenia	1.-2.	1 (0,7)	

5.3. Długookresowa ocena bezpieczeństwa mogamulizumabu

W abstrakcie konferencyjnym *Kim 2022* zawarto końcowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badania *MAVORIC*.

Znacząco niższą częstość zdarzeń w grupie MOG w porównaniu do WOR wykazano dla występowania: biegunki, nudności, bólu brzucha, zmęczenia, astenii, łysienia, zaburzenia smaku, podwyższonego stężenia kreatyniny we krwi, spadku masy ciała, zmniejszonej liczby płytek krwi, zmniejszenia apetytu, skurcze mięśni, trombocytopenia.

Wykazano ponadto, że zdarzenia takie jak gorączka, zakażenie górnych dróg oddechowych, wysypka polekowa oraz reakcje związane z infuzją występowały z wyższą częstością w grupie MOG niż w grupie WOR.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 22.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłaszanych przez ≥10% chorych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Mogamulizumab		Worinostat		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH (95% CI)	IS				
				n (%)	N	n (%)	N								
Zaburzenia żołądka i jelit															
MAVORIC	data odcięcia danych: 03.01.2019 r.	Biegunka	Ogółem	48 (26,1)	184	115 (61,8)	186	0,22 (0,14; 0,34)	-0,36 (-0,45; -0,26)	n/d	n/o				
			Stopień ≥3	1 (0,5)		9 (4,8)		0,11 (0,01; 0,86)	-0,04 (-0,08; -0,01)	n/d	n/o				
		Nudności	Ogółem	30 (16,3)		79 (42,5)		0,26 (0,16; 0,43)	-0,26 (-0,35; -0,17)	n/d	n/o				
			Stopień ≥3	1 (0,5)		3 (1,6)		0,33 (0,03; 3,23)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	n/o				
		Zaparcia	Ogółem	23 (12,5)		34 (18,3)		0,64 (0,36; 1,13)	-0,06 (-0,13; 0,02)	n/d	n/o				
			Stopień ≥3	1 (0,5)		2 (1,1)		0,50 (0,05; 5,59)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o				
		Wymioty	Ogółem	13 (7,1)		24 (12,9)		0,51 (0,25; 1,04)	-0,06 (-0,12; 0,00)	n/d	n/o				
			Stopień ≥3	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,003; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o				
		Ból brzucha	Ogółem	9 (4,9)		22 (11,8)		0,38 (0,17; 0,86)	-0,07 (-0,13; -0,01)	n/d	n/o				
			Stopień ≥3	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	n/o				
		Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania													
		MAVORIC		Zmęczenie		Ogółem		44 (23,9)	184	70 (37,6)	186	0,26 (0,07; 0,96)	-0,14 (-0,23; -0,04)	n/d	n/o

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Mogamulizumab		Worinostat		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	data odcięcia danych: 03.01.2019 r.		Stopień ≥3	3 (1,6)	184	11 (5,9)	186	1,06 (0,60; 1,87)	-0,04 (-0,08; -0,004)	n/d	n/o
			Obrzęk obwodowy	Ogółem		28 (15,2)		27 (14,5)	0,38 (0,17; 0,86)	0,01 (-0,07; 0,08)	n/d
		Stopień ≥3		0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,003; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Gorączka	Ogółem	33 (17,9)		12 (6,5)		3,17 (1,58; 6,35)	0,11 (0,05; 0,18)	n/d	n/o
			Stopień ≥3	1 (0,5)		0 (0,0)		7,47 (0,15; 376,48)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	n/o
		Astenia	Ogółem	10 (5,4)		28 (15,1)		0,32 (0,15; 0,69)	-0,10 (-0,16; -0,04)	n/d	n/o
			Stopień ≥3	0 (0,0)		4 (2,2)		0,13 (0,02; 0,96)	-0,02 (-0,04; 0,002)	n/d	n/o
		Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
MAVORIC	data odcięcia danych: 03.01.2019 r.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Ogółem	21 (11,4)	184	10 (5,4)	186	2,27 (1,04; 4,96)	0,06 (0,004; 0,12)	n/d	n/o
			Stopień ≥3	0 (0,0)		2 (1,1)		0,14 (0,01; 2,18)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	n/o
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej											
MAVORIC	data odcięcia danych: 03.01.2019 r.	Łysienie	Ogółem	14 (7,6)	184	36 (19,4)	186	0,34 (0,18; 0,66)	-0,12 (-0,19; -0,05)	n/d	n/o
			Stopień ≥3	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	n/o
			Ogółem	46 (25,0)		2 (1,1)		30,67 (7,32; 128,51)	0,24 (0,17; 0,30)	n/d	n/o

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Mogamulizumab		Worinostat		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Wysypka polekowa ³⁶	Stopień ≥3	9 (4,9)		0 (0,0)		7,81 (2,08; 29,27)	0,05 (0,02; 0,08)	n/d	n/o
Zaburzenia układu nerwowego											
MAVORIC	data odcięcia danych: 03.01.2019 r.	Zaburzenia smaku	Ogółem	8 (4,3)	184	55 (29,6)	186	0,11 (0,05; 0,24)	-0,25 (-0,32; -0,18)	n/d	n/o
			Stopień ≥3	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,003; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Ból głowy	Ogółem	25 (13,6)		29 (15,6)		0,85 (0,48; 1,52)	-0,02 (-0,09; 0,05)	n/d	n/o
			Stopień ≥3	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,003; 6,89)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	n/o
		Zawroty głowy	Ogółem	12 (6,5)		19 (10,2)		0,61 (0,29; 1,30)	-0,04 (-0,09; 0,02)	n/d	n/o
			Stopień ≥3	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	n/o
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych											
MAVORIC	data odcięcia danych: 03.01.2019 r.	Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi	Ogółem	6 (3,3)	184	52 (28,0)	186	0,09 (0,04; 0,21)	-0,25 (-0,32; -0,18)	n/d	n/o
			Stopień ≥3	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	n/o
		Spadek masy ciała	Ogółem	11 (6,0)		33 (17,7)		0,29 (0,14; 0,60)	-0,12 (-0,18; -0,05)	n/d	n/o
			Stopień ≥3	1 (0,5)		3 (1,6)		0,33 (0,03; 3,23)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	n/o

³⁶ Wysypki skórne, które zostały ocenione przez badacza lub sponsora jako możliwie, prawdopodobnie lub zdecydowanie związane z badanym lekiem.

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Mogamulizumab		Worinostat		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Zmniejszona liczba płytek krwi	Ogółem	4 (2,2)		19 (10,2)		0,20 (0,07; 0,59)	-0,08 (-0,13; -0,03)	n/d	n/o
			Stopień ≥3	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	n/o
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania											
MAVORIC	data odcięcia danych: 03.01.2019 r.	Zmniejszenie apetytu	Ogółem	16 (8,7)	184	46 (24,7)	186	0,29 (0,16; 0,53)	-0,16 (-0,23; -0,09)	n/d	n/o
			Stopień ≥3	2 (1,1)		2 (1,1)		1,01 (0,14; 7,25)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	n/o
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
MAVORIC	data odcięcia danych: 03.01.2019 r.	Skurcze mięśni	Ogółem	10 (5,4)	184	29 (15,6)	186	0,31 (0,15; 0,66)	-0,10 (-0,16; -0,04)	n/d	n/o
			Stopień ≥3	0 (0,0)		2 (1,1)		0,14 (0,01; 2,18)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	n/o
Zaburzenia krwi i układu chłonnego											
MAVORIC	data odcięcia danych: 03.01.2019 r.	Trombocytopenia	Ogółem	22 (12,0)	184	58 (31,2)	186	0,30 (0,17; 0,52)	-0,19 (-0,27; -0,11)	n/d	n/o
			Stopień ≥3	0 (0,0)		13 (7,0)		0,13 (0,04; 0,39)	-0,07 (-0,11; -0,03)	n/d	n/o
		Niedokrwistość	Ogółem	21 (11,4)		20 (10,8)		1,07 (0,56; 2,05)	0,01 (-0,06; 0,07)	n/d	n/o
			Stopień ≥3	2 (1,1)		3 (1,6)		0,67 (0,11; 4,06)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	n/o

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Mogamulizumab		Worinostat		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach											
	data odcięcia danych: 03.01.2019 r.	Reakcje związane z infuzją	Ogółem	61 (33,2)	184	1 (0,5) ³⁷	186	91,75 (12,55; 670,57)	0,33 (0,26; 0,39)	n/d	n/o
			Stopień ≥3	3 (1,6)		0 (0,0)		7,55 (0,78; 73,05)	0,02 (-0,00; 0,04)	n/d	n/o
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia											
MAVORIC	data odcięcia danych: 03.01.2019 r.	Kaszel	Ogółem	20 (10,9)	184	16 (8,6)	186	1,30 (0,65; 2,59)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	n/o
			Stopień ≥3	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	n/o
Zaburzenia naczyniowe											
MAVORIC	data odcięcia danych: 03.01.2019 r.	Nadciśnienie tętnicze	Ogółem	18 (9,8)	184	25 (13,4)	186	0,70 (0,37; 1,33)	-0,04 (-0,10; 0,03)	n/d	n/o
			Stopień ≥3	9 (4,9)		12 (6,5)		0,75 (0,31; 1,81)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	n/o

*wartości obliczone samodzielnie

³⁷ U jednego chorego wystąpiła reakcja na infuzję w dniu 1 przejścia na leczenie mogamulizumabem (17 dni po ostatniej dawce worinostatu), która została wskazana jako prawdopodobnie związana z worinostatem (i mogamulizumabem).

6. Ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa mogamulizumabu na podstawie badania *OMEGA*

6.1. Ocena skuteczności

W badaniu *OMEGA* (Beylot-Barry 2023) skuteczność praktyczna mogamulizumabu została oceniona względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie (całkowita odpowiedź na leczenie (CR) lub częściowa odpowiedź na leczenie (PR);
 - całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR),
- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie;
- odpowiedź na leczenie według miejsc zajętych chorobą;
- czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS);
- przeżycie całkowite (OS).

Okres obserwacji w badaniu *OMEGA* wyniósł od 0,5 do 72,6 mies. Mediana okresu obserwacji wynosiła 4,3 miesiąca.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.1.1. Odpowiedź na leczenie

W badaniu *OMEGA* ORR osiągnięto u wysokiego odsetka chorych w całkowitej populacji (58,7%) oraz w analizowanych subpopulacjach (69,5% u chorych z SS i 46% u chorych z MF). Wysoki odsetek chorych z odpowiedzią ORR na leczenie świadczy o dużej skuteczności leczenia mogamulizumabem.

Całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła u 12,8% chorych w populacji ogólnej, w tym u 16,9% chorych z SS i u 8% chorych z MF. Częściowa odpowiedź na leczeni wystąpiła u dużego odsetka chorych zarówno w populacji ogólnej (45,9%), jak i w analizowanych subpopulacjach (52,5% u chorych z SS i 38% u chorych z MF). U chorych, którzy nie osiągnęli CR lub PR choroba nie uległa progresji, co również świadczy o skuteczności leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli.

Tabela 23.
Odpowiedź na leczenie MOG

Badanie	Punkt końcowy	SS		MF		Łącznie	
		n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR)							
OMEGA	ORR	41 (69,5)	59	23 (46,0)	50	64 (58,7)	109
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)							
OMEGA	CR	10 (16,9)	59	4 (8,0)	50	14 (12,8)	109
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)							
OMEGA	PR	31 (52,5)	59	19 (38,0)	50	50 (45,9)	109
Stabilna choroba							
OMEGA	Brak progresji choroby	16 (27,1)	59	22 (44,0)	50	38 (34,9)	109

6.1.2. Odpowiedź na leczenie według miejsc zajętych chorobą

W badaniu OMEGA analizowano również odpowiedź na leczenie według miejsc zajętych chorobą. Odpowiedź we krwi osiągnięto u wysokiego odsetka chorych z SS (81,8%). Odpowiedź w skórze oraz węzłach chłonnych osiągnięto u dużego odsetka chorych zarówno w całej analizowanej populacji (w skórze 47,7%, w węzłach chłonnych 41,2%), jak i w podgrupie SS (w skórze 66,7%, w węzłach chłonnych 46%) i MF (w skórze 46%, w węzłach chłonnych 26,3%). Duży odsetek odpowiedzi na leczenie MOG w poszczególnych obszarach świadczy o zmniejszeniu zajęcia tych miejsc chorobą, a tym samym o skuteczności leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli.

Tabela 24.
Odpowiedź na leczenie MOG według miejsc zajętych chorobą

Badanie	Punkt końcowy	SS		MF		Łącznie	
		n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Odpowiedź na leczenie MOG we krwi							
OMEGA	Odpowiedź na leczenie MOG we krwi	45 (81,8)	55	b/d	b/d	b/d	b/d
Odpowiedź na leczenie MOG w skórze							
OMEGA	Odpowiedź na leczenie MOG w skórze	38 (66,7)	57	23 (46,0)	50	51 (47,7)	107
Odpowiedź na leczenie MOG w węzłach chłonnych							
OMEGA	Odpowiedź na leczenie MOG w węzłach chłonnych	9 (60,0)	15	5 (26,3)	19	14 (41,2)	34

Badanie	Punkt końcowy	SS		MF		Łącznie	
		n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Odpowiedź na leczenie MOG w narządach wewnętrznych							
<i>OMEGA</i>	Odpowiedź na leczenie MOG w narządach wewnętrznych	2 (25,0)	8	0 (0,0)	7	2 (18,2)	11

6.1.3. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) w obu analizowanych subpopulacjach była taka sama i wynosiła 3,1 miesiąca.

Krótki TTR świadczy o szybkim początku działania stosowanego leku.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli.

Tabela 25.
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie MOG

Badanie	SS		MF	
	Mediana (zakres) [miesiące]	N	Mediana (zakres) [miesiące]	N
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR)				
<i>OMEGA</i>	3,1 (0,1; 25,0)	59	3,1 (0,3; 44,3)	50

6.1.4. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby dobrze obrazuje skuteczność leczenia. Dłuższy PFS wiąże się z dłuższym czasem bez progresji choroby lub zgonu, dlatego też im dłuższy PFS tym skuteczniejsze leczenie.

W badaniu *OMEGA* mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w całkowitej populacji wyniosła 15 mies. Dłuższy czas przeżycia osiągnięto w subpopulacji SS, w której mediana PFS była równa 20,3 mies., natomiast w subpopulacji MF PFS wyniósł 8,8 mies. Różnice pomiędzy tymi dwiema subpopulacjami mogą wynikać m.in. z różnic w ciężkości przebiegu choroby czy też stopnia zaawansowania choroby na początku badania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli.

Tabela 26.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Badanie	Punkt końcowy	SS		MF		Łącznie	
		Mediana (zakres) [miesiące]	N	Mediana (zakres) [miesiące]	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	N
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby							
<i>OMEGA</i>	PFS	20,3 (11,7; b/d)	59	8,8 (4,6; 43,0)	50	15,0 (9,0; 50,8)	122

W badaniu *OMEGA* oszacowano liczbę chorych z przeżyciem wolnym od progresji choroby w czasie 12 mies. Wysoki odsetek chorych osiągnął PFS równy 12 mies., zarówno w całkowitej populacji (56,3%), jak i w subpopulacjach chorych z SS (63,1%) i MF (47,6%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli.

Tabela 27.
Oszacowana liczba chorych z przeżyciem wolnym od progresji choroby w czasie 12 miesięcy

Badanie	OBS	SS		MF		Łącznie	
		n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Liczba chorych z przeżyciem wolnym od progresji choroby równym 12 miesięcy							
<i>OMEGA</i>	12 mies.	37 (63,1)	59	24 (47,6)	50	69 (56,3)	122

6.1.5. Przeżycie całkowite

W trakcie okresu obserwacji w badaniu *OMEGA* mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta zarówno w całej analizowanej populacji, jak i w obu podgrupach. Odsetek chorych z OS w 12 mies. badania wyniósł 95,8%, a w 18 mies. badania 85,3%.

Podobne odsetki chorych z OS zaobserwowano w obu analizowanych podgrupach w 12. i 18. miesiącu obserwacji. Wysoki odsetek chorych z OS zarówno w 12., jak i 18. miesiącu świadczy o dużej skuteczności leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli.

Tabela 28.
Przeżycie całkowite

Badanie	Punkt końcowy	OBS	SS		MF		Łącznie	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Przeżycie całkowite (OS)								

Badanie	Punkt końcowy	OBS	SS		MF		Łącznie	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
OMEGA	OS	12 mies.	57 (96,1)	59	48 (95,4)	50	117 (95,8)	122
OMEGA	OS	18 mies.	49 (83,7)	59	44 (87,5)	50	104 (85,3)	122

6.2. Ocena bezpieczeństwa

W badaniu OMEGA (Beylot-Barry 2023) przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa stosowania mogamulizumabu w leczeniu chorych z SS i MF, którzy przyjęli co najmniej jedno wcześniejsze leczenie systemowe w warunkach rzeczywistych (ang. *real world*). W badaniu OMEGA wszystkie raportowane zdarzenia niepożądane zaklasyfikowano jako zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE).

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania;
- zdarzenia niepożądane.

Do badania włączono chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę MOGA od 19.02.2014 r. do 02.03.2020 r. Mediana okresu obserwacji w badaniu OMEGA wyniosła 4,6 mies.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

6.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W czasie okresu obserwacji w badaniu OMEGA zaraportowano zgon u 1 chorego. W badaniu OMEGA co najmniej jedno zdarzenie niepożądane raportowano u 56,5% chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 18,5% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania się z badania raportowano u 12,1% chorych i występowało średnio 60 dni po przyjęciu pierwszej dawki MOG.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

Tabela 29.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem

Badanie	Okres obserwacji (mediana)	Punkt końcowy	MOG	
			n (%)	N*
Zgony				
OMEGA	4,6 mies.	Zgony ogółem	1 (0,8)^	124
Zdarzenia niepożądane				
OMEGA	4,6 mies.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	23 (18,5)	124
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania się z badania ogółem	15 (12,1)	
		Zdarzenia niepożądane ogółem	70 (56,5)**	

*w tym dwóch chorych, u których rozpoznanie nie zostało jednoznacznie potwierdzone

**łącznie zaobserwowano 203 wszystkich zdarzeń niepożądanych

^zgon spowodowany wystąpieniem TLS

6.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Do najczęściej raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu OMEGA należała wysypka (8,1% chorych), trombocytopenia, reakcje związane z infuzją i bielactwo (po 2,4% chorych).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli.

Tabela 30.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie	Okres obserwacji (mediana)	Punkt końcowy	MOG	
			n (%)	N*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
OMEGA	4,6 mies.	Limfopenia	0 (0,0)	124
OMEGA	4,6 mies.	Trombocytopenia	3 (2,4)	124
Zaburzenia żołądka i jelit				
OMEGA	4,6 mies.	Biegunka	0 (0,0)	124
OMEGA	4,6 mies.	Nudności	0 (0,0)	124
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
OMEGA	4,6 mies.	Astenia	0 (0,0)	124
OMEGA	4,6 mies.	Gorączka	1 (0,8)	124

Badanie	Okres obserwacji (mediana)	Punkt końcowy	MOG	
			n (%)	N*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
OMEGA	4,6 mies.	Reakcje związane z infuzją	3 (2,4)	124
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
OMEGA	4,6 mies.	Bóle mięśni	0 (0,0)	124
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
OMEGA	4,6 mies.	Wysypka	10 (8,1)	124
OMEGA	4,6 mies.	Bielactwo	3 (2,4)	124

*w tym dwóch chorych, u których rozpoznanie nie zostało jednoznacznie potwierdzone

6.2.3. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia należała wysypka, która wystąpiła u 7,3% chorych. Inne zdarzenia niepożądane, przez które chorzy wycofali się z badania to limfopenia i reakcja związana z infuzją (po 0,8% chorych).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli.

Tabela 31.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania się z badania

Badanie	Okres obserwacji (mediana)	Punkt końcowy	MOG	
			n (%)	N*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
OMEGA	4,6 mies.	Limfopenia	0 (0,0)	124
OMEGA	4,6 mies.	Trombocytopenia	1 (0,8)	124
Zaburzenia żołądka i jelit				
OMEGA	4,6 mies.	Biegunka	0 (0,0)	124
OMEGA	4,6 mies.	Nudności	0 (0,0)	124
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
OMEGA	4,6 mies.	Astenia	0 (0,0)	124
OMEGA	4,6 mies.	Gorączka	0 (0,0)	124
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
OMEGA	4,6 mies.	Reakcje związane z infuzją	1 (0,8)	124
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
OMEGA	4,6 mies.	Bóle mięśni	0 (0,0)	124

Badanie	Okres obserwacji (mediana)	Punkt końcowy	MOG	
			n (%)	N*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
OMEGA	4,6 mies.	Wysypka	9 (7,3)	124
OMEGA	4,6 mies.	Bielactwo	0 (0,0)	124

*w tym dwóch chorych, u których rozpoznanie nie zostało jednoznacznie potwierdzone

6.2.4. Zdarzenia niepożądane

Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu OMEGA należały limfocytopenia (u 23,4% chorych), astenia (u 17,7% chorych), wysypka (u 14,5% chorych) i reakcja związana z infuzją (u 12,1% chorych).

Zdarzenia te obserwowano częściej w podgrupie chorych z SS niż z MF (limfopenia: 30,4% vs. 15,1%; astenia: 23,2% vs. 11,3%; wysypka: 18,8% vs. 9,4%; reakcja związana z infuzją 15,9% vs. 7,5%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli.

Tabela 32.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Badanie	Okres obserwacji (mediana)	Punkt końcowy	SS		MF		MOG	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego								
OMEGA	4,6 mies.	Limfocytopenia	21 (30,4)	69	8 (15,1)	53	29 (23,4)	124
OMEGA	4,6 mies.	Trombocytopenia	3 (4,3)	69	1 (1,9)	53	4 (3,2)	124
Zaburzenia żołądka i jelit								
OMEGA	4,6 mies.	Biegunka	3 (4,3)	69	2 (3,8)	53	5 (4,0)	124
OMEGA	4,6 mies.	Nudności	1 (1,9)	69	2 (2,9)	53	4 (3,2)	124
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
OMEGA	4,6 mies.	Astenia	16 (23,2)	69	6 (11,3)	53	22 (17,7)	124
OMEGA	4,6 mies.	Gorączka	2 (2,9)	69	3 (5,7)	53	5 (4,0)	124
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach								
OMEGA	4,6 mies.	Reakcje związane z infuzją	11 (15,9)	69	4 (7,5)	53	15 (12,1)	124
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej								
OMEGA	4,6 mies.	Bóle mięśni	1 (1,4)	69	2 (3,8)	53	3 (2,4)	124

Badanie	Okres obserwacji (mediana)	Punkt końcowy	SS		MF		MOG	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej								
<i>OMEGA</i>	4,6 mies.	Wysypka	13 (18,8)	69	5 (9,4)	53	18 (14,5)	124
<i>OMEGA</i>	4,6 mies.	Bielactwo	3 (4,3)	69	0 (0,0)	53	3 (2,4)	124

*w tym dwóch chorych, u których rozpoznanie nie zostało jednoznacznie potwierdzone

**zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u $\geq 2\%$ chorych

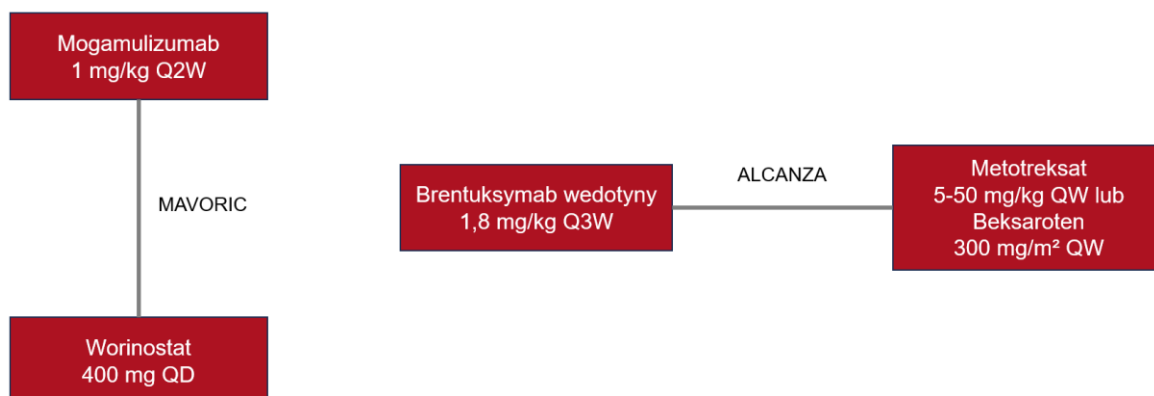
7. Ocena skuteczności mogamulizumabu względem komparatorów na podstawie porównania pośredniego

W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z żadnym z komparatorów w rozpatrywanej populacji docelowej.

Ze względu na brak takich badań, zdecydowano o wykorzystaniu wyników skuteczności uzyskanych z porównań pośrednich, w tym analiz MAIC dostarczonych przez Wnioskodawcę. W dokumencie tym analizowano wyniki dla populacji ITT i populacji chorych z ziarniniakiem grzybiastym (MF) z badań *MAVORIC* oraz *ALCANZA*. W badaniu *ALCANZA* interwencję badaną stanowił brentuksymab wedotyny, z kolei interwencję kontrolną, tzw. wybór lekarza, tj. metotreksat lub beksaroten. Wyniki te wykorzystano do porównania pośredniego mogamulizumabu i brentuksymabu wedotyny.

Uzyskane wyniki umożliwią wykazanie czy porównawcze wyniki skuteczności dla porównania mogamulizumabu z worinostatem pochodzące z badania *MAVORIC* mogą zostać wykorzystane jako przybliżenie przewidywanych wyników dla porównania mogamulizumabu względem beksarotenu i metotreksatu.

Rysunek 10.
Źródła danych dla porównania pośredniego



Celem tej analizy było oszacowanie danych dla trzech kluczowych punktów końcowych – czasu wolnego od progresji choroby (PFS)³⁸, przeżycia całkowitego (OS) oraz całkowitej odpowiedzi (ORR) w skórze.

Poniższa tabela przedstawia możliwości wykonania poszczególnych analiz na podstawie dostępnych danych.

Tabela 33.
Zestawienie porównań możliwych do przeprowadzenia dla poszczególnych punktów końcowych

Komparator	Badanie	OS	PFS	ORR w skórze
Brentuksymab w edotyny	ALCANZA	TAK	TAK*	TAK
Beksaroten/metotreksat		NIE	TAK*	TAK

*założono, że wyniki PFS dla populacji ITT z badania *ALCANZA* są reprezentatywne dla wyników PFS w populacji MF

Założeniem MAIC jest takie dostosowanie do siebie badań w charakterystyce wyjściowej chorych, aby doprowadzić zniwelowania różnic pomiędzy nimi [Phillippo 2018]. Za pomocą metody MAIC przeprowadzono procedurę dopasowania oraz wyznaczono wagi dla chorych z grupy WOR pochodzących z badania *MAVORIC* do chorych z grupy beksaroten/MTX pochodzących z badania *ALCANZA*. Pozwoliło to na porównanie wyników skuteczności w zrównoważonych grupach przy użyciu testów statystycznych, które uwzględniały wyprowadzone wagi (w wynikach nieskorygowanych nie uwzględniano wag). Współczynnik HR oszacowano na podstawie uzyskanych danych za pomocą ważonego modelu proporcjonalnych hazardów Coxa ze współzmienną leczenia.

Do uwzględnienia korelacji wewnątrz grupy zastosowano metodę estymacji samowspornych (ang. *bootstrap*). Oszacowane wagi podlegają niepewności próbkowania, a za pomocą metody bootstrap możliwe jest ilościowe określenie tej niepewności. Korelację określono przy użyciu HR i 95% przedziałów ufności (CI) z modeli Coxa.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach. Dodatkowe informacje dotyczące badania *ALCANZA* zamieszczono w rozdziałach 14.8, 14.9 oraz 14.10.

³⁸ wyniki PFS uzyskane w badaniu *ALCANZA* pochodzą z populacji ITT, założono, że są one reprezentatywne i stanowią dobre przybliżenie dla wyników PFS w populacji MF.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

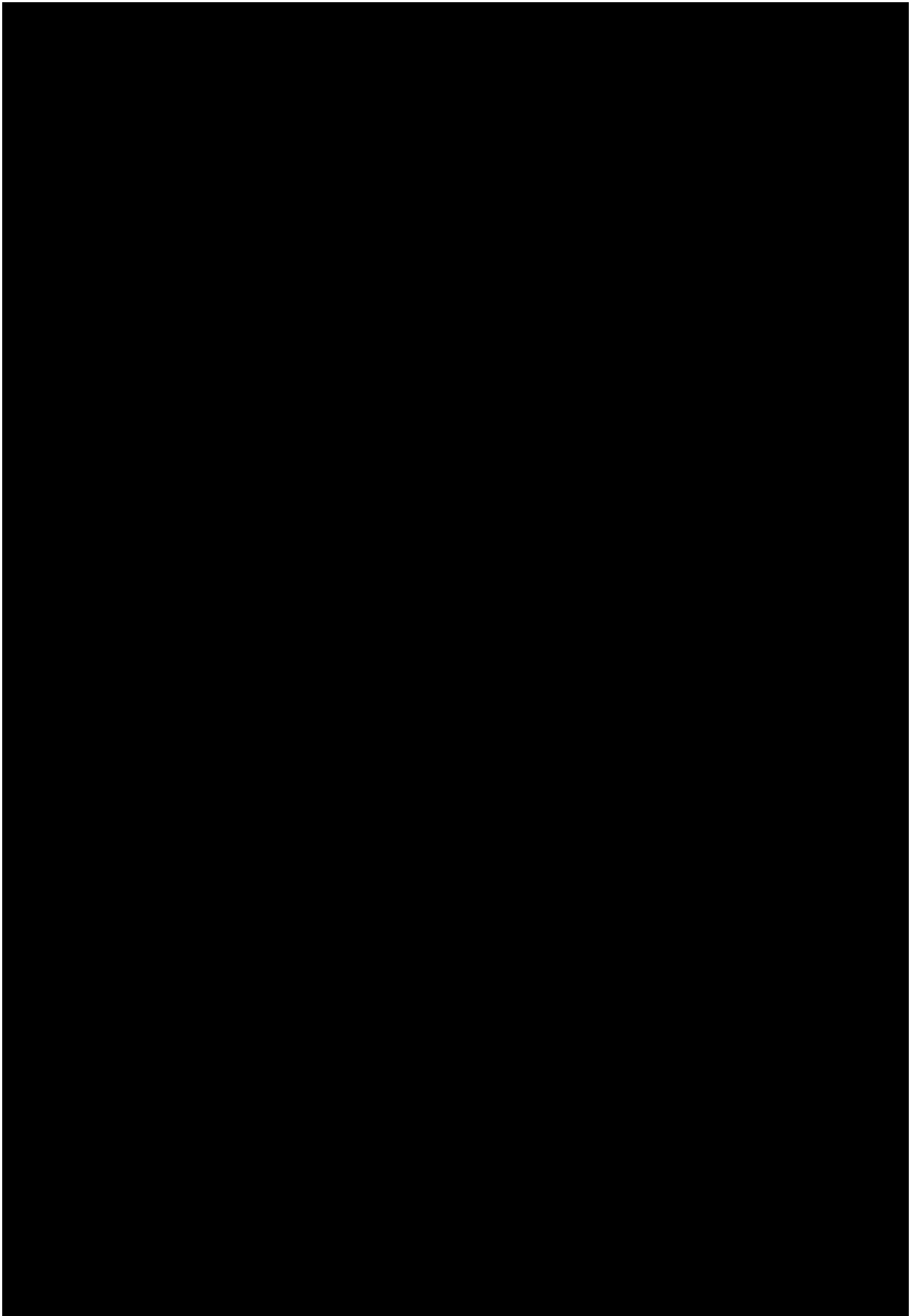
[Redacted text block]

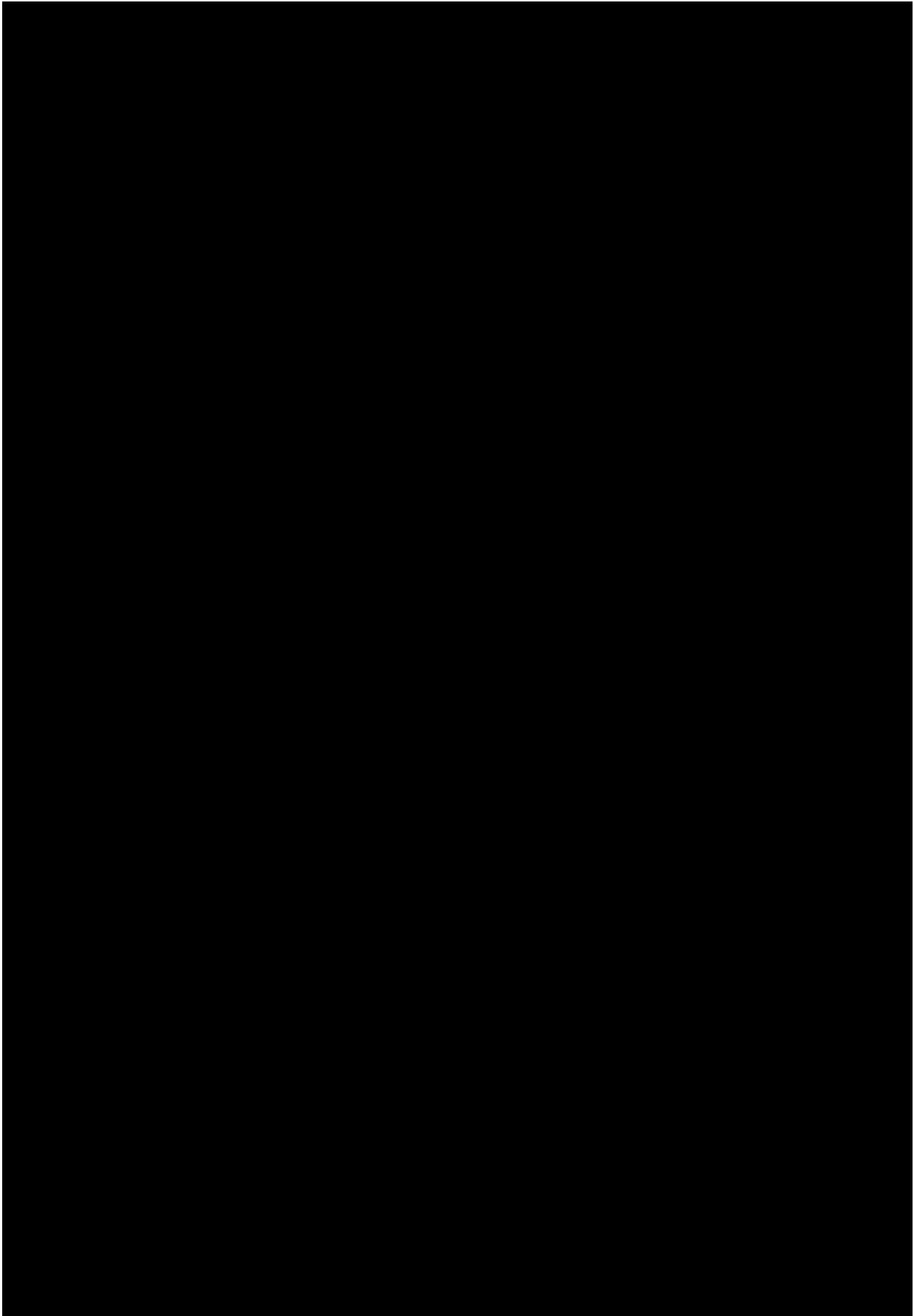
[Redacted text block]

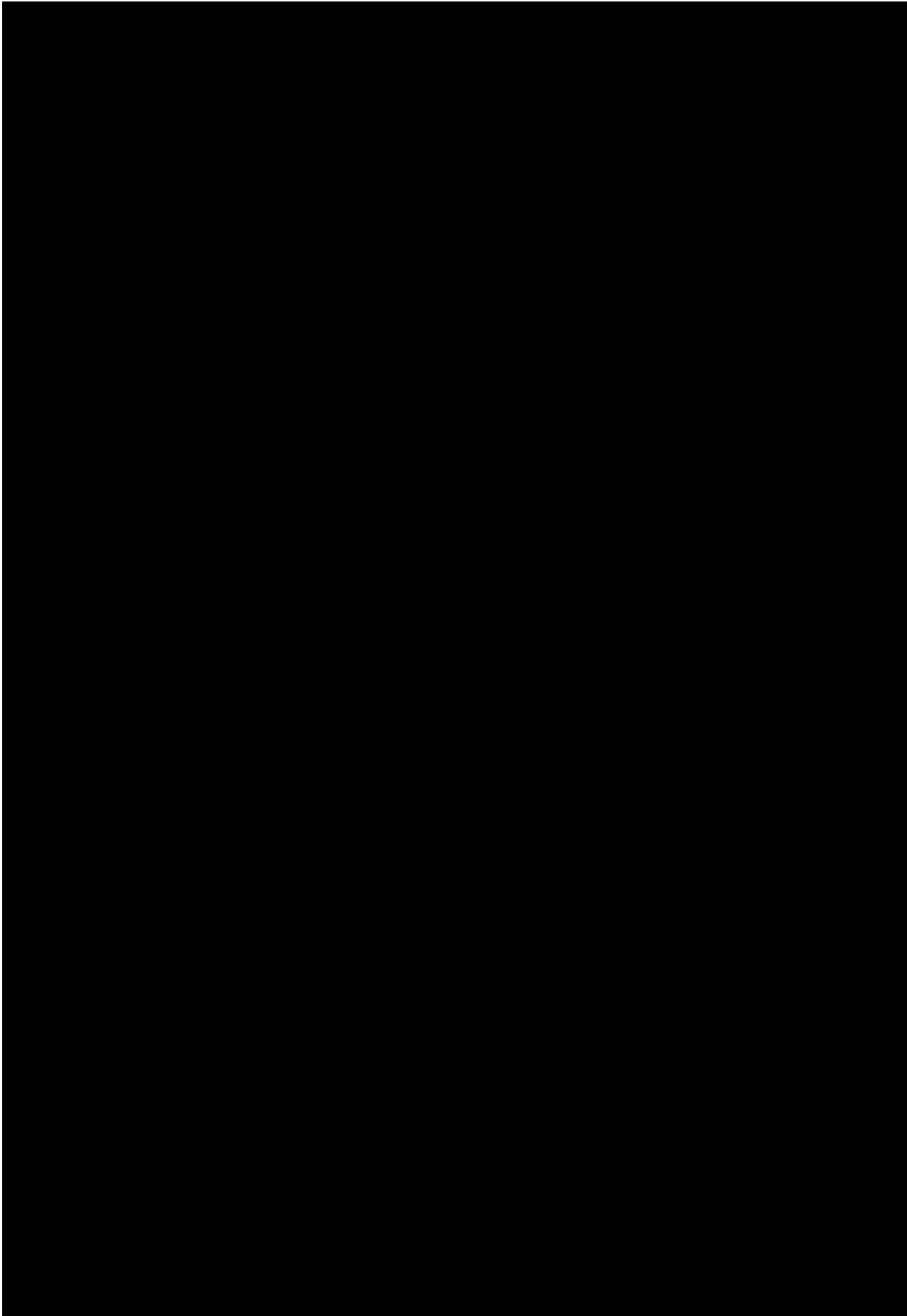
[Redacted text block]

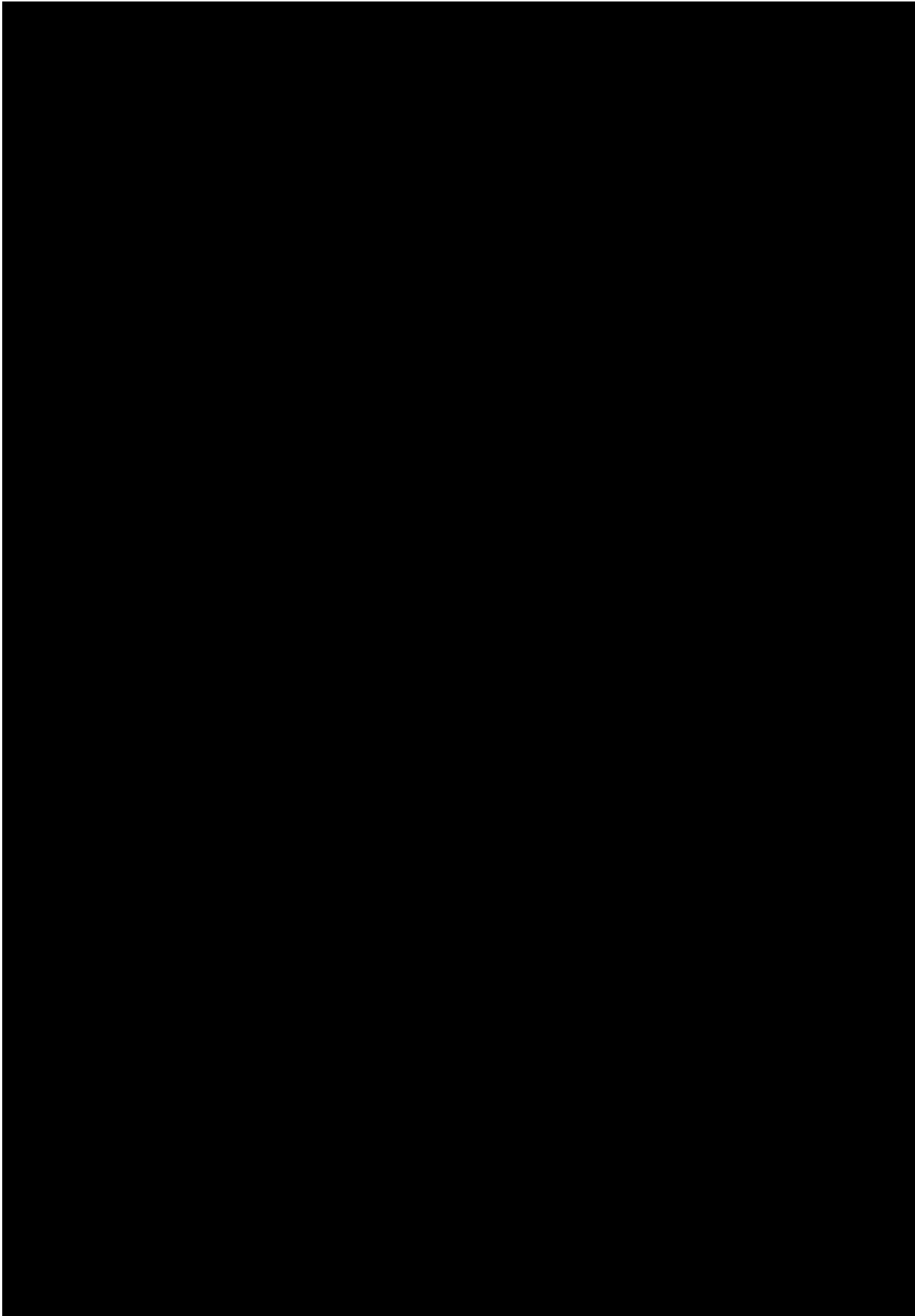
[Redacted text block]

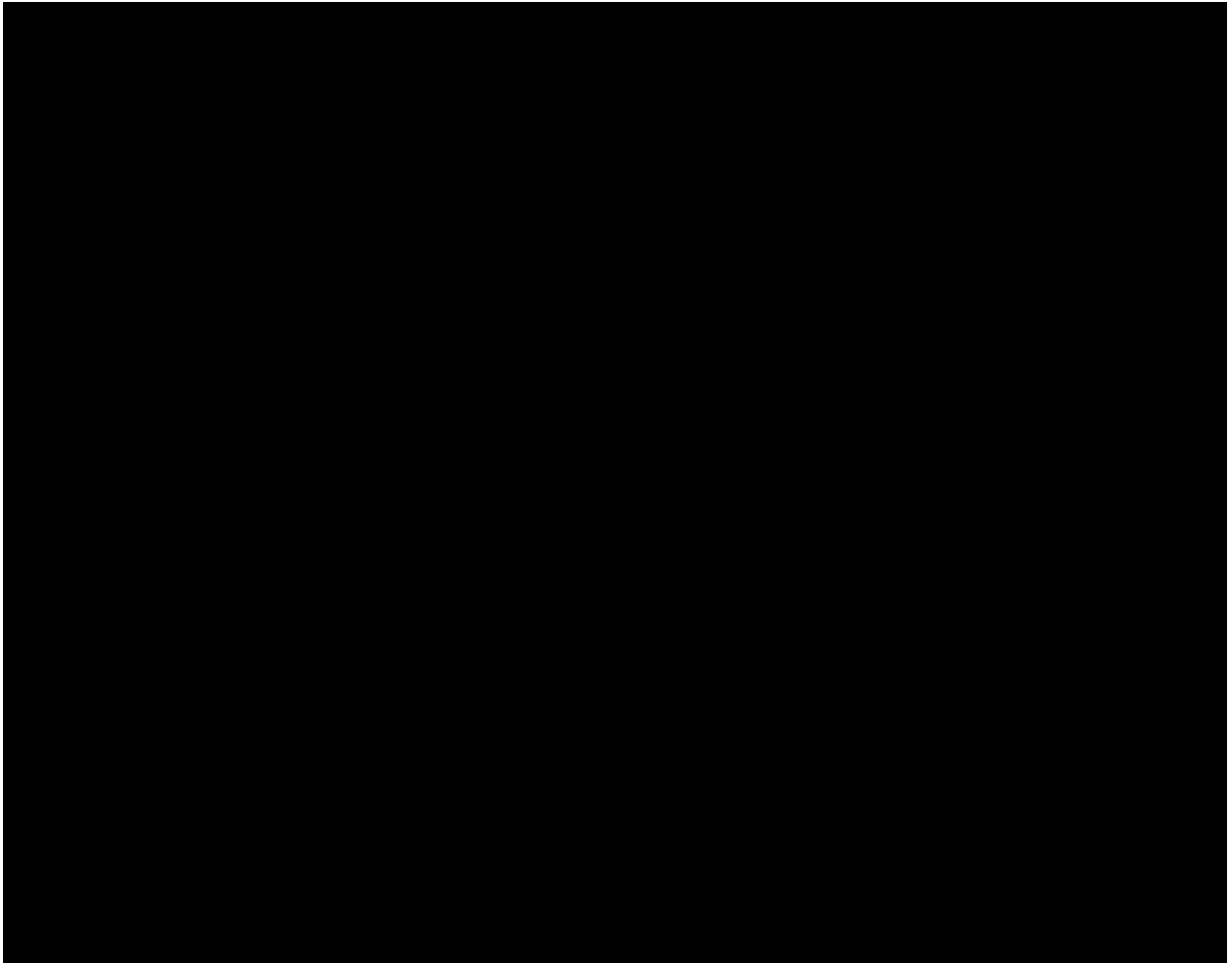
[Large redacted text block]

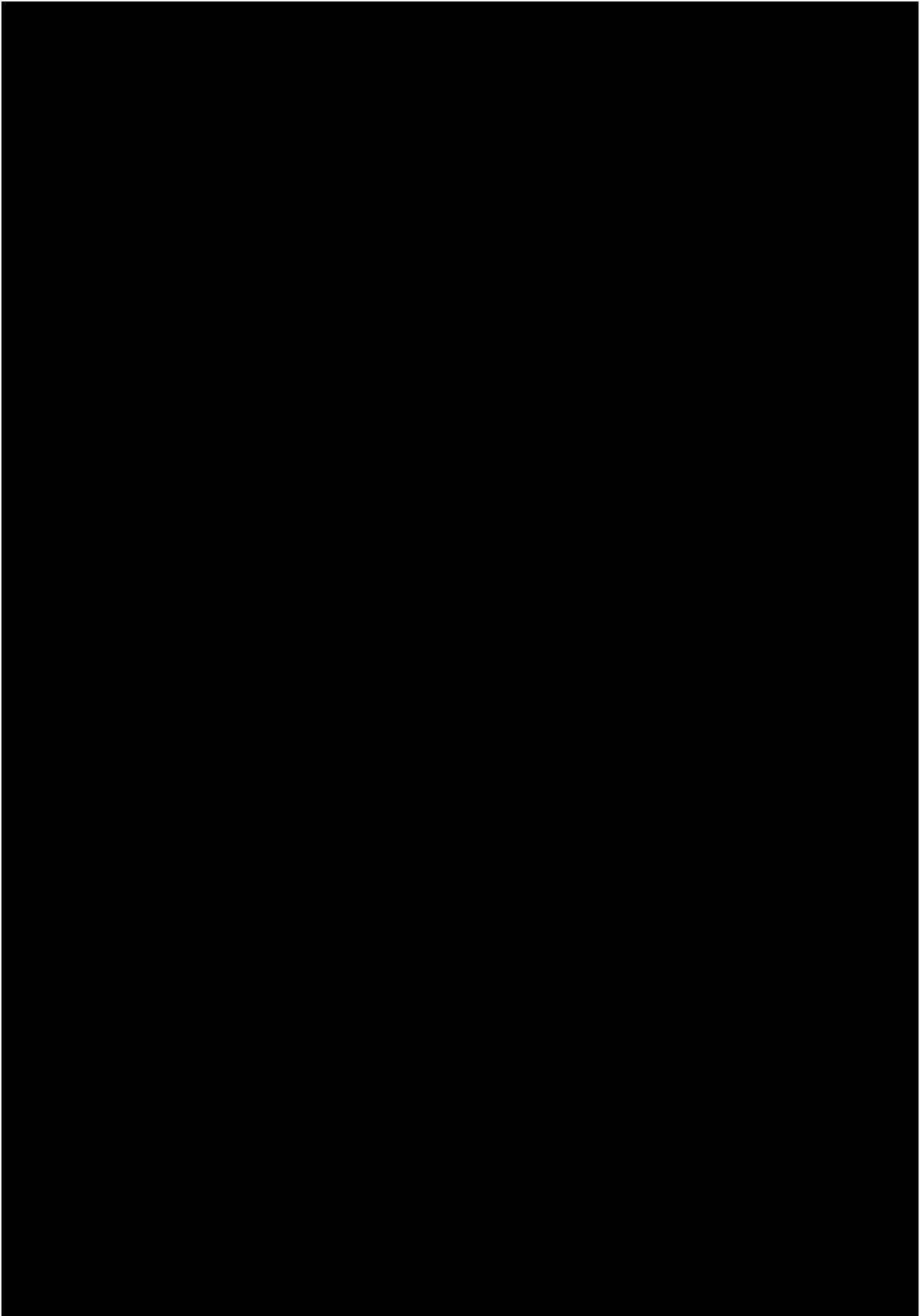


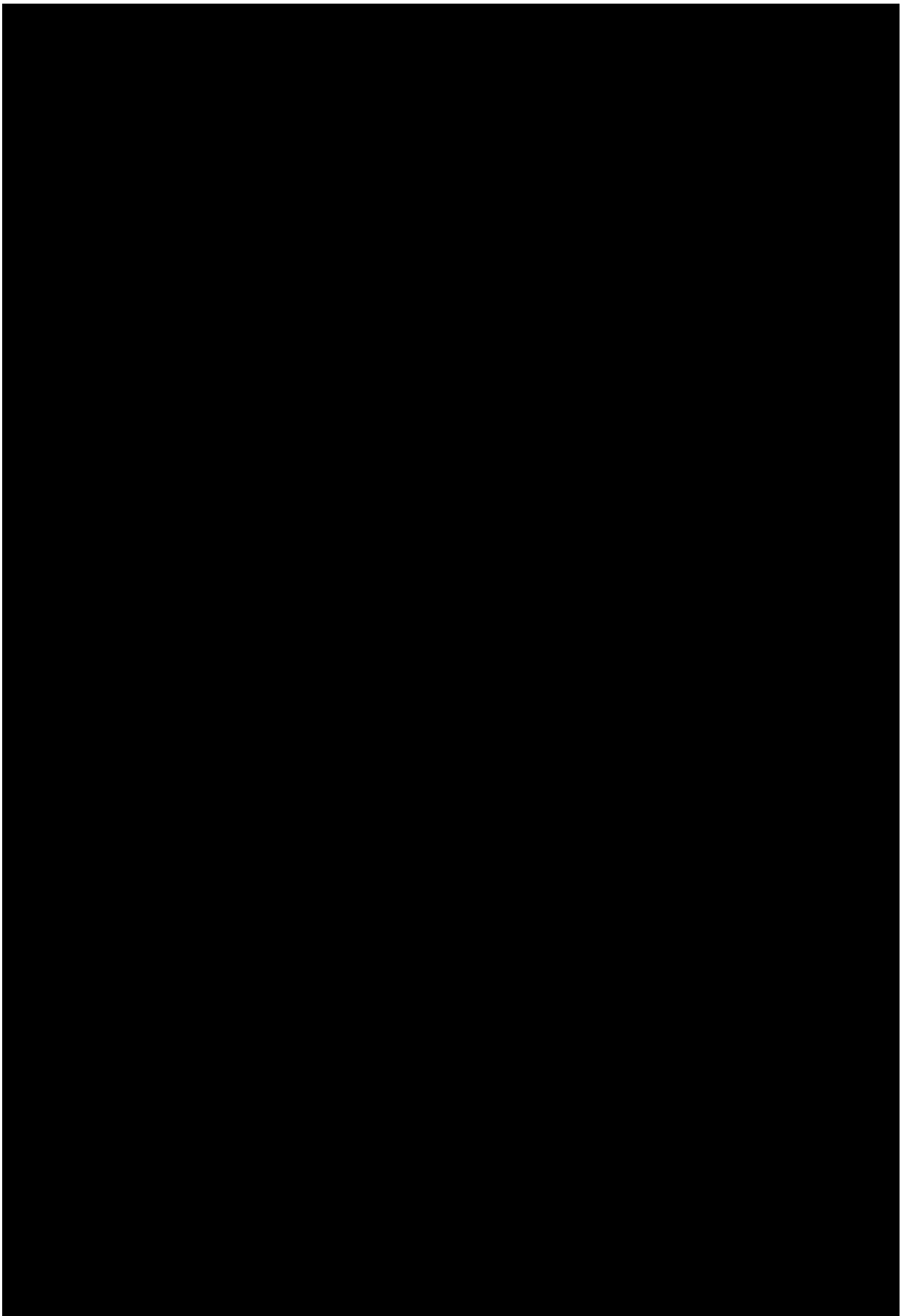


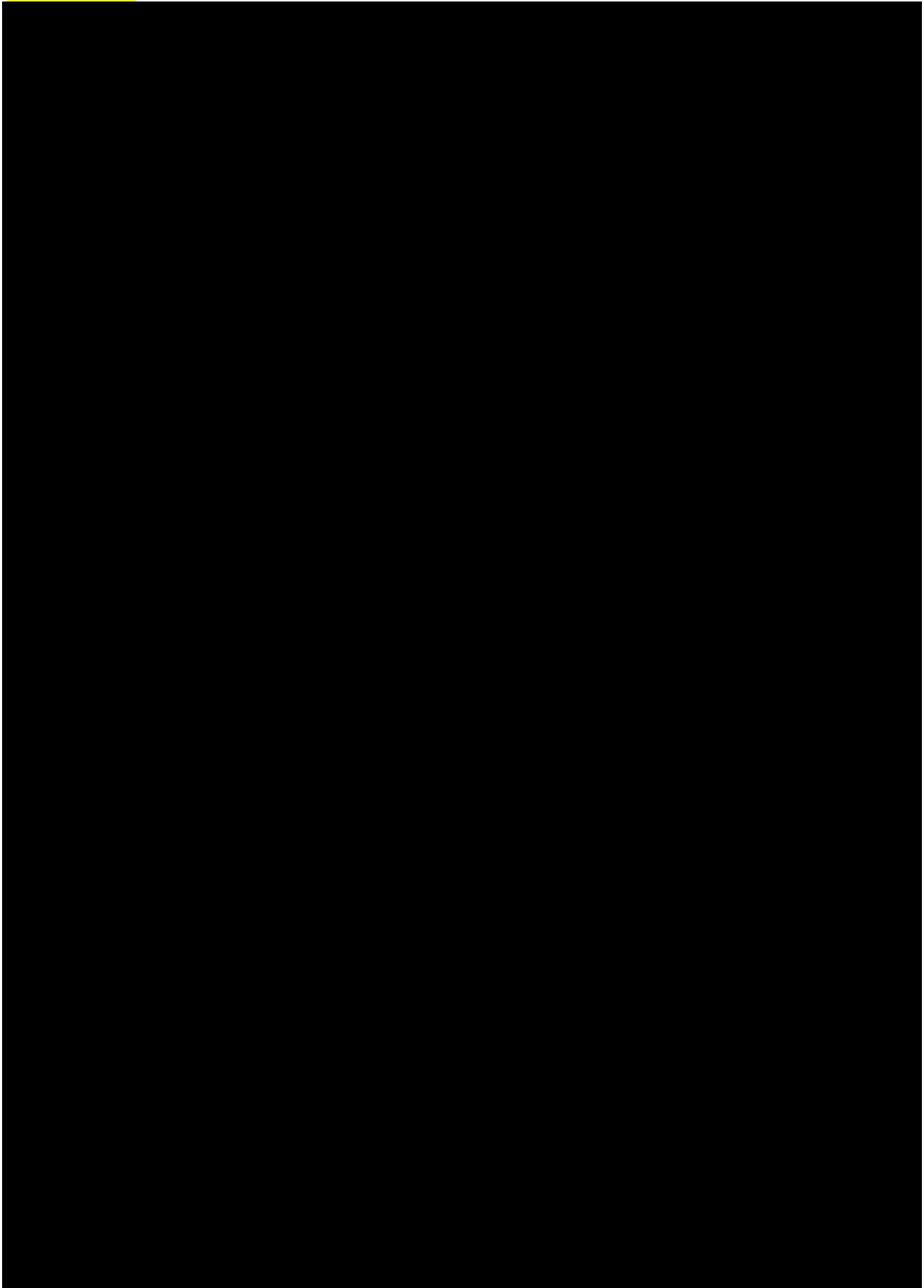


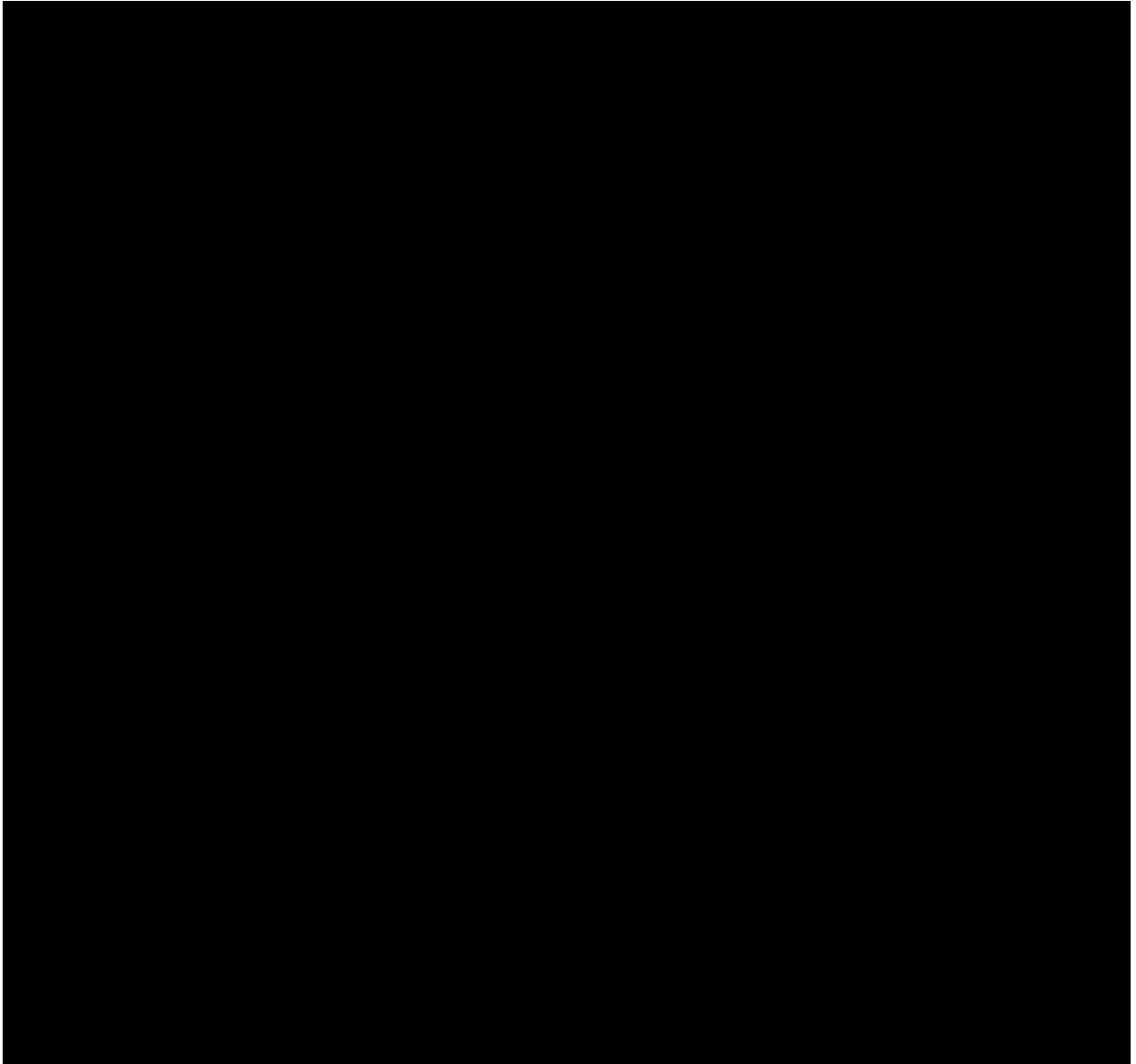












8. Ocena skuteczności brentuksymabu wedotyny na podstawie wyników z badania rzeczywistej praktyki klinicznej

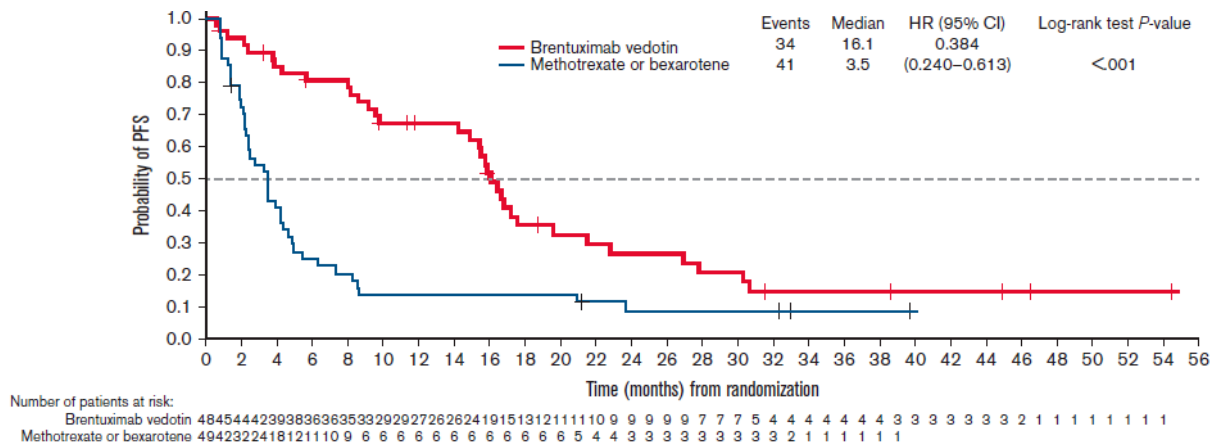
W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla komparatorów, nie wykazano nowych badań niż te przedstawione w materiałach dostarczonych przez Wnioskodawcę. Odnaleziono jednak jedno badanie dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej – *Muniesa 2023*, spełniające kryteria włączenia dla brentuksymabu wedotyny. W badaniu tym brało udział 67 chorych w tym 48 chorych z MF, 7 chorych z SS oraz 12 chorych z ekspresją CD30+ LPD (ang. *lymphoproliferative disorders*). Szczegółowy opis badania przedstawiono w załączniku w rozdziale 14.7.4. Natomiast szczegółowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badania *Muniesa 2023* przedstawiono w załączniku w rozdziale 2.1. Odnalezione badanie zestawiono z badaniem *OMEGA* (badanie RWE dla mogamulizumabu) i poddano ocenie homogeniczności. Badania te różnią się pod względem okresu obserwacji oraz populacji chorych włączonych. Szczegółowa ocena homogeniczności została przedstawiona w załączniku w rozdziale 14.10.

W związku z istotnymi różnicami pomiędzy badaniami *OMEGA* i *Muniesa 2023* zdecydowano o odstąpieniu od zestawiania ich wyników. Przeanalizowano natomiast wyniki dla BW pochodzące z badania *Muniesa 2023* z wynikami pochodzącymi z badania *ALCANZA*. Szczegółowe wyniki z badania *ALCANZA* zamieszczono w załączniku w rozdziale 14.11. W badaniu *ALCANZA* wskazano, że mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby dla chorych MF wynosiła 16,1 miesiąca z kolei w badaniu *Muniesa 2023* mediana PFS wynosiła 9,7 miesiąca. Podobnie w przypadku pozostałych punktów końcowych w badaniu *ALCANZA* ORR wynosił 64,5% i CR 10% z kolei w badaniu *Muniesa 2023* ORR wynosił 62,5% oraz CR 37,5%. Na podstawie tych danych stwierdzono, że wykorzystanie badania *ALCANZA* na potrzeby porównania względem mogamulizumabu jest zasadne i ze względu na fakt, iż wyniki dla BW z badania *Muniesa 2023* są gorsze w porównaniu z tymi z badania *ALCANZA*, podejście to jest również konserwatywne.

Poniżej przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla PFS pochodzące odpowiednio z badań *ALCANZA* oraz *Muniesa 2023*.

Rysunek 23.

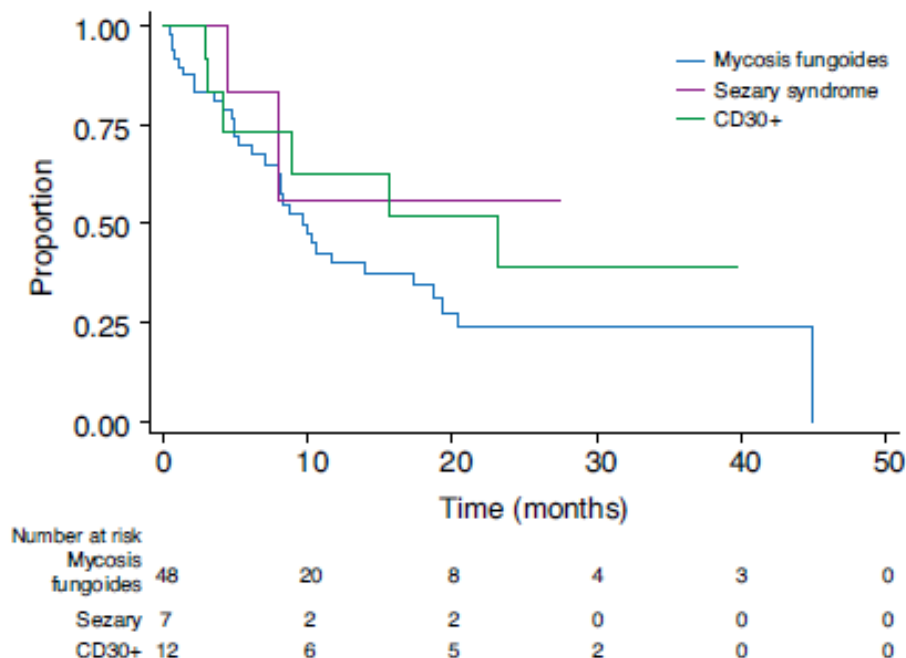
Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS dla wyników brentuksymabu wedotyny i beksarotenu/metotreksatu (populacja MF z badania ALCANZA)



Źródło: Horowitz 2021

Rysunek 24.

Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS dla wyników brentuksymabu wedotyny (populacja MF i SS z badania Muniesa 2023)



Źródło: Muniesa 2023

9. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

9.1. Ocena na podstawie dokumentu EMA EPAR 2019

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka opracowano na podstawie dokumentu EMA EPAR opublikowanego w 2019 roku [EMA EPAR 2019].

W dokumencie tym wskazano, iż stosowanie mogamulizumabu związane jest z uzyskaniem lepszych wyników zarówno pierwszorzędowego punktu końcowego – dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), jak również drugorzędowych punktów końcowych – wyższy odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie (ORR) oraz dłuższy czas trwania odpowiedzi (DOR), w porównaniu z komparatorem (worinostatem) w populacji chorych z MF lub SS z co najmniej jedną terapią systemową w wywiadzie. Wszystkie wyniki były istotne statystycznie. Dodatkowo u chorych leczonych mogamulizumabem uzyskano dłuższy czas do zastosowania następnej terapii (TTNT) w porównaniu z komparatorem. W dokumencie podkreślono, że odsetek ORR wynoszący 28% wraz z medianą DOR równą 14 miesięcy, uzyskany przy użyciu złożonej rygorystycznej globalnej oceny ma znaczenie kliniczne dla chorego w zakresie zmniejszania objawów związanych z chorobą, pogarszających jakość życia. Warto również podkreślić, że w chorobach nawrotowo/remisyjnych u chorych kontynuujących terapię wyniki PFS wraz z ORR i DOR można uznać za istotne klinicznie, dlatego też mogamulizumab jest korzystną opcją terapeutyczną u takich chorych, również ze względu na odmienny mechanizm działania.

Profil bezpieczeństwa mogamulizumabu został scharakteryzowany u wystarczająco dużej liczby chorych. Najczęstszymi zdarzeniami związanymi z bezpieczeństwem były reakcje związane z infuzją, wykwity polekowe i zakażenia. Większość chorych stosujących mogamulizumab doświadczyła co najmniej jednego działania niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia (TEAE), jednak większość z tych zdarzeń wystąpiła w umiarkowanym lub łagodnym stopniu nasilenia. Najcięższe zgłoszone działania niepożądane to niewydolność oddechowa, zapalenie wielomięśniowe i posocznica, natomiast najczęściej zgłaszane ciężkie działania niepożądane to zapalenie płuc, gorączka, reakcja związana z infuzją oraz zapalenie tkanki łącznej. Dodatkowo u chorych leczonych mogamulizumabem obserwowano zmniejszenie liczby limfocytów. Wykazano jednakże, że redukcji uległa subpopulacja limfocytów CD4+ CD26- i CD7-, co jest związane z mechanizmem działania leku.

Ponadto jako potencjalne ryzyko związane z leczeniem mogamulizumabem zidentyfikowano zespół rozpadu guza i ciężkie skórne reakcje niepożądane (w tym zespół Stevensa-Johnsona i martwicę toksyczno-rozplywną naskórka). Odnotowano również potencjalne ryzyko związane ze zwiększonym nasileniem choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych przeprowadzonym po leczeniu mogamulizumabem.

Biorąc pod uwagę wyniki dotyczące skuteczności oraz ogólny profil bezpieczeństwa, **stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka związanego ze stosowaniem analizowanej interwencji w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym (MF) lub zespołem Sézary'ego (SS), którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową.**

10. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Poteligeo®;
- FDA 2022;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

10.1.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

10.1.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego Poteligeo®.

Reakcje dermatologiczne

U chorych otrzymujących mogamulizumab występowała wysypka polekowa (polekowe wykwity skórne), która czasami była ciężka i/lub poważna. Podczas podawania mogamulizumabu chorym z chłoniakami z komórek T innymi niż MF czy SS, zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczne

martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), u mniej niż 1% chorych w badaniach klinicznych, oraz zgłaszano takie reakcje po wprowadzeniu produktu leczniczego Poteligeo® do obrotu; niektóre ze zgłoszonych przypadków prowadziły do zgonu. Chorych należy ściśle monitorować w kierunku objawów sugerujących SJS lub TEN. Jeśli wystąpią takie objawy, podawanie produktu leczniczego Poteligeo® należy przerwać i leczenia nie należy ponownie rozpoczynać do czasu wykluczenia SJS lub TEN i poprawy reakcji skórnej do stopnia 1 lub mniejszego. W przypadku wystąpienia SJS lub TEN, należy wdrożyć odpowiednie leczenie.

Reakcje związane z infuzją

U chorych leczonych mogamulizumabem obserwowano występowanie ostrych reakcji związanych z infuzją. Reakcje te miały najczęściej łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia, jednak odnotowano również kilka przypadków ciężkich reakcji (stopnia 3). Większość reakcji związanych z infuzją występuje w trakcie podawania pierwszej infuzji lub w krótkim czasie po jej podaniu (wszystkie w czasie 24 godzin po podaniu), przy czym częstość występowania takich reakcji zmniejsza się podczas kolejnych infuzji. Chorych należy objąć ścisłą obserwacją w trakcie podawania infuzji oraz po jej zakończeniu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej, podawanie mogamulizumabu należy wstrzymać natychmiast i na stałe oraz wdrożyć odpowiednie leczenie. W przypadku wystąpienia reakcji związanej z infuzją, należy wstrzymać infuzję i wdrożyć odpowiednie leczenie. Podawanie infuzji można rozpocząć ponownie ze zmniejszoną szybkością po ustąpieniu objawów.

Zakażenia

U chorych z MF lub SS leczonych mogamulizumabem istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń i/lub reaktywacji wirusów. Nie badano podawania mogamulizumabu w skojarzeniu z ogólnoustrojowymi produktami leczniczymi o działaniu immunomodulującym lub innymi terapiami stosowanymi w leczeniu MF czy SS, z tego względu nie zaleca się takiego podawania, szczególnie biorąc pod uwagę ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń u chorych leczonych mogamulizumabem. W trakcie leczenia mogamulizumabem można stosować sterydy o działaniu miejscowym lub małe dawki glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym, jednak ryzyko wystąpienia ciężkiego zakażenia i/lub reaktywacji wirusa może być wyższe w przypadku jednoczesnego stosowania mogamulizumabu z ogólnoustrojowymi środkami immunosupresyjnymi. Chorych należy monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia i należy bezzwłocznie zastosować leczenie. Przed rozpoczęciem leczenia mogamulizumabem u chorych należy przeprowadzić

badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B. U chorych z dodatnim wynikiem trwającego/przebitego wirusowego zapalenia wątroby typu B zaleca się przeprowadzenie konsultacji z lekarzem specjalizującym się w leczeniu tej choroby w celu uzyskania porady dotyczącej zastosowania odpowiednich środków zapobiegających reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B.

Powikłania przeszczepu allogenicznego hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT) po leczeniu mogamulizumabem

U chorych z chłoniakami z komórek T innymi niż MF czy SS, u których wykonano HSCT po leczeniu mogamulizumabem zgłaszano występowanie powikłań, w tym ciężkich przypadków choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Zgłaszano większe ryzyko występowania powikłań przeszczepu, gdy mogamulizumab był podawany na krótko (około 50 dni) przed HSCT. Należy prowadzić dokładne kontrole chorych w celu wykrycia wczesnych objawów powikłań związanych z przeszczepem. Nie badano bezpieczeństwa stosowania leczenia mogamulizumabem po autologicznym lub allogenicznym HSCT.

Zespół rozpadu guza

U chorych leczonych mogamulizumabem obserwowano występowanie zespołu rozpadu guza (TLS). TLS występował najczęściej w czasie pierwszego miesiąca leczenia. Ryzyko TLS występuje u chorych z szybko proliferującym guzem i dużą masą guza. U chorych należy dokładnie monitorować stężenie elektrolitów, nawodnienie i czynność nerek za pomocą odpowiednich badań laboratoryjnych i klinicznych, szczególnie w pierwszym miesiącu leczenia, a zasady postępowania powinny być zgodne z najlepszą praktyką medyczną. Leczenie TLS może obejmować intensywne nawodnienie, wyrównanie zaburzeń elektrolitowych, terapię przeciw hiperurykemii i leczenie wspomagające.

Zaburzenia serca

Obserwowano jeden przypadek ostrego zawału mięśnia sercowego u chorego z MF/SS otrzymującego mogamulizumab w badaniu klinicznym. U chorych z innymi chłoniakami z komórek T biorących udział w badaniu klinicznym zgłaszano przypadki kardiomiopatii indukowanej stresem (jeden przypadek) i ostrego zawału mięśnia sercowego (jeden przypadek). Chorzy mieli obciążony wywiad chorobowy, w tym istniały u nich różne czynniki ryzyka. Chorych, u których występują czynniki ryzyka związane z chorobą serca należy monitorować i należy zastosować odpowiednie środki ostrożności.

Inne

Mogamulizumabu nie należy podawać podskórnie ani domięśniowo, poprzez szybkie wstrzyknięcie dożylnie, ani w postaci pojedynczego wstrzyknięcia dożylnego (bolus). Produkt leczniczy Poteligeo® zawiera mniej niż 1 mmol sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Poteligeo® i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania mogamulizumabu u kobiet w okresie ciąży. Mimo iż mogamulizumab przenika przez barierę łożyskową u makaków jawańskich, badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję, oprócz farmakologicznego wpływu na płód. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania mogamulizumabu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy mogamulizumab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo że ludzkie IgG przenikają do mleka ludzkiego w czasie kilku pierwszych dni po porodzie, a wkrótce potem ich ilość zmniejsza się do niskich stężeń. W związku z tym, nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią w trakcie tego krótkiego okresu czasu. Po upływie tego okresu produkt leczniczy Poteligeo® może być stosowany podczas karmienia piersią, jeśli jest to klinicznie uzasadnione.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu mogamulizumabu na płodność u ludzi. Nie przeprowadzono specyficznych badań na zwierzętach oceniających wpływ mogamulizumabu na płodność. Nie obserwowano działań niepożądanych na męskie lub żeńskie narządy rozrodcze w badaniach toksyczności wielokrotnego podania u makaków jawańskich.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Mogamulizumab wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu mogamulizumabu może wystąpić zmęczenie.

10.1.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były zapalenie płuc, gorączka, reakcja związana z infuzją i zapalenie tkanki łącznej. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były reakcja związana z infuzją i wysypka (polekowe wykwity skórne); większość z nich to reakcje inne niż ciężkie stopnia 1 lub 2. Działania niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia obejmowały niewydolność oddechową stopnia 4 (1,1%), a stopnia 5 – zapalenie wielomięśniowe i posocznica (0,5% każda z nich).

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) oraz niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku mogamulizumabu.

Tabela 39.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych mogamulizumabem

	Mogamulizumab	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia*	Bardzo często
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość, neutropenia, leukopenia, małopłytkowość	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zespół rozpadu guza	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia, biegunka, nudności, zapalenie jamy ustnej	Bardzo często
	Wymioty	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Polekowe wykwity skórne (w tym wysypka)	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, obrzęk obwodowy, gorączka	Bardzo często

Mogamulizumab		
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi, zmniejszona liczba limfocytów	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Ostre zapalenie wątroby, zapalenie wątroby	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja związana z infuzją	Bardzo często

*Obejmuje zapalenie mieszków włosowych, zapalenie tkanki łącznej, grzybica błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie płuc, posocznica, zakażenie skóry, zapalenie ucha zewnętrznego, półpasiec, gronkowcowe zapalenie skóry, zakażenie układu moczowego, opryszczka zwykła i zakażenie wirusem cytomegalii.

10.1.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje dermatologiczne

U chorych otrzymujących produkt leczniczy Poteligeo® występowała wysypka polekowa (polekowe wykwity skórne), która czasami była ciężka i/lub poważna. Większość dermatologicznych reakcji związanych z leczeniem to reakcje stopnia 1 lub 2, przy czym wysypka polekowa stopnia ≥ 3 występowała u 4,3% chorych. Nie określono tendencji w okresie czasu do wystąpienia działania niepożądanego w postaci wykwitów i wysypek polekowych; zgłaszano zarówno działania niepożądane występujące w krótkim czasie, jak i długim czasie po podaniu produktu leczniczego Poteligeo®.

Reakcje związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją obserwowano u 33% chorych leczonych produktem leczniczym Poteligeo®. Większość reakcji związanych z infuzją i podanym leczeniem to reakcje stopnia 1 lub 2, które wystąpiły w trakcie lub w krótkim czasie po pierwszej infuzji. Ciężkie reakcje (stopnia 3) wystąpiły u 4% chorych. Częstość występowania reakcji związanych z infuzją była największa po podaniu pierwszej infuzji (28,8% chorych) i zmniejszyła się do $\leq 3,8\%$ po dwóch infuzjach lub po większej liczbie infuzji. Infuzje były przerywane u około 6% chorych, z czego większość przerwanych infuzji (około 90%) wystąpiła podczas pierwszego cyklu leczenia mogamulizumabem. Mniej niż 1% chorych leczonych w badaniu 0761-010 zaprzestało leczenia z powodu reakcji związanych z infuzją.

Ciężkie zakażenia

U chorych z MF lub SS istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń z powodu zaburzeń ciągłości skóry wywołanych chorobą skórą oraz immunosupresyjnym wpływem choroby nie dotyczącej skóry, a leczenie mogamulizumabem może zwiększać takie ryzyko. Ciężkie zakażenia, w tym posocznica, zapalenie płuc i zakażenia skóry, występowały u 14,3% chorych otrzymujących mogamulizumab. Występowały znaczne różnice w długości okresu czasu do wystąpienia działania niepożądanego po podaniu pierwszej dawki. U większości chorych zakażenia ustąpiły. W badaniu klinicznym (0761-010) odnotowano 2 przypadki niewydolności oddechowej prowadzące do zgonu u chorych z ciężkim zapaleniem płuc występującym ponad 9 miesięcy od rozpoczęcia leczenia mogamulizumabem.

Immunogenność

Po infuzji produktu leczniczego Poteligeo® podczas badań klinicznych oceniających stosowanie produktu leczniczego Poteligeo® u chorych z białaczką/chłoniakiem z komórek T dorosłych lub chłoniakiem skóry z komórek T u około 14% chorych (44 z 313 chorych kwalifikujących się do oceny) wykryto przeciwciała przeciwko mogamulizumabowi związane z zastosowanym leczeniem. Nie odnotowano chorych z odpowiedzią przeciwciał neutralizujących.

Bezpieczeństwo po podaniu ostatniej dawki

Z 320 chorych, którzy otrzymali mogamulizumab w badaniu 0761-010, u 21 (6,6%) chorych wystąpiło co najmniej jedno ciężkie działanie niepożądane, które pojawiło się w czasie 90 dni od daty podania ostatniej dawki. Spośród tych zgłoszeń, ciężkie działania niepożądane, które wystąpiły u więcej niż jednego chorego uwzględniono w następujących grupach układowo-narządowych: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (7 [2,2%] chorych), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (5 [1,6%] chorych), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (4 [1,3%] chorych), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (3 [0,9%] chorych), zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (2 [0,6%] chorych) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (2 [0,6%] chorych). We wszystkich pozostałych grupach układowo-narządowych zgłaszane ciężkie działania niepożądane dotyczyły pojedynczych chorych (0,3%). Profil bezpieczeństwa obserwowany w okresie 90 dni po podaniu ostatniej dawki mogamulizumabu jest zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym podczas okresu leczenia.

10.1.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

Analiza dokumentu FDA 2022 wykazała, że ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem mogamulizumabu są zgodne z opisanymi szczegółowo w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Poteligeo®* i obejmują:

- reakcje dermatologiczne;
- reakcje związane z infuzją;
- zakażenia;
- powikłania HSCT.

Dodatkowo zwrócono uwagę na zagrażające życiu oraz prowadzące do zgonu powikłania autoimmunologiczne. Reakcje immunologiczne stopnia 3. lub wyższego lub potencjalne reakcje immunologiczne obejmowały zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie wielomięśniowe, zapalenie wątroby, zapalenie płuc, kłębuszkowe zapalenie nerek i jedną z odmian zespołu Guillaina-Barrowa. Stosowanie ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych z powodu reakcji immunologicznych w badaniu 0761-0101 odnotowano u 1,9% (6/319) chorych otrzymujących produkt leczniczy Poteligeo®. Nowopowstałą niedoczynność tarczycy (stopień 1 lub 2) zgłaszano u 1,3% chorych i była ona kontrolowana za pomocą obserwacji lub lewotyroksyny. Należy przerwać lub trwale odstawić produkt leczniczy Poteligeo® w przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Należy rozważyć korzyści/ryzyko stosowania produktu leczniczego Poteligeo® u chorych z chorobą autoimmunologiczną w wywiadzie.

10.1.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC

Na stronach internetowych *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków* oraz bazie *VigiAccess* uruchomionej przez *Światową Organizację Zdrowia* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania mogamulizumabu. Informacje zamieszczone na tych stronach internetowych **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zakażenia

i zarażenia pasożytnicze, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, urazy zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia krwi i układu chłonnego.

Tabela 40.

Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych mogamulizumabem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReports (dane aktualne na dzień: 24.05.23)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	122
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	76
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	210
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	221
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	110
Baza WHO (data zbierania danych: 24.05.23)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	281
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	168
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	597
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	493
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	224

11. Ograniczenia

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

- populacja uwzględniona w badaniach jest szersza względem szczegółowych zapisów Programu lekowego. Takie podejście jest charakterystyczne dla sytuacji, w których wskazanie rejestracyjne jest zawężone zapisami Programu lekowego. Należy jednak podkreślić, że w analizie uwzględnione zostały dane w podgrupach pozwalające na wnioskowanie w populacji jak najbardziej zbliżonej do wnioskowanej;
- badanie główne porównuje MOG z WOR, gdzie WOR nie jest opcją terapeutyczną finansowaną w polskim systemie opieki zdrowotnej. Substancja ta nie jest zarejestrowana w krajach Unii Europejskiej u chorych z MF/SS, jak również nie jest stosowana w brytyjskiej praktyce klinicznej;
- analiza kliniczna zakłada, że worinostat jest dobrym przybliżeniem obecnej praktyki klinicznej i może w znacznym stopniu odzwierciedlać skuteczność i bezpieczeństwo złożonego komparatora, tzn. zbioru terapii stanowiących aktualną praktykę kliniczną. Zdecydowano o wykorzystaniu wyników skuteczności uzyskanych w analizie porównania pośredniego dostarczonego przez Wnioskodawcę. W dokumencie tym analizowano wyniki z badań *MAVORIC* oraz *ALCANZA* w celu porównania skuteczności WOR i *physican's choice*. Wyniki otrzymanego porównania pośredniego wskazują, że skuteczność ramienia *physican's choice* z badania *ALCANZA* porównywalna jest ze skutecznością worinostatu. Ponadto analogiczna procedura polegająca na przyjęciu założenia, że wyniki dla worinostatu można uznać, za przybliżenie wyników dla praktyki klinicznej została już przedstawiona w piśmiennictwie, przede wszystkim we wniosku złożonym do *NICE*, który zakończył się refundacją mogamulizumabu.
- część wyników z badania *MAVORIC* nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono dane pochodzące z dokumentu *EMA 2019*;

-
- część danych wykorzystanych w analizie przedstawiono na podstawie materiałów konferencyjnych i Danych od Wnioskodawcy. Zostały one jednak włączone z uwagi na zawartość informacji dodatkowych względem publikacji pełnotekstowych.
-

12. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia mogamulizumabem względem worinostatu w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym (MF) lub zespołem Sézary'ego (SS), którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową.

W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi komparatorami w rozpatrywanej populacji docelowej. W badaniu *MAVORIC* komparatorem jest worinostat, który nie jest zarejestrowany w Unii Europejskiej, a tym samym nie stanowi praktyki klinicznej w Polsce. Od Wnioskodawcy otrzymano porównanie pośrednie, w którym analizowano wyniki dla chorych z populacji ITT i chorych z ziarniniakiem grzybiastym (MF) z badań *MAVORIC* oraz *ALCANZA*. Jej celem było porównanie skuteczności mogamulizumabu i brentuksymabu wedotyny. Ponadto wykazano w niej, że skuteczność ramienia beksaroten/MTX z badania *ALCANZA* jest porównywalna ze skutecznością WOR z badania *MAVORIC*. Tym samym należy uznać, że w odpowiednim jest przyjęcie założenia, że na podstawie wyników badania *MAVORIC* można wnioskować, o skuteczności i bezpieczeństwie mogamulizumabu vs beksaroten.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla komparatorów, nie wykazano nowszych badań niż te przedstawione w materiałach dostarczonych przez Wnioskodawcę. Odnaleziono jednak jedno badanie dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej – *Muniesa 2023*. Odnalezione badanie zestawiono z badaniem *OMEGA* (badanie RWE dla mogamulizumabu) i poddano ocenie homogeniczności. Badania te różnią się pod względem okresu obserwacji oraz populacji chorych włączonych.

W związku z istotnymi różnicami pomiędzy badaniami *OMEGA* i *Muniesa 2023* zdecydowano o odstąpieniu od zestawiania ich wyników. Przeanalizowano natomiast wyniki dla BW pochodzące z badania *Muniesa 2023* z wynikami pochodzącymi z badania *ALCANZA*. W badaniu *ALCANZA* wskazano, że mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby dla chorych MF wynosiła 16,1 miesiąca z kolei w badaniu *Muniesa 2023* mediana PFS wynosiła 9,7 miesiąca. Podobnie w przypadku pozostałych punktów końcowych w badaniu *ALCANZA* ORR wynosił 64,5% i CR 10% z kolei w badaniu *Muniesa 2023* ORR wynosił 62,5% oraz CR 37,5%. Na podstawie tych danych stwierdzono, że wykorzystanie badania *ALCANZA* na potrzeby porównania względem mogamulizumabu jest zasadne i ze względu na fakt, iż

wyniki dla BW z badania *Muniesa 2023* są gorsze w porównaniu z tymi z badania *ALCANZA*, podejście to jest również konserwatywne.

Ocena skuteczności

W badaniu *MAVORIC* pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS). Mediana PFS wyniosła **7,7** miesiąca w grupie MOG i **3,1** miesiąca w grupie WOR. Wynik hazardu względnego wynoszący **0,53 (95% CI: 0,41; 0,69)** wskazuje na istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad grupą kontrolną. Wyniki zostały potwierdzone w niezależnej ocenie (ang. *independent review*). Wyniki te należy również uznać za istotne klinicznie. Ponadto w badaniu *MAVORIC* przedstawiono dane z uwzględnieniem stadium choroby (IB/II oraz III/IV), które również są spójnie z wynikami dla populacji ITT i wskazują na przewagę MOG względem WOR, w tym istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść MOG w podgrupie chorych w stadium III/IV).

Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym był całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie oraz całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wg miejsc zajętych chorobą. Oceniana przez badacza częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie była istotnie statystycznie wyższa u chorych przyjmujących MOG (28,0%) niż u chorych przyjmujących WOR (4,8%). Istotnie statystycznie wyższe wyniki na korzyść MOG zostały potwierdzone w niezależnej ocenie. Wyniki te były również istotne klinicznie. W badaniu wykazano statystycznie znamienne poprawę odpowiedzi u chorych stosujących MOG według miejsc zajętych chorobą, tj. we krwi, skórze i węzłach chłonnych w porównaniu z WOR. Wyniki te były również istotne klinicznie.

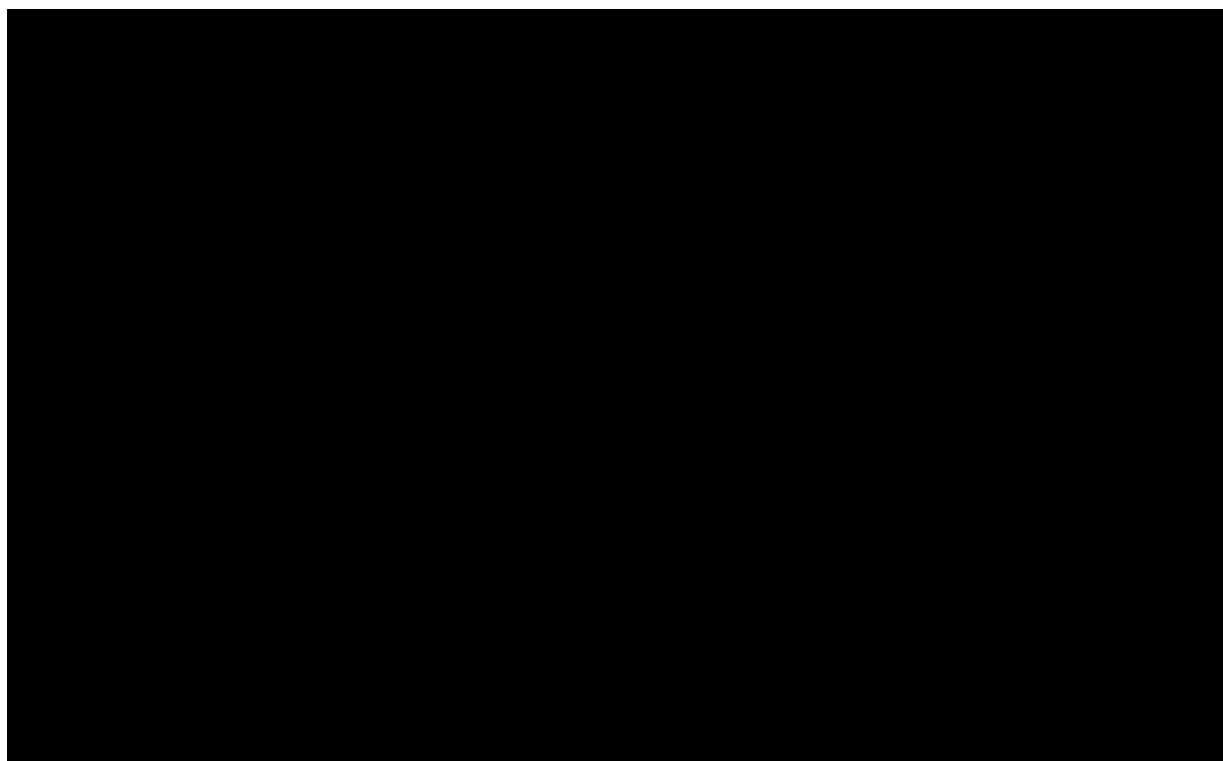
Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie ogółem była wyższa w grupie badanej ponad niż w grupie kontrolnej (14,1 m-ca vs 9,1 m-ca), z kolei mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie była wyższa w grupie badanej ponad niż w grupie kontrolnej (3,3 m-ca vs 5,1 m-ca).

W grupie mogamulizumabu nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, podczas gdy w grupie WOR wynosiła ona 43,9 miesiąca. Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Analizy dotyczące jakości życia (skale: Skindex-29, FACT-G, EQ-5D-3L i ItchyQoL) wykazały, że w czasie 6 miesięcy u chorych leczonych mogamulizumabem wystąpiła większa poprawa

wyników w porównaniu do grupy kontrolnej. We wszystkich skalach różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie na korzyść MOG. Uzyskane wyniki były również istotne klinicznie.

W badaniu obserwacyjnym *OMEGA* ORR osiągnięto u wysokiego odsetka chorych w całej populacji (58,7%) oraz w analizowanych subpopulacjach (69,5% u chorych z SS i 46% u chorych z MF). Wysoki odsetek chorych z odpowiedzią ORR na leczenie świadczy o dużej skuteczności leczenia mogamulizumabem. Ponadto odnotowano również duży odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie MOG w poszczególnych obszarach (krew, skóra, węzły chłonne, narządy wewnętrzne) świadczy o zmniejszeniu zajęcia tych miejsc chorobą, a tym samym o skuteczności leczenia. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) w obu analizowanych subpopulacjach była taka sama i wynosiła 3,1 miesiąca. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w całkowitej populacji wyniosła 15 mies. Dłuższy czas przeżycia osiągnięto w subpopulacji SS, w której mediana PFS była równa 20,3 mies., natomiast w subpopulacji MF czas ten wyniósł 8,8 mies. W badaniu *OMEGA* oszacowano też liczbę chorych z przeżyciem wolnym od progresji choroby w czasie 12 mies. Wysoki odsetek chorych osiągnął PFS równy 12 mies., zarówno w całkowitej populacji (56,3%), jak i w subpopulacjach chorych z SS (63,1%) i MF (47,6%). W trakcie okresu obserwacji w badaniu *OMEGA* mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta zarówno w całej analizowanej populacji, jak i w obu podgrupach. Odsetek chorych z OS w 12 mies. badania wyniósł 95,8%, a w 18 mies. badania 85,3%.



Ocena bezpieczeństwa

W badaniu *MAVORIC* zgony związane ze zdarzeniami niepożądanymi wystąpiły łącznie u 12 (3%) z 372 chorych, u mniejszego odsetka chorych z grupy MOG (1,6%) niż z grupy WOR (4,8%), również zgony związane z leczeniem wystąpiły u mniejszego odsetka chorych z grupy MOG (1,1%) niż z grupy WOR (1,6%). Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u większego odsetka chorych w grupie MOG (37,5%) niż w grupie WOR (24,7%). Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano u ok. 20% chorych z grupy MOG oraz ok. 16% chorych z grupy WOR. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u mniejszego odsetka chorych z grupy MOG (19,0%) niż z grupy WOR (23,1%). Zdarzenia niepożądane o nasileniu 3.-4. ogółem wystąpiły u podobnego odsetka chorych w obu grupach (ok. 41%). Długoterminowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa są zbieżne z tymi wynikami.

Wyniki z badania obserwacyjnego *OMEGA* są spójne z wynikami z badania *MAVORIC*. W czasie okresu obserwacji w badaniu *OMEGA* zaraportowano zgon u 1 chorego. W badaniu *OMEGA* co najmniej jedno zdarzenie niepożądane raportowano u 56,5% chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 18,5% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania się z badania raportowano u 12,1% chorych i występowało średnio 60 dni po przyjęciu pierwszej dawki MOG.

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

Dokumenty odnalezione na stronie EMA i FDA wskazują, że leczenie produktem leczniczym Poteligeo® może wiązać się ze zwiększeniem częstości występowania takich zaburzeń jak: niewydolność oddechowa, zapalenie wielomięśniowe i sepsa, natomiast najczęściej zgłaszane ciężkie działania niepożądane to zapalenie płuc, gorączka, reakcja związana z infuzją oraz zapalenie tkanki łącznej. Dodatkowo u chorych leczonych mogamulizumabem obserwowano zmniejszenie liczby limfocytów. Jednakże wykazano, że redukcji uległa subpopulacja limfocytów CD4+ CD26- i CD7-, co jest związane z mechanizmem działania leku. Jako potencjalne ryzyko związane z leczeniem mogamulizumabem zidentyfikowano zespół rozpadu guza i ciężkie skórne reakcje niepożądane (w tym zespół Stevensa-Johnsona i martwicę toksyczno-rozplywną naskórka). Odnotowano również potencjalne ryzyko związane

ze zwiększonym nasileniem choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych przeprowadzonym po leczeniu mogamulizumabem.

Wnioski

Pierwotne chłoniaki skóry, w tym CTCL, należą do najczęściej występujących chłoniaków nieziarnicznych o lokalizacji pozawęzłowej. W związku z rozbudowaną symptomatologią zmian skórnych, często niejednoznacznym obrazem histologicznym oraz dużym zróżnicowaniem postaci, które cechują się odmiennym przebiegiem klinicznym, chłoniaki skóry niejednokrotnie stanowią duże wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne. Zatem istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba medyczna, aby zwiększyć dostępność do nowych terapii w leczeniu CTCL, które są ukierunkowane na wszystkie z miejsc potencjalnie zajętych chorobą oraz zapewnią trwałą odpowiedź na leczenie.

Wyniki przedstawione w niniejszej analizie są wiarygodnym źródłem danych o względnej skuteczności MOG względem brentuksymabu wedotyny, beksarotenu i ECM, pomimo pewnych ograniczeń metodycznych wynikających z konieczności ekstrapolowania wyników dla worinostatu na te dla beksarotenu i ECM.

Analiza skuteczności mogamulizumabu względem worinostatu wykazała znamienne przewagę mogamulizumabu dla kluczowych efektów zdrowotnych. Analiza profilu bezpieczeństwa mogamulizumabu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorem jest porównywalna. Mając na uwadze korzyści wynikające z zastosowania mogamulizumabu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie mogamulizumabu w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym (MF) lub zespołem Sézary'ego (SS).

Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki, jak również innowacyjny mechanizm działania analizowanej interwencji należy uznać, że MOG w pełni odpowiada na tę niezaspokojoną potrzebę chorych.

13. Dyskusja

Celem leczenia CTCL jest zmniejszenie objawów i zapobieganie progresji choroby. Jednakże zalecenia dotyczące leczenia są często oparte na dowodach o niskiej jakości ze względu na brak dobrze zaprojektowanych randomizowanych badań klinicznych i wytycznych dotyczących leczenia, a zatwierdzone leki różnią się znacznie w zależności od krajów i regionów. Dodatkowo, ze względu na małą częstość występowania CTCL niewiele jest leków ogólnoustrojowych zatwierdzonych do leczenia MF i SS, ponadto brakuje standardowego leczenia początkowego oraz standardowych terapii dla chorych z chorobą oporną na leczenie lub zaawansowaną [Beynon 2014, EMA 2018, Scarisbrick 2021]. Obecnie stosowane terapie rzadko prowadzą do trwałych remisji lub skuteczność z czasem jest wytracana, a chorzy zmuszeni są do wielokrotnych zmian terapii, co wiąże się z licznymi zdarzeniami niepożądanymi, stresem oraz częstymi wizytami lekarskimi [Scarisbrick 2021]. Zatem istnieje znaczna potrzeba medyczna, aby opracować nowe terapie w leczeniu CTCL, które będą ukierunkowane na wszystkie miejsca potencjalnie zajęte chorobą oraz zapewnią trwałą odpowiedź na leczenie [EMA 2018]. Odpowiedź na istniejącą niezaspokojoną potrzebę w leczeniu CTCL może stanowić wprowadzenie skutecznego leczenia drugiego rzutu. U chorych z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe niezwykle obiecująca jest terapia mogamulizumabem. Mogamulizumab jest przeciwciałem monoklonalnym selektywnie wiążącym się z receptorem chemokiny C–C typu 4 (CCR4), którego ekspresja jest zwiększona w limfocytach u chorych z MF/SS. Jego mechanizm działania wpływa więc na kluczowy czynnik w migracji złośliwych limfocytów T do skóry, który ulega nadekspresji w CTCL we wszystkich stadiach choroby [EMA 2018, Scarisbrick 2021].

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na 1 randomizowanym badaniu *MAVORIC* z liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzną analizy jest wysoka. Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono zarówno randomizowane badanie kliniczne, jak i badanie obserwacyjne odnoszące się do praktyki klinicznej na dużej i różnorodnej populacji chorych.. Badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W badaniu *MAVORIC* wykazano, że stosowanie mogamulizumabu związane jest z uzyskaniem lepszych wyników zarówno dla pierwszorzędnego punktu końcowego –

dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), jak również dla drugorzędowych punktów końcowych – wyższy odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie (ORR) oraz dłuższy czas trwania odpowiedzi (DOR), w porównaniu z komparatorem w populacji chorych z MF lub SS z co najmniej jedną terapią systemową w wywiadzie. Różnice pomiędzy grupami dla powyższych punktów końcowych były istotne statystycznie. Odsetek ORR wynoszący 28% wraz z medianą DOR równą 14 miesięcy, oceniony z wykorzystaniem złożonej rygorystycznej globalnej oceny ma znaczenie kliniczne dla chorego w zakresie zmniejszania objawów związanych z chorobą, pogarszających jakość życia. Dodatkowo w chorobach nawrotowo/remisyjnych u chorych kontynuujących terapię, wyniki PFS wraz z ORR i DOR można uznać za istotne klinicznie.

Uwzględniając zarówno istotność kliniczną uzyskanych wyników, jak również odmienny mechanizm działania należy uznać mogamulizumab za wysoce korzystną opcję terapeutyczną u takich chorych.

W przypadku OS nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, przy czym należy podkreślić, że w grupie MOG mediana OS nie została jeszcze osiągnięta. Ponadto, ze względu na konstrukcję badania umożliwiającą jednorazową zmianę terapii (ang. *cross-over*) po ocenie skuteczności zastosowanej opcji – worinostatu, przy ocenie OS konieczne było uwzględnienie odpowiedniej korekty danych w celu uniknięcia zaburzeń związanych z wpływem zmiany terapii na przeżycie chorych. Metody tych korekt zostały szerzej opisane w *Analizie ekonomicznej*, w której uwzględniono też informacje na temat obserwowanych median przeżycia chorych z MF/SS przedstawianych w literaturze i zebranych w publikacji *Hawkins 2022*. Publikacja ta opisuje uwzględnione w modelowaniu metody *cross-over* a autorzy publikacji wskazują, że przy wyborze odpowiedniej metody istotne jest odniesienie do danych z rzeczywistej praktyki klinicznej. Najistotniejszą kwestią wydaje się być tu zastosowanie wybranej metody *cross-over*. Mimo, że dla zastosowanej metody korekty przy uwzględnieniu populacji ITT różnica w OS dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem nie jest istotna statystycznie, nie można przekreślać widocznego trendu wskazującego na wydłużenie OS u chorych leczonych technologią wnioskowaną względem OS u chorych leczonych komparatorem.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono i włączono do analiz badanie obserwacyjne *OMEGA*, które potwierdza skuteczność i bezpieczeństwo MOG w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Wyniki badania *OMEGA* są spójne z wynikami badania *MAVORIC*. W badaniu *OMEGA* potwierdzono skuteczność stosowania MOG

w rzeczywistej praktyce klinicznej u chorych z MF/SS leczonych wcześniej systemowo na podstawie wyniku ORR wynoszącego 58,7%. Skuteczność leczenia potwierdzono również na podstawie wyniku PFS, który oszacowano na 15 miesięcy. Ponadto w badaniu *OMEGA* potwierdzono szybki początek działania MOG w warunkach rzeczywistych na podstawie mediany czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie, która wynosiła 3,1 miesiąca. Mediana OS w badaniu *OMEGA* nie została osiągnięta, ze względu na zbyt krótki okres obserwacji, co jest zgodne z wynikami badania *MAVORIC*.

W badaniu *OMEGA* potwierdzono akceptowalny profil bezpieczeństwa mogamulizumabu w warunkach rzeczywistych w leczeniu chorych z SS/MF. Zdarzenia niepożądane raportowano u 56,5% chorych, a ciężkie zdarzenia niepożądane u 18,5%. Do najczęściej zgłaszanych ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania się z badania należała wysypka, która przez chorych mogła być mylnie utożsamiana z nawrotem lub progresją choroby. W czasie okresu obserwacji jeden chory zmarł z powodu TLS, jednak należy podkreślić, że wystąpienia TLS można uniknąć poprzez właściwe monitorowanie chorych.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono również dwa kolejne badania, które potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo MOG w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (badanie *MINT* i badanie *MIBERIC*). Badania te nie spełniły kryteriów włączenia, gdyż opublikowane zostały jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych, jednakże zamieszczone w nich wyniki są spójne z tymi uzyskanymi z badania *MAVORIC* i badania *OMEGA*. W badaniu *MINT* wzięło udział 32 chorych z czego większość (90%) stanowiły osoby w zaawansowanym stadium choroby (stadia IIB–IVB). Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (bORR, ang. *best overall response rate*) wyniósł 68,75%. Całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) osiągnęło 34,38% chorych i tyle samo chorych uzyskało częściową odpowiedź na leczenie (PR). W badaniu rozpatrywano również wyniki w podziale na populację chorych z MF i SS. Odsetek bORR w populacji MF wyniósł 55,55 % z kolei w populacji SS wyniósł 73,91%. W analizie bezpieczeństwa raportowano 39 zdarzeń (TEAE) dowolnego stopnia, które wystąpiły u 46,9% chorych. Zbliżone wyniki uzyskano w badaniu *MINT*, w którym brało udział 40 chorych. Stopień zaawansowania choroby wynosił \geq IIB u 87,5% chorych i \geq IVA 65,0% chorych. Mediana TTNT i mediana PFS wyniosły 28,9 miesiąca dla wszystkich 40 chorych oraz 6,2 miesiąca dla 12 chorych, którzy wykazali progresję choroby i rozpoczęli nową terapię. ORR wyniósł 55,0% (56,5% w populacji SS i 52,9% w populacji MF). Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia (TEAE), uznane za związane z leczeniem,

zgłoszono u 40,0% chorych. Najczęstsze obejmowały: wysypkę polekową (15,0% chorych) oraz limfopenię (10,0% chorych).

W toku przeglądu systematycznego odnaleziono 1 opracowanie wtórne (publikacja *Valipour 2020*), które włączono do analiz. Wnioski autorów są spójne z wnioskami analityków w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Zaprezentowane opracowanie należy uznać za dodatkowe źródło danych na temat korzyści klinicznych wynikających ze stosowania MOG. Celem przeglądu systematycznego *Valipour 2020* była ocena skuteczności leków stosowanych w leczeniu chorych z MF we wszystkich stadiach zaawansowania. W przeglądzie tym uznano, że dobór leczenia w MF jest trudny ze względu na brak dowodów wysokiej jakości. Podkreślono, że dobór leczenia w MF powinien być uzależniony od stadium choroby oraz podczas wyboru terapii należy uwzględnić profil bezpieczeństwa, w celu ograniczenia ciężkich działań niepożądanych. Co ważne w przeglądzie tym, część analizowanych publikacji obejmowała chorych z SS. Należy zauważyć, że nie odnaleziono przeglądów systematycznych wyłącznie dla subpopulacji chorych z SS, co wynika z małej dostępności badań RCT dla tej grupy chorych. Jednakże zarówno zespół Sézary'ego, jak i ziarniniak grzybiasty, należą do grupy pierwotnych chłoniaków skóry, w związku z tym mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej są podobne. Należy więc uznać, że wnioski przeglądu systematycznego *Valipour 2020* są również cenne dla populacji SS.

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 2 rekordy opisujące trwające badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy. Jedno z badań to badanie obserwacyjne dostarczające danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, drugie to badanie jednoramienne, którego celem jest określenie bezpieczeństwa i tolerancji mogamulizumabu podawanego raz na cztery tygodnie po wstępnej cotygodniowej indukcji u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym MF/SS. W związku z powyższym ryzyko *publication bias* jest niskie. Na podstawie analizy dokumentów odnalezionych na stronie EMA stwierdzono korzystny stosunek korzyści do ryzyka dla leku Poteligeo® w rozpatrywanej populacji docelowej. Biorąc pod uwagę wyniki dotyczące skuteczności oraz ogólny profil bezpieczeństwa, stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka związanego ze stosowaniem analizowanej interwencji u chorych z MF lub SS z co najmniej jedną terapią ogólnoustrojową w wywiadzie określono jako pozytywny.

Dodatkowo jak wskazano w dokumencie EMA, po pierwszym miesiącu leczenia mogamulizumabem zmniejsza się częstość przyjmowania leku z raz na tydzień do raz na dwa tygodnie, co w porównaniu z innymi schematami leczenia, w których należy przyjmować

dawkę leku raz na tydzień, wiąże się z poprawą komfortu życia chorych. W dokumencie EMA podkreślono również, że mogamulizumab jest wartościową nową opcją leczenia w MF lub SS [EMA 2018].

W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi komparatorami w rozpatrywanej populacji docelowej. W badaniu *MAVORIC* komparatorem jest worinostat, który nie jest stosowany w polskiej praktyce klinicznej, zatem badanie *MAVORIC* stanowi jedyne badanie z grupą kontrolną potwierdzające skuteczność mogamulizumabu u chorych z MF/SS i jednocześnie stanowi jedyne badanie randomizowane dla chorych z SS). W związku z tym konieczne było przeprowadzenie dodatkowych analiz i przyjęcie dodatkowych założeń związanych z komparatorem. Ze względu na fakt dużej różnorodności opcji terapeutycznych w analizowanej populacji, już na etapie Analizy problemu decyzyjnego, założono, że analizy zostaną przygotowane dla brentuksymabu wedotyny, beksarotenu i komparatora zbiorczego (ECM) zdefiniowanego jako zbiór opcji terapeutycznych stosowanych w praktyce klinicznej w Polsce, spośród których lekarz dokonuje wyboru terapii w zależności od stanu klinicznego chorego. Z kolei ze względu na dostępność worinostatu jako jedyne go komparatora z badania randomizowanego dla mogamulizumabu, postanowiono wykorzystać wyniki dotyczące jego skuteczności jako wyniki przybliżające wielkość efektu zdrowotnego stosowanych aktualnie opcji terapeutycznych, tj. ECM.

Od Wnioskodawcy otrzymano porównanie pośrednie (w tym analizę MAIC³⁹), w której analizowano wyniki dla chorych z populacji ITT i populacji chorych z ziarniniakiem grzybiastym (MF) z badań *MAVORIC* oraz *ALCANZA*. Jej celem było porównanie skuteczności mogamulizumabu i brentuksymabu wedotyny.

Ponadto wykazano, że skuteczność ramienia beksaroten/MTX z badania *ALCANZA* jest porównywalna ze skutecznością WOR z badania *MAVORIC*. Tym samym należy uznać, że

³⁹ Podczas gdy bezpośrednio randomizowane badania kliniczne pozostają złotym standardem w badaniach porównawczych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii, użytecznych dowodów mogą dostarczyć również pośrednie metody porównań. Coraz powszechniej używane są analizy MAIC, które pomimo niedoskonałości charakteryzują się wyższą wiarygodnością wewnętrzną w porównaniu z metaanalizami sieciowymi [Diels 2020]. Wyniki MAIC mogą dostarczyć aktualnych i wiarygodnych dowodów porównawczych, szczególnie jeśli dostępnych jest niewiele badań dotyczących leczenia będącego przedmiotem zainteresowania [Coyle 2018]. W ostatnich latach porównania pośrednie MAIC znalazły szczególne zastosowanie w analizach skuteczności i bezpieczeństwa leczenia onkologicznego [Tremblay 2019, Fasching 2021, Hochmair 2023].

odpowiednim jest przyjęcie założenia, że na podstawie wyników badania *MAVORIC* można wnioskować, o skuteczności i bezpieczeństwie mogamulizumabu vs beksarotenu.

Warto również podkreślić, że podobne podejście dotyczące przybliżenia osiąganego efektu zdrowotnego poprzez skuteczność worinostatu zostały potwierdzone przez ekspertów i zostały przedstawione agencji NICE w procesie refundacyjnym dla mogamulizumab w Wielkiej Brytanii.

Podsumowując, w rozpatrywanej populacji chorych nadal występuje niezaspokojona potrzeba medyczna odnośnie dostępu chorych do skutecznych opcji terapeutycznych. **Produkt leczniczy Poteligeo® stanowi odpowiedź na tę niezaspokojoną potrzebę. W związku z tym uznano, iż zasadnym jest stosowanie go w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych.**

14. Załączniki

14.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 41

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla mogamulizumabu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
<i>Prospective Research Based Observational Study of Poteligeo® Experience in the Real World in Adult Patients With Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome (PROSPER)</i>	NCT05455931	Rekrutujące	Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Ltd	Badanie obserwacyjne prospektywne, międzynarodowe, wieloośrodkowe	Celem badania jest dostarczenie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących doświadczeń chorych z MF/SS otrzymujących mogamulizumab oraz dostarczenie danych zgłaszanych przez chorych, wzbogaconych o dane jakościowe dotyczące doświadczenia i obciążenia dotyczącego stosowanej terapii.	19.09.2022 r.	05.09.2024 r.
<i>Open-Label, Phase 2 Study to Assess the Safety of Mogamulizumab Given Every 4 Weeks Following Induction in Participants With Relapsed/Refractory Cutaneous T-Cell Lymphoma (CTCL)</i>	NCT04745234 2020-004537-20	Rekrutujące	Kyowa Kirin, Inc.	Badanie otwarte, wieloośrodkowe, jednoramienne, fazy II	Celem badania jest określenie bezpieczeństwa i tolerancji mogamulizumabu podawanego raz na cztery tygodnie po wstępnej cotygodniowej indukcji u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym MF/SS.	16.08.2021 r.	Maj 2025 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 24.05.2023 r.

14.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 42.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Medline [All Fields]	The Cochrane Library [All text]	Embase [ab, ti, kw]
#1	(mogamulizumab-kpkc OR poteligeo OR "amg 761" OR amg761 OR "km 8761" OR km8761 OR "kw 0761" OR kw0761 OR "mogamulizumab kpkc" OR mogamulizumab OR KM8761 OR KM-8761 OR "AMG 761" OR AMG761 OR AMG-761 OR "KW 0761" OR KW0761 OR KW-0761)	389	112 [^]	728 ^{^^}
#2	(random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparated OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis")	19 506 985	n/d	20 539 687 ^{^^^}
#3	#1 AND #2	253	n/d	477
#4	[embase]/lim	n/d	n/d	465

[^]publikacje odnalezione w bazach The Cochrane Library: baza Cochrane Trials – 108, Cochrane Reviews – 3, Clinical Answers – 1;

^{^^}zastosowano dodatkowo deskryptor tn;

^{^^^}zastosowano dodatkowo deskryptor pt;

Data wyszukiwania: 29.05.2023

14.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 43.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	mogamulizumab	136
	Poteligeo	78
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(mogamulizumab OR Poteligeo)	2

Baza	Strategia	Wynik
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(mogamulizumab OR Poteligeo)	2
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	mogamulizumab	20
	Poteligeo	16
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(mogamulizumab OR Poteligeo)	34
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(mogamulizumab OR Poteligeo)	7
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	mogamulizumab	0
	Poteligeo	0

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 24.05.2023 r.

14.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – przegląd dla komparatorów

Tabela 44.
Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – przegląd dla brentuksymabu wedotyny

Nr	Zapytanie	Medline [All Fields]	The Cochrane Library [All text]	Embase [ab, ti, kw]
#1	("Cutaneous T-cell lymphoma" OR "Sezary Syndrome" OR "Sezarys Syndrome" OR "Mycosis Fungoides" OR "Pagetoid Reticulosis" OR "Syndrome, Sezary" OR "Sezarys Lymphoma" OR "Lymphoma, Sezarys" OR "Sezary Lymphoma" OR "Sezarys Lymphoma" OR "Erythroderma, Sezary" OR "Sezary Erythroderma" OR "Lymphoma, T Cell, Cutaneous" OR "T-Cell Lymphoma, Cutaneous" OR "T Cell Lymphoma, Cutaneous" OR "Cutaneous T-Cell Lymphoma" OR "Cutaneous T Cell Lymphoma" OR "Cutaneous T-Cell Lymphomas" OR "Lymphoma, Cutaneous T-Cell" OR "Lymphomas, Cutaneous T-Cell" OR "T-Cell Lymphomas, Cutaneous" OR "Granulomatous Slack Skin" OR "Slack Skin, Granulomatous" OR "Pagetoid Reticuloses" OR "Reticuloses, Pagetoid" OR "Reticulosis, Pagetoid" OR "Woringer-Kolopp Disease" OR "Woringer-Kolopp" OR "Woringer Kolopp Disease" OR "Kolopp Disease, Woringer" OR "Ketron-Goodman Disease" OR "Ketron-Goodman" OR "Ketron Goodman Disease" OR "Sezary disease" OR "Sezarys disease")	15 750	424	16 368
#2	("Brentuximab Vedotin" OR "cAC10-vcMMAE" OR "cAC10 vcMMAE" OR cAC10vcMMAE OR Adcetris OR "CAC10-1006" OR "CAC10 1006" OR CAC101006 OR "SGN-35" OR "SGN 35" OR SGN35)	1 463	373	3 687 ^{^^}
#3	#1 AND #2	169	31 [^]	290
#4	(random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparated OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis")	20 001 118	n/d	21 136 685 ^{^^^}
#5	#3 AND #4	94	n/d	207
#6	[embase]/lim	n/d	n/d	141

[^]publikacje odnalezione w bazach The Cochane Library: baza Cochrane Trials – 29, Cochrane Reviews – 1, Clinical Protocols – 1;

^{^^}zastosowano dodatkowo deskryptor tn;

^{^^^}zastosowano dodatkowo deskryptor pt;

Data wyszukiwania: 15.11.2023 r.

Tabela 45.
Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – przegląd dla beksarotenu

Nr	Zapytanie	Medline [All Fields]	The Cochrane Library [All text]	Embase [ab, ti, kw]
#1	("Cutaneous T-cell lymphoma" OR "Sezary Syndrome" OR "Sezarys Syndrome" OR "Mycosis Fungoides" OR "Pagetoid Reticulosis" OR "Syndrome, Sezary" OR "Sezarys Lymphoma" OR "Lymphoma, Sezarys" OR "Sezary Lymphoma" OR "Sezarys Lymphoma" OR "Erythroderma, Sezary" OR "Sezary Erythroderma" OR "Lymphoma, T Cell, Cutaneous" OR "T-Cell Lymphoma, Cutaneous" OR "T Cell Lymphoma, Cutaneous" OR "Cutaneous T-Cell Lymphoma" OR "Cutaneous T Cell Lymphoma" OR "Cutaneous T-Cell Lymphomas" OR "Lymphoma, Cutaneous T-Cell" OR "Lymphomas, Cutaneous T-Cell" OR "T-Cell Lymphomas, Cutaneous" OR "Granulomatous Slack Skin" OR "Slack Skin, Granulomatous" OR "Pagetoid Reticuloses" OR "Reticuloses, Pagetoid" OR "Reticulosis, Pagetoid" OR "Woringer-Kolopp Disease" OR "Woringer-Kolopp" OR "Woringer Kolopp Disease" OR "Kolopp Disease, Woringer" OR "Ketron-Goodman Disease" OR "Ketron-Goodman" OR "Ketron Goodman Disease" OR "Sezary disease" OR "Sezarys disease")	15 787	426	16 455
#2	("Bexarotene" OR "3-methyl-TTNEB" OR "4-(1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)ethenyl)benzoic acid" OR "LG69 compound" OR "LGD 1069" OR "LGD-1069" OR "LGD1069" OR "Targretin")	949	131	1 721^^
#3	#1 AND #2	394	62^	665
#4	(random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparative OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis")	20 061 299	n/d	21 223 549^^^
#5	#3 AND #4	237	n/d	411
#6	[embase]/lim	n/d	n/d	211

^publikacje odnalezione w bazach The Cochane Library: baza Cochrane Trials – 58, Cochrane Reviews – 5, Clinical Answers – 1;

^^zastosowano dodatkowo deskryptor tn;

^^zastosowano dodatkowo deskryptor pt;

Data wyszukiwania: 30.11.2023

14.5. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Tabela 46.
Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Valipour 2020	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o wysokiej jakości	Cochrane Skin Group Specialised Register, Cochrane CENTRAL, MEDLINE, Embase, LILACS oraz dwa rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov i ICTRP WHO). Dodatkowo przeanalizowano listy cytowań raportów zidentyfikowanych badań i inne istotne artykuły przeglądowe w celu zidentyfikowania dalszych odniesień do odpowiednich badań oraz materiały konferencyjne DDG z lat 2013, 2015 i 2017 i ADF opublikowane w latachy 2012-2018. Te konferencje nie są objęte przeszukiwaniem internetowych baz danych. Data przeszukania baz: do 13 maja 2019	Ocena skuteczności leków stosowanych w leczeniu chorych z MF we wszystkich stadiach zaawansowania	<p><u>W przeglądzie uwzględniono 20 badań RCT, w których udział wzięło 1396 uczestników, uwzględniono m.in. badanie MAVORIC.</u></p> <p>Do przeglądu włączono badania, w których oceniano skuteczność mogamulizumabu, imikwimodu, peldezyny, hipercyny, mechloreتامiny, iperytu azotowego i interferonu-α, PUVA, pozaustrojową fotoferezę i aplikacje świetlne, acytreminy, beksarotenu, lenalidomidu, metotreksatu, worinostatu, brentuksymabu wedotyny, diffitoxu denileukiny, chemioterapii cyklofosfamidem, doksorubicyną, etopozydem i winkrystyną, skojarzenia chemioterapii z wiązką elektronów.</p> <p>Wobec braku możliwości wyleczenia choroby, leczenie MF powinno być uzależnione od stadium choroby, ze szczególnym uwzględnieniem ograniczenia ciężkich działań niepożądanych.</p> <p>Ze względu na brak dowodów wysokiej pewności doboru leczenia w MF jest utrudniony.</p> <p>Nie jest możliwe wiarygodne porównanie bezpieczeństwa i skuteczności interwencji na podstawie włączonych badań RCT ze względu na dużą heterogeniczność, brakujące dane, małą liczebność próby oraz niską jakość metodologiczną.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>Podczas leczenia MF lekarze klinicyści powinni zdawać sobie sprawę z ograniczonych dowodów przemawiających za różnymi rodzajami leczenia.</p> <p>We wczesnych stadiach MF bardziej zalecane są metody leczenia ukierunkowane na skórę niż terapie systemowe lub skojarzone, ze względu na powolny postęp choroby i oczekiwaną długość życia w bardzo wczesnych stadiach podobną do tej w grupie kontrolnej.</p> <p>Leczenie chorych we wczesnych stadiach choroby może przejściowo poprawić ich stan. Niemniej jednak potencjalne działania niepożądane mogą negatywnie wpłynąć na jakość życia, obniżając wartość terapeutyczną.</p>

14.6. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2)

Tabela 47.

Ocena jakości przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja
		Valipour 2020
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	TAK
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	TAK
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	TAK
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Wysoka

*domeny krytyczne wg publikacji Shea 2017 zaznaczono podkreśleniem

14.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

14.7.1. Badanie MAJORIC

MAJORIC (Kim 2018)
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, III fazy</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorzy zostali losowo przydzieleni do grupy przyjmującej mogamulizumab (MOG) lub worinostat (WOR). Randomizację w stosunku w stosunku 1:1 przeprowadzono ze stratyfikacją według podtypu chłoniaka skóry T-komórkowego (MF vs SS) i stadium choroby (IB–II vs III–IV) przy pomocy interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej;</p> <p>Zaślepienie: brak;</p> <p>Opis metody zaślepienia: wyniki zostały ocenione przez zaślepionego eksperta⁴⁰;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: spośród 372 chorych biorących udział w badaniu utracono łącznie 335 (90,1%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W grupie MOG spośród 186 chorych utracono łącznie 159 (85,5%) chorych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ 2 (1,1%) chorych przed przyjęciem pierwszej dawki leku z powodu wycofania zgody na udział w badaniu; ○ 157 (84,4%) chorych w trakcie leczenia, w tym 76 (40,9%) z powodu progresji choroby (kryteria CTCL), 28 (15,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 22 (11,8%) z powodu progresji choroby (kryteria kliniczne), 13 (7,0%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 9 (4,8%) z powodu decyzji badacza, 6 (3,2%) z powodu decyzji chorego, 2 (1,1%) z powodu zgonu, 1 (0,5%) z powodu niezgodności z protokołem. • W grupie WOR spośród 186 chorych utracono łącznie 176 (94,6%) chorych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ 40 (21,5%) chorych przerwało leczenie, w tym 10 (5,4%) z powodu progresji choroby (kryteria CTCL), 9 (4,8%) z powodu decyzji chorego, 8 (4,3%) z powodu progresji choroby (kryteria kliniczne), po 5 (2,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i zdarzeń niepożądanych, 2 (1,1%) z powodu zgonu, 1 (0,5%) z powodu utraty z okresu obserwacji; ○ 136 (73,1%) chorych przerwało leczenie WOR i zaczęło leczenie MOG, w tym 109 (58,6%) z powodu progresji choroby⁴¹, 27 (14,5%) z powodu nietolerancji leczenia: 5 (2,7%) z powodu zmęczenia, 4 (2,2%) z powodu zatoru płucnego, po 3 (1,6%) z powodu małopłytkowości i biegunki, 2 (1,1%) z powodu astenii, po 1 (0,5%) z powodu: zakrzepicy żył głębokich, neuropatii obwodowej, bólu mięśni, podwyższonego stężenia kreatyniny we krwi, sepsy, zaburzeń smaku, przewlekłej niewydolności nerek, stresu emocjonalnego, zapalenia skóry, wysypki skórnej. <p>Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla populacji ITT. Populację ITT zdefiniowano jako wszystkich chorych, których zrandomizowano do badania i otrzymali numer;. Do analizy skuteczności populację ITT zdefiniowano jako wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku z oceną guza na początku badania oraz z co najmniej jedną oceną po zakończeniu leczenia. Do analizy bezpieczeństwa populację ITT zdefiniowano jako wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę</p>

⁴⁰ Wykonano niezależny zaślepiony przegląd w celu oceny odpowiedzi, daty progresji i potencjalnego błędu systematycznego podczas randomizowanego okresu leczenia. W ramach przeglądu wykonano niezależną ocenę radiologiczną (przez dwie osoby) oraz kompleksową ocenę mSWAT i danych z cytometrii przepływową wykonaną przez niezależnego hematologa doświadczonego w leczeniu chorych z CTCL.

⁴¹ U 6 z 109 chorych, którzy zmienili leczenie z WOR na MOG z powodu progresji choroby wystąpiło pogorszenie choroby lub objawy, które nie spełniały kryteriów progresji wg kryteriów odpowiedzi CTCL (progresja kliniczna)

MAVORIC (Kim 2018)

leku (370 chorych z 372 chorych zrandomizowanych do badań – 2 zrandomizowanych chorych wycofało zgodę przed otrzymaniem leku);

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Kyowa Kirin;

Liczba ośrodków: 61 (Australia, Dania, Francja, Hiszpania, Holandia, Japonia, Niemcy, Stany Zjednoczone, Szwajcaria, Wielka Brytania, Włochy);

Okres obserwacji: badanie trwało od grudnia 2012 r. do stycznia 2016 r.;

Analiza statystyczna: w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS) pierwotnie oszacowano, że próba obejmująca 217 chorych jest wystarczająca, zapewniłoby to średnią moc statystyczną na poziomie 80% aby wykryć efekt o wielkości 0,5 PFS przy zastosowaniu wartości referencyjnej PFS dla worinostatu wynoszącej 169 dni (mediana). Natomiast w lutym 2013 r. zmieniono protokół, zwiększając moc statystyczną do 90%, oszacowano, że należy zwiększyć wielkość próby do 288 chorych, aby otrzymać 255 zdarzeń PFS. Zwiększono wielkość próby o ok. 10%, aby uwzględnić chorych, którzy stracili szansę na kontynuację badania przed potwierdzeniem progresji. Do oszacowania efektu leczenia wykorzystano model Coxa i wyrażono go za pomocą wskaźnika ryzyka (HR) i 95% CI. Za pomocą metody Kaplana-Meiera oszacowano medianę PFS i DOR z dwustronnym 95% CI dla obydwu grup. Porównanie leczenia wykonano przy użyciu jednostronnego, stratyfikowanego testu log-rank na poziomie istotności równym 2,5%; data odcięcia danych: 31.12.2016 r. Ocenę jakości życia oszacowano przy użyciu modelu mieszanego z wykorzystaniem punktów czasowych w całym okresie oceny oraz za pomocą modelu ANCOVA dla każdego punktu czasowego;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA
Kryteria włączenia:

- histologicznie potwierdzony nawrotowy lub oporny na leczenie MF/SS;
- wiek ≥ 18 r.ż.⁴²;
- stadium choroby IB–IVB;
- co najmniej jedno leczenie MF/SS ogólnoustrojowe zakończone niepowodzeniem⁴³ w wywiadzie;
- wynik w skali sprawności wg ECOG ≤ 1 ;
- wyniki parametrów hematologicznych i wątrobowych na odpowiednim poziomie;
- czynność nerek na odpowiednim poziomie;
- w przypadku leczenia przeciwciałem anti-CD4 lub alemtuzumabem w wywiadzie liczba komórek CD4+ musiała wynosić co najmniej 200/mm³.

Kryteria wykluczenia:

- obecność LCT na początku badania;
- leczenie mogamulizumabem w wywiadzie;
- leczenie worinostatem w wywiadzie (krótka ekspozycja bez progresji lub oznak toksyczności była dozwolona z zatwierdzeniem przez sponsora);
- obecność przerzutów do OUN;
- aktywna choroba autoimmunologiczna;
- obecność klinicznie istotnych niekontrolowanych chorób współistniejących;
- przeszczepienie allogeniczne w wywiadzie;
- leczenie ukierunkowane na skórę CTCL w czasie 2 tyg. przed randomizacją lub leczenie ogólnoustrojowe CTCL w czasie 4 tyg. przed randomizacją.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (mogamulizumab)	Grupa kontrolna (worinostat)
Liczba chorych	186	186
Mężczyźni, n (%)	109 (58,6)	107 (57,5)

⁴² w Japonii ≥ 20 r.ż.

⁴³ leczenie zakończone niepowodzeniem ze względu na progresję lub toksyczność w ocenie głównego badacza.

MAVORIC (Kim 2018)			
Wiek, mediana (zakres) [lata]		64 (54; 73)	65 (56; 72)
Wiek, n (%) [lata]	< 65	99 (53,2)	89 (47,8)
	≥ 65	87 (46,8)	97 (52,2)
Rasa, n (%)	Biała	125 (67,2)	135 (72,6)
	Inna	37 (19,9)	26 (14,0)
	Nie podano ⁴⁴	24 (12,9)	25 (13,4)
ECOG ⁴⁵ , n (%)	0	106 (57,0)	104 (55,9)
	1	78 (41,9)	82 (44,1)
	2	2 (1,1)	0 (0,0)
Czas od rozpoznania, mediana (zakres) ⁴⁶ [miesiące]		41,0 (17,4; 78,8)	35,4 (16,2; 68,2)
Rodzaj choroby, n (%)	MF	105 (56,5)	99 (53,2)
	SS	81 (43,5)	87 (46,8)
Stadium choroby, n (%)	IB–IIA	36 (19,4)	49 (26,3)
	IIB	32 (17,2)	23 (12,4)
	III–IIIB	22 (11,8)	16 (8,6)
	IVA ₁	73 (39,2)	82 (44,1)
	IVA ₂	19 (10,2)	12 (6,5)
	IVB ⁴⁷	4 (2,2)	4 (2,2)
Liczba otrzymanych terapii ogólnoustrojowych przed rozpoczęciem badania, mediana (zakres)		3 (2; 5)	3 (2; 5)
Rodzaj otrzymanych terapii CTCL przed rozpoczęciem badania, n (%)	Beksaroten	107 (57,5)	110 (59,1)
	Interferon	81 (43,5)	94 (50,5)
	Klasyczna chemioterapia ⁴⁸	108 (58,1)	94 (50,5)
	Romidepsyna	45 (24,2)	32 (17,2)

⁴⁴ nie zgłaszane dla krajów, które nie zezwalają na zbieranie danych rasowych lub etnicznych.

⁴⁵ wynik stanu sprawności wg ECOG u chorych na początku badania zawierał się w zakresie od 0 do 2 (w 5-punktowej skali); w skali sprawności ECOG wartość wyjściową zdefiniowano jako ostatni pomiar uzyskany przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku; dwóch chorych w grupie mogamulizumabu miało stan sprawności w skali ECOG <2 podczas badania przesiewowego, ale równy 2 jako wartość wyjściową.

⁴⁶ czas od rozpoznania (miesiące) obliczono jako: (data otrzymania pierwszej dawki badanego leku – data rozpoznania + 1) i podzielono przez 30. Jeśli podano miesiąc i rok rozpoznania, ale brakowało dnia, przypisywano brakujący dzień jako 15. Jeśli podano tylko rok, to brakujący miesiąc i dzień przypisano do obliczeń jako 1 lipca.

⁴⁷ dwóch chorych (po jednym w każdej grupie) miało chorobę w stadium IVB na początku badania, ale nie miało mierzalnej choroby trzewnej.

⁴⁸ terapie ogólnoustrojowe mogły być stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z innym leczeniem.

MAVORIC (Kim 2018)			
	Alemtuzumab	19 (10,2)	16 (8,6)
	Pralatreksat	14 (7,5)	13 (7,0)
	Brentuksymab wedotyny	16 (8,6)	4 (2,2)
INTERWENCJA			
<p>Chorzy mogli kontynuować leczenie do progresji choroby, nietolerancji leku, nietolerowanej toksyczności lub spełnienia jakichkolwiek innych kryteriów przerwania leczenia. W przypadku wystąpienia całkowitej odpowiedzi chory mógł kontynuować leczenie do 12 miesięcy lub progresji, w zależności co wystąpiło wcześniej.</p> <p>Interwencja badana: chorzy w grupie badanej otrzymywali MOG w dawce 1 mg/kg mc. w infuzji dożylniej, która trwała co najmniej 60 min., w warunkach ambulatoryjnych. Zmniejszanie dawki MOG nie było dozwolone. Długość jednego cyklu wynosiła 28 dni.</p> <p>Chorzy otrzymywali MOG:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w pierwszym cyklu: w 1., 8., 15. i 22. dniu; • w kolejnych cyklach: w 1. i 15. dniu. <p>Interwencja kontrolna: chorzy w grupie kontrolnej otrzymywali WOR p.o. w dawce 400 mg raz dziennie do posiłku, w warunkach ambulatoryjnych od 1. dnia badania.</p> <p>Chorzy przyjmujący WOR przez co najmniej dwa cykle (1 cykl trwał 28 dni), u których wystąpiła progresja choroby lub nietolerowana toksyczność (stopień ≥ 3 nasilenia zdarzeń niepożądanych, z wyłączeniem nieodpowiednio leczonych nudności, wymiotów, biegunki, łysienia) pomimo zmniejszenia dawki i odpowiedniego postępowania w przypadku zdarzeń niepożądanych mogli przejść na leczenie MOG. Zmiana leczenia na MOG była możliwa jedynie po omówieniu z osobą nadzorującą badanie i otrzymaniu zgody sponsora badania w celu upewnienia się, czy przyjmowanie WOR nie zostało przerwane przedwcześnie oraz czy zostały spełnione kryteria zgodne z protokołem do zmiany leczenia.</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy mogli kontynuować stosowanie steroidów miejscowych o małej lub średniej sile działania lub ogólnoustrojowych w małych dawkach (≤ 20 mg), jeśli stosowali je co najmniej przez 4 tyg. przed rozpoczęciem badania. Rozpoczęcie stosowania steroidów w trakcie badania nie było dozwolone (z wyjątkiem stosowania miejscowych steroidów w celu leczenia wysypki polekowej).</p> <p>Przed pierwszym podaniem MOG zalecano premedykację paracetamolem i/lub lekiem przeciwhistaminowym (difenhydramina iv. w dawce 50 mg).</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); • przeżycie całkowite (OS); • odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR); • czas trwania odpowiedzi na leczenie; • czas do uzyskania odpowiedzi (TTR); • jakość życia (Skindex-29, FACT-G, EQ-5D-3L, ItchyQoL, skala Likerta) oraz • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak. 			

14.7.2. Badanie **ALCANZA**

ALCANZA [Prince 2017]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, III fazy</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorzy zostali losowo przydzieleni do grupy przyjmującej brentuksymab wedotyny lub konwencjonalną terapię. Randomizację w stosunku 1:1 przeprowadzono ze stratyfikacją według wyjściowej diagnozy choroby przy pomocy interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej;</p> <p>Zaślepienie: brak;</p> <p>Opis metody zaślepienia: brak;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: spośród 131 chorych biorących udział w badaniu utracono po 3 (2,3%) chorych do analizy skuteczności oraz do analizy bezpieczeństwa, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • spośród 66 chorych w grupie przyjmującej brentuksymab wedotyny z analizy skuteczności wykluczono 2 (3,0%) chorych z powodu braku ekspresji cząsteczki CD30. Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich 66 chorych (100,0%); • spośród 65 chorych w grupie przyjmującej metotreksat/ beksaroten wedotyny z analizy skuteczności wykluczono 1 (1,5%) chorego z powodu braku ekspresji cząsteczki CD30. Z analizy bezpieczeństwa wykluczono 3 (4,6%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, w tym 2 (3,1%) przez chorego i 1 (1,5%) przez badacza; <p>Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla populacji ITT, do której włączono 128 chorych⁴⁹, w tym po 64 z każdej z grup. Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Millennium Pharmaceuticals Inc. i Seattle Genetics Inc.;</p> <p>Liczba ośrodków: 52 w 13 krajach;</p> <p>Okres obserwacji: badanie trwało od sierpnia 2012 r. do lipca 2015 r. Mediana okresu obserwacji wynosiła 22,9 miesiąca (95%CI 18,4; 26,1);</p> <p>Analiza statystyczna: w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (ORR4) oszacowano, że próba obejmująca 124 chorych zapewniłaby moc statystyczną na poziomie 90% dla dwustronnego poziomu istotności wynoszącego 5% w celu wykrycia poprawy w grupie chorych przyjmujących brentuksymab wedotyny równej 30%, przy założeniu, że 70% chorych z grupy przyjmującej brentuksymab wedotyny i 40% w grupie przyjmującej metotreksat/beksaroten wedotyny osiągnie obiektywną odpowiedź całkowitą trwającą co najmniej 4 miesiące.</p> <p>W celu kontroli częstości występowania ogólnego błędu typu I przy testowaniu hipotez dla głównych punktów końcowych zastosowano procedurę testowania o stałej sekwencji (kluczowe drugorzędowe punkty końcowe testowano jedynie jeśli pierwszorzędowy punkt końcowy był istotny statystycznie).</p> <p>Metodę Cochran-Mantel-Haenszel użyto do oszacowania różnic między grupami w ocenie punktów końcowych. W celu oszacowania wyników dotyczących czasu do zdarzenia wykorzystano metodę Kaplana-Meiera. Do wygenerowania wartości p użyto testów <i>log-rank</i>, a do oszacowania HR użyto modelu Cox'a</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowane MF/pcALCL z obecną ekspresją cząsteczki CD30⁵⁰; • wiek ≥ 18 r.ż.;

⁴⁹ Ze względu na brak ekspresji cząsteczki CD30 z populacji ITT wykluczono 3 chorych

⁵⁰ Obecność ekspresji cząsteczki CD30 zdefiniowano jako obecność co najmniej 10% komórek nowotworowych CD30+ lub nacieków limfoidalnych w co najmniej jednej próbce pobranej podczas biopsji

ALCANZA [Prince 2017]		
<ul style="list-style-type: none"> w wywiadzie co najmniej jedna ogólnoustrojowa terapia (w przypadku chorych z MF lub pcALCL) lub radioterapia (w przypadku chorych z pcALCL); wynik w skali sprawności wg ECOG ≤2; 		
Kryteria wykluczenia:		
<ul style="list-style-type: none"> progresja podczas leczenia metotreksatem w wywiadzie; progresja podczas leczenia beksaroteniem w wywiadzie 		
Dane demograficzne ⁵¹		
Parametr	Grupa badana (brentuksymab wedotyny)	Grupa kontrolna (metotreksat/beksaroten)
Liczba chorych	64	64
Mężczyźni, n (%)	33 (51,6)	37 (57,8)
Wiek, (mediana (IQR ^S) [lata])	62 (51; 70)	59 (48; 67)
Rasa, n (%)	Biała	56 (87,5)
	Inna	5 (7,8)
	Nie podano	3 (4,7)
Skala ECOG, n (%)	0	43 (67,2)
	1	18 (28,1)
	2	3 (4,7)
Ekspresja CD30, mediana (IQR ^S) [%]**	32,5 (12,5; 67,5)	31,3 (12,0; 47,5)
Czas od wstępnej diagnozy, mediana (IQR ^S) [miesiące]	42,2 (12,8; 87,4)	37,0 (12,3; 102,7)
Czas od wystąpienia progresji przy ostatniej terapii, mediana (IQR ^S) [miesiące] ^	2,4 (1,4; 7,9)	1,3 (0,9; 3,7)
Liczba linii wcześniejszych terapii, mediana (IQR ^S)	Ogólna	4,0 (2,0; 7,0)
	Ukierunkowana na skórę	1,0 (1,0; 2,0)
	Systemowa	2,0 (1,0; 4,0)
MF, n (%)	48 (75,0)	49 (76,6)
Stadium choroby, n/N (%)* ^^	IA-IIA	15/48 (31,3)
	IIB	19/48 (39,6)
	IIIA-IIIB	4/48 (8,3)
	IVA1	0 (0,0)
	IVA2	2/48 (4,2)
	IVB	7/48 (14,6)
pcALCL, n (%)	16 (25,0)	15 (23,4)
	T ₁	4/15 (26,7)

⁵¹ Przedstawione dane dotyczą populacji ITT

ALCANZA [Prince 2017]			
Stadium choroby skórnej, n/N (%)*	T ₂	3/16 (18,8)	5/15 (33,3)
	T ₃	12/16 (75,0)	6/15 (40,0)
Stadium choroby węzłów chłonnych, n/N (%)*	N ₀	10/16 (62,5)	11/15 (73,3)
	N ₁	2/16 (12,5)	1/15 (6,7)
	N ₂	2/16 (12,5)	1/15 (6,7)
	N ₃	2/16 (12,5)	2/15 (13,3)
Stadium choroby narządów, n/N (%)*	M ₀	12/16 (75,0)	14/15 (93,3)
	M ₁	4/16 (25,0)	1/15 (6,7)
INTERWENCJA			
<p>Dozwolone było dostosowanie dawki przez badacza w przypadku wystąpienia toksyczności zgodnie z ustalonymi wytycznymi dotyczącymi modyfikacji dawki. Leczenie kontynuowano do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>Chorych oceniano pod kątem bezpieczeństwa, toksyczności, odpowiedzi na leczenie i progresji choroby co 3 tygodnie przed podaniem dawki w 1. dniu każdego cyklu i na końcu leczenia.</p> <p>Interwencja badana: brentuksymab wedotyny i.v. w dawce 1,8 mg/kg mc. co trzy tygodnie. Długość leczenia wynosiła 16 trzytygodniowych cykli;</p> <p>Interwencja kontrolna: doustny metotreksat w dawce 5 – 50 mg raz w tygodniu, lub doustny beksaroten w dawce docelowej 300 mg/m². Długość leczenia wynosiła do 48 tyg. zależnie od decyzji badacza.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie to punkty analizowane w badaniu pośrednim MAIC:</p> <ul style="list-style-type: none"> ogólna odpowiedź na leczenie (ORR,); czas bez progresji choroby (PFS); <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie to punkty, które nie były analizowane w badaniu pośrednim MAIC</p>			

14.7.3. Badanie OMEGA

OMEGA (Beylot-Barry 2023)				
METODYKA				
Badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe				
Opis metody randomizacji: nie dotyczy;				
Opis utraty chorych z badania: spośród 122 chorych włączonych do badania utracono łącznie 13 (10,7%) chorych z powodu: brak opisu stadium choroby (n=5, 4,1%), utrata odpowiedzi na leczenie (n=8, 6,6%), nieznanym okresie czasu odpowiedzi na leczenie (n=2, 1,6%).				
Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że chorych włączano kolejno);				
Klasyfikacja AOTMiT: niemożliwe do oceny (brak możliwości oceny badań jednoramiennych obserwacyjnych);				
Sponsor: Kyowa Kirin Pharma;				
Liczba ośrodków: 14 (Francja);				
Okres obserwacji: dane były zbierane do marca 2020 r., chorych włączano od 19.02.2014 r. do 02.03.2020 r. Mediana okresu obserwacji wyniosła 4,6 mies. (zakres: 0,5; 71,6);				
Analiza statystyczna: istotność statystyczna wynosiła $p < 0,05$;				
Podejście do testowania hipotezy: n/d.				
POPULACJA				
Kryteria włączenia:				
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż. przyjęcie co najmniej 1 dawki MOG w celu leczenia MF lub SS do marca 2020 r.⁵²; 				
Dane demograficzne				
Parametr		SS	MF	Łącznie
Liczba chorych		69	53	122
Mężczyźni, n (%)		34 (49,3)	27 (50,9)	61 (50,0)
Wiek	Średnia (SD) [lata]	67,3 (11,5)	65,8 (13,0)	66,6 (12,1)
	≥ 65 r.ż, n (%)	46 (66,7)	29 (54,7)	75 (61,5)
Czas od rozpoznania, mediana (zakres) [lata]		2,0 (1,1; 3,0)	4,0 (1,7; 7,9)	2,5 (1,3; 5,6)
Stadium choroby, n/N (%)	IA/IB/IIA	b/d	b/d	26/117 (22,2)
	IIB	b/d	b/d	7/117 (6,0)
	IIIA	b/d	b/d	8/117(6,8)
	IIIB	b/d	b/d	7/117 (6,0)
	IVA ₁	b/d	b/d	59/117 (50,4)
	IVA ₂	b/d	b/d	8/117 (6,8)
	IVB	b/d	b/d	2/117 (1,7)
Stadium choroby skórnej, n/N (%)	T ₁	1/66 (1,5)	2/51 (3,9)	3/117 (2,6)
	T ₂	5/66 (7,6)	25/51 (49,0)	30/117 (25,6)
	T ₃	1/66 (1,5)	9/51 (17,6)	10/117 (8,5)

⁵² Chorzy włączeni do badania MAVORIC mogli uczestniczyć, jeśli żyli w chwili zakończenia badania MAVORIC.

OMEGA (Beylot-Barry 2023)				
	T ₄	59/66 (89,4)	15/51 (29,4)	74/117 (63,2)
Stadium choroby węzłów chłonnych, n/N (%)	N ₀	31/66 (47,0)	30/51 (58,8)	61/117 (52,1)
	N ₁	5/66 (7,6)	4/51 (7,8)	9/117 (7,7)
	N ₂	8/66 (12,1)	4/51 (7,8)	12/117 (10,3)
	N ₃	6/66 (9,1)	2/51 (3,9)	8/117 (6,8)
	N _x	16/66 (24,2)	11/51 (21,6)	27/117 (23,1)
Stadium choroby narządów, n/N (%)	M ₀	64/66 (97,0)	51/51 (100,0)	115/117 (98,3)
	M ₁	2/66 (3,0)	0/51 (0,0)	2/117 (1,7)
Stadium choroby krwi, n/N (%)	B ₀	0/66 (0,0)	38/51 (74,5)	38/117 (32,5)
	B ₁	0/66 (0,0)	13/51 (25,5)	13/117 (11,1)
	B ₂	66/66 (100,0)	0/51 (0,0)	66/117 (56,4)
Wcześniejsze terapie CTCL ≥ 1*	n (%)	67 (97,1)	53 (100,0)	120 (98,4)
	Mediana (zakres)	3,0 (2; 5)	4,0 (3; 5)	3,0 (2; 5)
Rodzaj otrzymanych terapii CTCL przed MOGA, n/N (%)	Klasyczna chemioterapia**	28/67 (41,8)	28/53 (52,8)	56/120 (46,7)
	Beksaroten	50/67 (74,6)	42/53 (79,2)	92/120 (76,7)
	Metotreksat	50/67 (74,6)	37/53 (69,8)	87/120 (72,5)
	Interferon	30/67 (44,8)	22/53 (41,5)	52/120 (43,3)
	Romidepsyna	10/67 (14,9)	8/53 (15,1)	18/120 (15,0)
	Brentuksymab wedotyny	7/67 (10,4)	7/53 (13,2)	14/120 (11,7)
	GKS ogólnoustrojowe	9/67 (13,4)	4/53 (7,5)	13/120 (10,8)
	Worinostat	5/67 (7,5)	8/53 (15,1)	13/120 (10,8)
	ECP	47/67 (70,1)	11/53 (20,8)	58/120 (48,3)
	Inne	11/67 (16,4)	16/53 (30,2)	27/120 (22,5)
INTERWENCJA				
Interwencja badana: co najmniej jedna dawka mogamulizumabu				
PUNKTY KOŃCOWE				
Punkty uwzględnione w analizie: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (całkowita odpowiedź na leczenie (CR) lub częściowa odpowiedź na leczenie (PR); <ul style="list-style-type: none"> • całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR), • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; • odpowiedź na leczenie w poszczególnych kompartmentach; • czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS); • przeżycie całkowite (OS). Punkty nieuwzględnione w analizie: <ul style="list-style-type: none"> • brak. 				

*jeden chory mógł otrzymać więcej niż jedną wcześniejszą terapię CTCL

**Klasyczna chemioterapia obejmuje chemioterapię stosowaną w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami: gemcytabina (n=35), pegylowana liposomalna doksorubicyna (n=28), chlorambucyl (n=9), bendamustyna (n=6), cyklofosfamid-doksorubicyna-winkrystyna-prednizolon (CHOP, n=4; mini-CHOP, n=1), gemcytabina-oksaliplatyna (n=3), ifosfamid-etopozyd (n=3), cyklofosfamid-winkrystyna-prednizolon (n=1), cyklofosfamid-doksorubicyna-etopozyd-winkrystyna-prednizolon (n=1) i/lub winorelbina (n=1)

14.7.4. Badanie *Muniesa 2023*

<i>Muniesa 2023</i>					
METODYKA					
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne</p> <p>Opis metody randomizacji: nie dotyczy;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: spośród 67 chorych, którzy brali udział w badaniu utracono 1 (1,5%) chorego;</p> <p>Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że chorych włączano kolejno);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: niemożliwe do oceny (brak możliwości oceny badań jednoramiennych obserwacyjnych);</p> <p>Sponsor: Kyowa Kirin Pharma;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d, dane pochodzą z hiszpańskiego rejestru chorych z CTCL (RELCP, ang. <i>Spanish Primary Cutaneous Lymphoma Registry</i>);</p> <p>Okres obserwacji: dane były zbierane od 1 października 2018 r. do 2 października 2021 r., średnia okresu obserwacji wyniosła 18 mies., a mediana okresu obserwacji 18,4 mies. (zakres: 5,8; 29,1);</p> <p>Analiza statystyczna: analiza opisowa przedstawiająca mediany lub średnie wraz z miarami rozkładu. Zmienne kategoryczne wyrażono w liczbach bezwzględnych i procentach. Różnice między głównymi parametrami i typem choroby porównano stosując parametryczne lub nieparametryczne testowanie hipotez;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>					
POPULACJA					
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie CTCL; • stosowanie BW w okresie 01.10.2018-02.10.2021r. 					
Dane demograficzne					
Parametr	Łącznie	MF	SS	CD30 LPD	
Liczba chorych	67	48	7	12	
Mężczyźni, n (%)	41 (67,2)	31 (64,6)	4 (57,1)	6 (50,0)	
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia BW, średnia (zakres) [lata]	59 (24; 92)	58 (24; 92)	65 (43; 80)	59 (36; 76)	
Wcześniejsze terapie CTCL ≥ 1 , średnia (zakres)	4 (1; 11)	4 (2; 9)	5 (2; 11)	2 (1; 5)	
Czas od rozpoznania, średnia [lata]	5,7	6,3	4,4	4,2	
Stadium choroby, n (%)	IIB	35 (57,4)	35 (72,9)	0 (0,0)	b/d
	IIIA	4 (6,6)	3 (6,3)	0 (0,0)	b/d
	IIIB	1 (1,6)	1 (2,1)	0 (0,0)	b/d
	IVA ₁	10 (16,4)	6 (12,5)	5 (71,4)	b/d
	IVA ₂	5 (8,2)	3 (6,3)	2 (28,6)	b/d
Stadium choroby skórnej, n (%)	T ₁	b/d	b/d	b/d	1 (8,3)
	T ₂	b/d	b/d	b/d	4 (33,3)
	T ₃	b/d	b/d	b/d	7 (58,3)
Stadium choroby węzłów chłonnych, n (%)	N0/N1/N2	b/d	b/d	b/d	4 (33,3)
	<10%	26 (42,6)	21 (43,8)	4 (57,1)	1 (8,3)

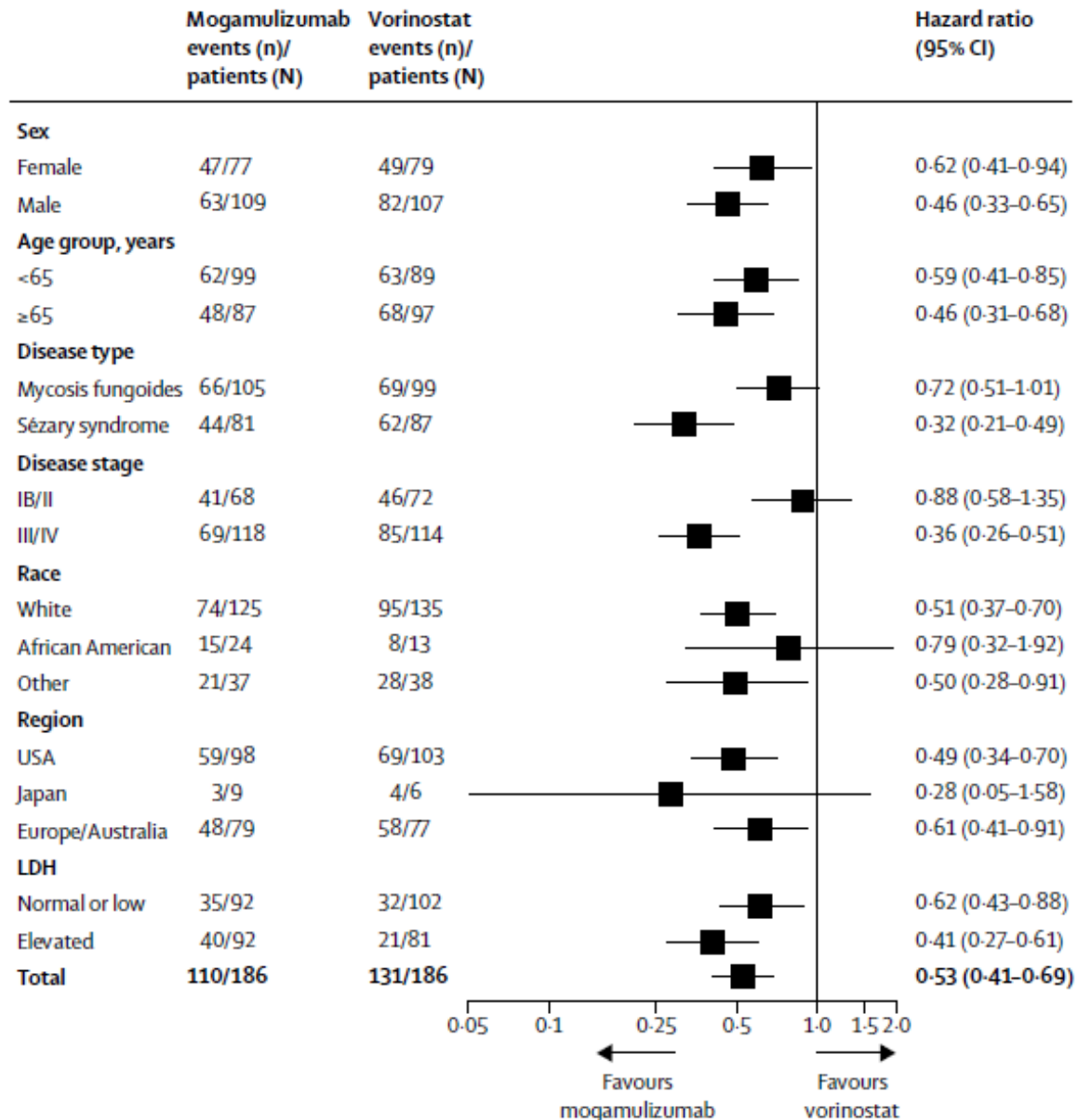
Muniesa 2023					
Obecność ekspresji cząsteczki CD30, n (%)	>10%	30 (49,2)	21 (43,8)	3 (42,9)	6 (50,0)
	Nieznana	11 (18,0)	6 (12,5)	0 (0,0)	5 (41,7)
Liczba cykli BW, mediana (p25; p27)		7 (4; 12)	8 (4; 12)	4 (2; 7)	7 (5; 16)
INTERWENCJA					
Interwencja badana: brentuksymab wedotyny dożylnie w dawce 1,8 mg/kg co 3 tygodnie					
PUNKTY KOŃCOWE					
Punkty końcowe uwzględnione w analizie					
<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie, w tym całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR), całkowita odpowiedź na leczenie (CR), częściowa odpowiedź na leczenie (PR); • progresja lub nawrót choroby; • czas wolny od progresji choroby (PFS); • odpowiedź na ponowne leczenie; • konieczność HSCT po leczeniu brentuksymabem wedotyny 					
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie					
<ul style="list-style-type: none"> • brak. 					

14.8. Dodatkowe wyniki z badania MAVORIC

Analiza PFS w podgrupach

Rysunek 25.

Wykres typu forest plot współczynników ryzyka dla PFS – analiza w podgrupach



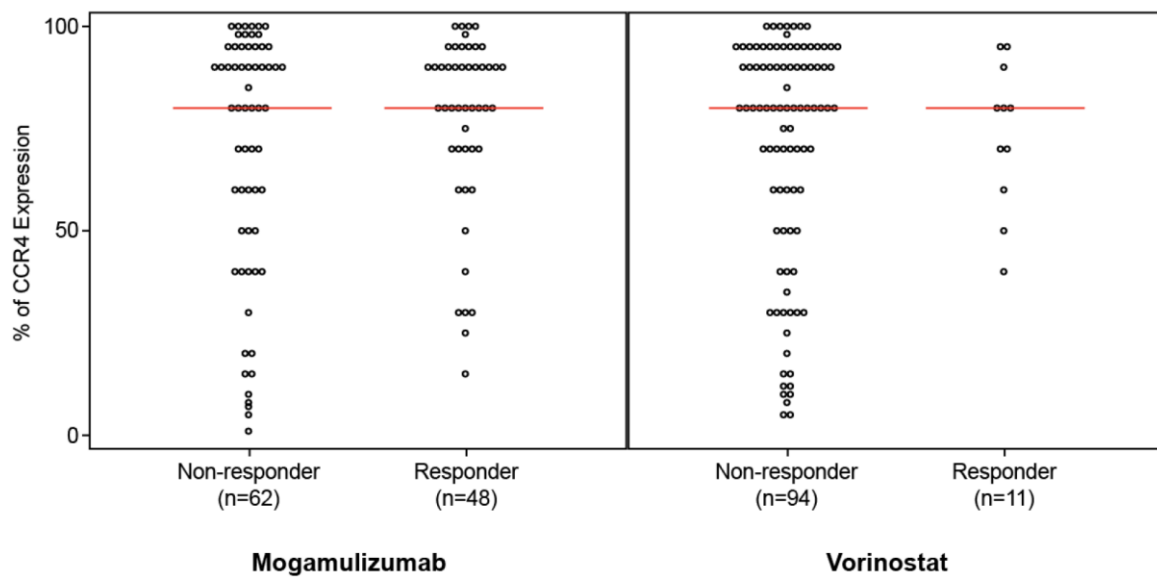
Ekspresja CCR4

W analizie eksploracyjnej łącznie 280 (97%) z 290 chorych z ocenianymi próbkami skóry stwierdzono ekspresję CCR4, wstępnie zdefiniowany jako co najmniej 10% naciekających

komórek limfoidalnych. Wszystkie próbki wykazywały co najmniej 1% dodatnich naciekających komórek limfoidalnych, przy medianie procentowej ekspresji CCR4 — w skali ciągłej — na poziomie 80% (zakres 1-100) dla 290 ocenianych chorych. Nie było widocznych różnic w proporcjach chorych osiągających ogólną odpowiedź na podstawie ekspresji CCR4 w skórze.

Rysunek 26.

Wykres punktowy ekspresji CCR4 i globalnego ogólnego wskaźnika odpowiedzi na podstawie oceny badacza



14.9. Ocena homogeniczności badań *MAVORIC* i *ALCANZA*

W niniejszym rozdziale dokonano analizy homogeniczności badań *MAVORIC* oraz *ALCANZA*. Jak wykazano poniżej, wśród zidentyfikowanych źródeł heterogeniczności wykazano populację oraz liczbę chorych uczestniczących w badaniach, interwencję badaną oraz dobór komparatora.

Metodyka

ALCANZA i *MAVORIC* to badania randomizowane, międzynarodowe, z grupą kontrolną, otwarte, fazy III. Dotyczyły one porównań względem innego leku. Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniach miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad grupą kontrolną (ang. *superiority*). Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność obydwu badań oceniono za pomocą skali Jadad na 3 punkty, ze względu na brak zaślepienia.

Badania były heterogeniczne pod względem zastosowanej interwencji oraz komparatora. Badaną interwencją w badaniu *MAVORIC* był MOG, a w badaniu *ALCANZA* brentuksymab wedotyny. Komparatorem w badaniu *MAVORIC* był WOR, a chorzy mieli możliwość zmiany leczenia na MOG po co najmniej dwóch cyklach, jeśli wystąpiła progresja choroby lub nietolerowana toksyczność pomimo zmniejszenia dawki WOR. W badaniu *ALCANZA* komparatorem był metotreksat lub beksaroten, w zależności od wyboru lekarza.

Populacja

Badania różniły się pod względem liczby chorych, w badaniu *MAVORIC* udział brało 372 chorych, natomiast w badaniu *ALCANZA* 132 chorych.

Badania znacznie różniły się również pod względem populacji chorych, w badaniu *MAVORIC* populację stanowili chorzy z MF lub SS w stadiach IB – IVB, natomiast w badaniu *ALCANZA* chorzy z pcALCL z obecną ekspresją cząsteczki CD30, a wyniki przedstawiono również dla subpopulacji chorych z MF (w stadiach IA – IVB z obecną ekspresją cząsteczki CD30), którzy stanowili 73,5% populacji chorych w badaniu *ALCANZA*.

Ponadto w badaniu *MAVORIC* chorzy w trakcie trwania badania mogli kontynuować stosowanie steroidów miejscowych o małej lub średniej sile działania lub ogólnoustrojowych

w małych dawkach (≤ 20 mg), jeśli stosowali je co najmniej przez 4 tyg. przed rozpoczęciem badania.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48.
Ocena homogeniczności badań MAJORIC i ALCANZA

Parametr	MAJORIC (Kim 2018)		ALCANZA (Prince 2017)		
	MOG	WOR	Brentuksymab wedotyny	Beksaroten/MTX	
Liczba chorych	186	186	64	64	
Mężczyźni (%)	109 (58,6)	107 (57,5)	33 (51,6)	37 (57,8)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	64 (54; 73)	65 (56; 72)	62 (51; 70)*	59 (48; 67)*	
Rodzaj choroby, n (%)	MF	105 (56,5)	99 (53,2)	48 (75,0)	49 (76,6)
	SS	81 (43,5)	87 (46,8)	n/d	n/d
	pcALCL	n/d	n/d	16 (25,0)	15 (23,4)
ECOG, n (%)	0	106 (57,0)	104 (55,9)	43 (67,2)	46 (71,9)
	1	78 (41,9)	82 (44,1)	18 (28,1)	16 (25,0)
	2	2 (1,1)	0 (0,0)	3 (4,7)	2 (3,1)
Ogólne informacje	Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, III fazy		Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, III fazy		
Klasyfikacja AOTMIT	IIA		IIA		
Skala Jadad	3/5 (brak zaślepienia)		3/5 (brak zaślepienia)		
Liczba ośrodków	61 (Australia, Dania, Francja, Hiszpania, Holandia, Japonia, Niemcy, Stany Zjednoczone, Szwajcaria, Wielka Brytania, Włochy)		52 (Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Francja, Hiszpania, Kanada Niemcy, Polska, Stany Zjednoczone, Szwajcaria, Wielka Brytania, Włochy)		
Sponsor	Kyowa Kirin		Millennium Pharmaceuticals Inc. i Seattle Genetics Inc.;		
Podjęcie do testowania hipotezy	Superiority		superiority		
Liczba chorych	Grupa badana (MOG): 186 Grupa kontrolna (WOR): 186		Grupa badana (brentuksymab wedotyny): 66 Grupa kontrola (metotreksat/beksaroten): 66		
Randomizacja	TAK, w stosunku 1:1 przy pomocy interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej, ze stratyfikacją według podtypu chłoniaka skóry T-komórkowego (MF vs SS) i stadium choroby (IB–II vs III–IV)		TAK, w stosunku 1:1 przy pomocy interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej, ze stratyfikacją według wyjściowej diagnozy choroby		
Zaślepienie	Brak		Brak		

Parametr	MAVORIC (Kim 2018)		ALCANZA (Prince 2017)	
	MOG	WOR	Brentuksymab wedotyny	Beksaroten/MTX
Populacja	Dorośli chorzy z MF/SS w stadiach IB – IVB, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową		Dorośli chorzy z MF w stadiach IA – IVB z obecną ekspresją cząsteczki CD30, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową. Dorośli chorzy z pcALCL z obecną ekspresją cząsteczki CD30, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową lub radioterapię.	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • histologicznie potwierdzony nawrotowy lub oporny na leczenie MF/SS; • wiek ≥ 18 r.ż.⁵³; • stadium choroby IB–IVB; • co najmniej jedno leczenie MF/SS ogólnoustrojowe zakończone niepowodzeniem⁵⁴ w wywiadzie; • wynik w skali sprawności wg ECOG ≤ 1; • wyniki parametrów hematologicznych i wątrobowych na odpowiednim poziomie; • czynność nerek na odpowiednim poziomie; • w przypadku leczenia przeciwciałem anti-CD4 lub alemtuzumabem w wywiadzie liczba komórek CD4+ musiała wynosić co najmniej 200/mm³. 		<ul style="list-style-type: none"> • rozpoznany MF/pcALCL z obecną ekspresją cząsteczki CD30⁵⁵; • wiek ≥ 18 r.ż.; • w wywiadzie co najmniej jedna ogólnoustrojowa terapia (w przypadku chorych z MF lub pcALCL) lub radioterapia (w przypadku chorych z pcALCL); • wynik w skali sprawności wg ECOG ≤ 2; 	
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • obecność LCT na początku badania; • leczenie mogamulizumabem w wywiadzie; • leczenie worinostatem w wywiadzie (krótka ekspozycja bez progresji lub oznak toksyczności była dozwolona z zatwierdzeniem przez sponsora); • obecność przerzutów do OUN; • aktywna choroba autoimmunologiczna; • obecność klinicznie istotnych niekontrolowanych chorób współistniejących; • przeszczepienie allogeniczne w wywiadzie; • leczenie ukierunkowane na skórę CTCL w czasie 2 tyg. przed 		<ul style="list-style-type: none"> • progresja podczas leczenia metotreksatem w wywiadzie; • progresja podczas leczenia beksarotenem w wywiadzie 	

⁵³ w Japonii ≥ 20 r.ż.

⁵⁴ leczenie zakończone niepowodzeniem ze względu na progresję lub toksyczność w ocenie głównego badacza.

⁵⁵ Obecność ekspresji cząsteczki CD30 zdefiniowano jako obecność co najmniej 10% komórek nowotworowych CD30+ lub nacieków limfoidalnych w co najmniej jednej próbce pobranej podczas biopsji

Parametr	MAVORIC (Kim 2018)		ALCANZA (Prince 2017)	
	MOG	WOR	Brentuksymab wedotyny	Beksaroten/MTX
	randomizacją lub leczenie ogólnoustrojowe CTCL w czasie 4 tyg. przed randomizacją.			
Interwencja	MOG w dawce 1 mg/kg mc. w infuzji dożylniej ⁵⁶ . Chorzy otrzymywali MOG: <ul style="list-style-type: none"> w pierwszym cyklu: w 1., 8., 15. i 22. dniu; w kolejnych cyklach: w 1. i 15. dniu⁵⁷. 		Brentuksymab wedotyny i.v. w dawce 1,8 mg/kg mc. co trzy tygodnie. Długość leczenia wynosiła 16 trzytygodniowych cykli ⁵⁸ .	
Komparator	WOR p.o. w dawce 400 mg raz dziennie. Chorzy przyjmujący WOR przez co najmniej dwa cykle, u których wystąpiła progresja choroby lub nietolerowana toksyczność pomimo zmniejszenia dawki i odpowiedniego postępowania w przypadku zdarzeń niepożądanych mogli przejść na leczenie MOG ⁵⁹ .		Metotreksat p.o. w dawce 5 – 50 mg raz w tygodniu lub beksaroten p.o. w dawce docelowej 300 mg/m ² . Długość leczenia wynosiła do 48 tyg. zależnie od decyzji badacza.	
Leczenie wspomagające	Chorzy mogli kontynuować stosowanie steroidów miejscowych o małej lub średniej sile działania lub ogólnoustrojowych w małych dawkach (≤20 mg), jeśli stosowali je co najmniej przez 4 tyg. przed rozpoczęciem badania. Przed pierwszym podaniem MOG zalecano premedykację paracetamolem i/lub lekiem przeciwhistaminowym (difenhydramina i.v. w dawce 50 mg).		n/d	
Okres obserwacji	Badanie trwało od grudnia 2012 r. do stycznia 2016 r.		Badanie trwało od sierpnia 2012 r. do lipca 2015 r. Mediana okresu obserwacji wynosiła 22,9 miesiąca (95%CI 18,4; 26,1).	
Punkty końcowe	Pierwszorzędowy punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS); 		Pierwszorzędowy punkt końcowy: ORR4 (odsetek chorych, którzy osiągnęli obiektywną ogólną odpowiedź trwającą co najmniej 4 miesiące). Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> obiektywna ogólna odpowiedź na leczenie (ORR); całkowita odpowiedź na leczenie (CR); 	

⁵⁶ chorzy mogli kontynuować leczenie do progresji choroby, nietolerancji leku, nietolerowanej toksyczności lub spełnienia jakichkolwiek innych kryteriów przerwania leczenia.

⁵⁷ długość jednego cyklu wynosiła 28 dni.

⁵⁸ dozwolone było dostosowanie dawki przez badacza w przypadku wystąpienia toksyczności zgodnie z ustalonymi wytycznymi dotyczącymi modyfikacji dawki. Leczenie kontynuowano do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

⁵⁹ zmiana leczenia na MOG była możliwa jedynie po omówieniu z osobą nadzorującą badanie i otrzymaniu zgody sponsora badania w celu upewnienia się, czy przyjmowanie WOR nie zostało przerwane przedwcześnie oraz czy zostały spełnione kryteria zgodne z protokołem do zmiany leczenia.

Parametr	MAVORIC (Kim 2018)		ALCANZA (Prince 2017)	
	MOG	WOR	Brentuksymab wedotyny	Beksaroten/MTX
	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR); czas trwania odpowiedzi na leczenie; czas do uzyskania odpowiedzi (TTR); jakość życia (Skindex-29, FACT-G, EQ-5D-3L, ItchyQoL, skala Likerta) oraz profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 		<ul style="list-style-type: none"> czas bez progresji choroby (PFS); profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	

*IQR

14.10. Ocena homogeniczności badań OMEGA i Muniesa 2023

Tabela 49.
Ocena homogeniczności badań OMEGA i Muniesa 2023

Parametr	OMEGA (Beylot-Barry 2023)		Muniesa 2023	
	SS	MF	SS	MF
Liczba chorych	69	53	7	48
Mężczyźni (%)	34 (49,3)	27 (50,9)	4 (57,1)	31 (64,6)
Wiek, średnia (SD) [lata]	67,3 (11,5)	65,8 (13,0)	65 (43; 80)*	58 (24; 92)*
Ogólne informacje	Badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe, RWE		Badanie retrospektywne, jednoramienne, RWE	
Klasyfikacja AOTMiT	niemożliwe do oceny (brak możliwości oceny badań jednoramiennych obserwacyjnych)		niemożliwe do oceny (brak możliwości oceny badań jednoramiennych obserwacyjnych)	
Skala NICE	7/8 (brak informacji, że chorych włączano kolejno)		7/8 (brak informacji, że chorych włączano kolejno)	
Liczba ośrodków	14 (Francja)		b/d, dane pochodzą z hiszpańskiego rejestru chorych z CTCL (RELCP, ang. <i>Spanish Primary Cutaneous Lymphoma Registry</i>)	
Sponsor	Kyowa Kirin Pharma		Kyowa Kirin Pharma	
Podejście do testowania hipotezy	n/d		n/d	
Liczba chorych	122		67	
Randomizacja	n/d		n/d	
Populacja	Chorzy z MF/SS którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia		Chorzy z CTCL CD30+ którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia	

Parametr	OMEGA (Beylot-Barry 2023)		Muniesa 2023	
	SS	MF	SS	MF
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż. przyjęcie co najmniej 1 dawki MOG w celu leczenia MF lub SS do marca 2020 r.⁶⁰ 		<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie CTCL; stosowanie BW w okresie 01.10.2018-02.10.2021r. 	
Kryteria wykluczenia	b/d		b/d	
Interwencja	Co najmniej jedna dawka mogamulizumabu		Brentuksymab wedotyny dożylnie w dawce 1,8 mg/kg co 3 tygodnie	
Okres obserwacji	Dane były zbierane do marca 2020 r., chorych włączano od 19.02.2014 r. do 02.03.2020 r. Mediana okresu obserwacji wyniosła 4,6 mies. (zakres: 0,5; 71,6).		Dane były zbierane od 1 października 2018 r. do 2 października 2021 r. Średnia okresu obserwacji wyniosła 18 mies., a mediana 18,4 mies. (zakres: 5,8; 29,1).	
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie, w tym całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR), całkowita odpowiedź na leczenie (CR), częściowa odpowiedź na leczenie (PR); czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie; odpowiedź na leczenie w poszczególnych narządach; czas wolny od progresji choroby (PFS); całkowite przeżycie (OS). 		<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie, w tym całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR), całkowita odpowiedź na leczenie (CR), częściowa odpowiedź na leczenie (PR); progresja lub nawrót choroby; czas wolny od progresji choroby (PFS); odpowiedź na ponowne leczenie; status choroby; konieczność HSCT po leczeniu brentuksymabem wedotyny 	

* Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia BW, średnia (zakres) [lata]

⁶⁰ Chorzy włączeni do badania MAJORIC mogli uczestniczyć, jeśli żyli w chwili zakończenia badania MAJORIC.

14.11. Wyniki z badania ALCANZA

Tabela 50.
Podsumowanie wyników skuteczności badania ALCANZA

Punkt końcowy	Brentuksymab wedotyny (N=64)	Beksaroten/MTX (N=64)
Odpowiedź ORR4 – pierwszorzędowy punkt końcowy		
Definicja	ORR4 zdefiniowano jako odsetek chorych, którzy osiągnęli obiektywną ogólną odpowiedź trwającą co najmniej 4 miesiące. Na ORR składała się: ocena skóry przez badacza; ocena radiograficzna węzłów i narządów wewnętrznych przez ośrodek niezależnej oceny, a w przypadku chorych z MF – liczba komórek Sézary'ego oceniona przez ośrodek niezależnej oceny.	
n (%)	36 (56,3)*	8 (12,5)**
RD (95% CI)	0,44 (0,29; 0,58)	
chorzy z MF, n (%)	24 (50,0) N=48	5 (10,2) N=49
RD (95% CI)	0,40 (0,23; 0,56)	
Odpowiedź ORR – drugorzędowy punkt końcowy		
Definicja	ORR zdefiniowano jako odsetek chorych, którzy osiągnęli obiektywną ogólną odpowiedź.	
n (%)	43 (67,2)	13 (20,3)
RD (95% CI)	0,47 (0,32; 0,62)	
chorzy z MF, n (%)	31 (64,6) N=48	8 (12,5) N=49
RD (95% CI), NNT	0,48 (0,31; 0,65)	
CR– drugorzędowy punkt końcowy		
Definicja	CR zdefiniowano jako liczbę chorych, którzy osiągnęli pełną odpowiedź na leczenie.	
n (%)	10 (15,6)	1 (1,6)
RD (95% CI)	0,14 (0,05; 0,23)	
chorzy z MF, n (%)	5 (10,4) N=48	0 (0,0) N=49
RD (95% CI), NNT	8,24 (1,37; 49,38)	
PFS – drugorzędowy punkt końcowy		
Definicja	Progresję choroby oceniano na podstawie niezależnego przeglądu ogólnych wyników odpowiedzi, stosując wytyczne ISCL/EORTC. PFS oceniano w populacji ITT oraz w subgroupach, w tym u chorych z MF.	
Mediana (ITT)	16,7	3,5
n, (%)	36 (56,3)	50 (78,1)
(95% CI)	0,27 (0,17; 0,43)	

Punkt końcowy	Brentuksymab wedotyny (N=64)	Beksaroten/MTX (N=64)
chorzy z MF, n (%)	30 (62,5) N=48	41 (83,7) N=49
chorzy z MF, mediana	16,1	3,5
HR (95% CI)	0,27 (0,16; 0,46)	

14.12. Wyniki z badania *Muniesa 2023*

14.12.1. Ocena skuteczności brentuksymabu wedotyny

W badaniu *Muniesa 2023* (*Muniesa 2023*) skuteczność brentuksymabu wedotyny została oceniona względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie, w tym całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR), całkowita odpowiedź na leczenie (CR), częściowa odpowiedź na leczenie (PR);
- progresja lub nawrót choroby;
- czas wolny od progresji choroby (PFS);
- konieczność HSCT po leczeniu brentuksymabem wedotyny.

Mediana okresu obserwacji w badaniu *Muniesa 2023* wynosiła 18,4 miesiący.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

14.12.1.1. Odpowiedź na leczenie

W badaniu *Muniesa 2023* ORR osiągnięto u 62,5% u chorych z MF i 71,4% u chorych z SS. Z kolei całkowita odpowiedź na leczenie (CR) i częściową odpowiedź na leczenie wystąpiła odpowiednio u 37,5% i 25% chorych z MF oraz u 28,6% i 42,9% chorych z SS).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51.
Odpowiedź na leczenie BW

Badanie	Punkt końcowy	MF		SS	
		n (%)	N	n (%)	N
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR)					
<i>Muniesa 2023</i>	ORR	30 (62,5)	48	5 (71,4)	7
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)					
<i>Muniesa 2023</i>	CR	18 (37,5)	48	2 (28,6)	7
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)					
<i>Muniesa 2023</i>	PR	12 (25,0)	48	3 (42,9)	7
Brak progresji choroby					

Badanie	Punkt końcowy	MF		SS	
		n (%)	N	n (%)	N
<i>Muniesa 2023</i>	Brak progresji choroby	13 (27,1)	48	2 (28,6)	7
Progresja choroby					
<i>Muniesa 2023</i>	Progresja choroby	5 (10,4)	48	0 (0,0)	7

W badaniu *Muniesa 2023* analizowano również odpowiedź ORR u chorych z MF/SS w zależności od stadium choroby. ORR odnotowano u 74,3% chorych u chorych z MF/SS w stadium choroby IIB oraz u 60% chorych w stadium IV, natomiast u chorych w stadium III odpowiedzi ORR nie odnotowano.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52.
Odpowiedź ORR u chorych z MF/SS w zależności od stadium choroby

Badanie	Punkt końcowy	MF/SS	
		n (%)	N
<i>Muniesa 2023</i>	Stadium IIB	26 (74,3)	35
	Stadium III	0 (0,0)	5
	Stadium IV	9 (60,0)	15

Ponadto w badaniu *Muniesa 2023* analizowano odpowiedź CR i PR w poszczególnych narządach u chorych z SS. W skórze i krwi odnotowano odpowiedź CR i PR odpowiednio u 2 i 3 chorych z SS.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 53.
Odpowiedź CR i PR u chorych z SS w poszczególnych narządach

Badanie	Punkt końcowy	SS	
		n (%)	N
Odpowiedź w skórze i krwi			
<i>Muniesa 2023</i>	CR w skórze i krwi	2 (28,6)	7
	PR w skórze i krwi	3 (42,9)	

14.12.1.2. Progresja/nawrót choroby

Progresja lub nawrót choroby podczas okresu obserwacji zaobserwowano u znacznego odsetka chorych leczonych brentuksymabem wedotyny. W populacji MF niemal u 59% chorych oraz populacji SS niemal 29% chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54.
Progresja lub nawrót choroby

Badanie	Punkt końcowy	MF		SS	
		n (%)	N	n (%)	N
Progresja lub nawrót choroby					
<i>Muniesa 2023</i>	Progresja lub nawrót choroby	28 (58,3)	48	2 (28,6)	7

14.12.1.3. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)

W badaniu *Muniesa 2023* mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby subpopulacji MF wyniosła 9,7 mies. Z kolei chorzy z SS nie osiągnęli tego punktu końcowego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Badanie	Punkt końcowy	MF		SS	
		Mediana (zakres) [miesiące]	N	Mediana (zakres) [miesiące]	N
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby					
<i>Muniesa 2023</i>	PFS	9,7 (4,9; 20,5)	48	b/d (8,1; b/d)	7

14.12.1.4. Przeszczepienie komórek hematopoetycznych (HSCT) po leczeniu brentuksymabem wedotyny

Przeszczepienie komórek hematopoetycznych po leczeniu brentuksymabem wedotyny miało miejsce u 5 chorych z MF oraz 2 chorych z SS.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56.
Przeszczerpienie komórek hematopoetycznych po leczeniu brentuksymabem wedotyny

Badanie	Punkt końcowy	MF		SS	
		n (%)	N	n (%)	N
Przeszczerpienie komórek hematopoetycznych po leczeniu brentuksymabem wedotyny					
<i>Muniesa 2023</i>	HSCT	5 (10,4)	48	2 (28,6)	7

14.12.2. Ocena bezpieczeństwa brentuksymabu wedotyny

W badaniu *Muniesa 2023* przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa stosowania brentuksymabu wedotyny w leczeniu chorych z SS i MF w warunkach realnej praktyki klinicznej.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane.

Mediana okresu obserwacji w badaniu *Muniesa 2023* wynosiła 18,4 miesiący.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

14.12.2.1. Zdarzenie niepożądane ogółem

W czasie okresu obserwacji wynoszącym 18,4 miesiąca raportowano zgony u 22,9 chorych z MF i żadnego chorego z SS. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 19,4% chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

Tabela 57.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem

Badanie	Okres obserwacji (mediana)	Punkt końcowy	Ogółem ⁶¹		MF		SS	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Zgony								
<i>Muniesa 2023</i>	18,4 mies.	Zgony ogółem	13 (19,4)	67	11 (22,9)	48	0 (0,0)	7
		Zgony z innej przyczyny	2 (3,0)		2 (4,2)		0 (0,0)	
		Zgony z powodu chłoniaka	11 (16,4)		9 (18,8)		0 (0,0)	
Zdarzenia niepożądane								
<i>Muniesa 2023</i>	18,4 mies.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	13 (19,4)	67	b/d	b/d	b/d	b/d
		Zdarzenia niepożądane ogółem	65 (97,0)		b/d		b/d	

14.12.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Do raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu *Muniesa 2023* należało miejscowe zakażenie skóry i wysypka (po 2 chorych), posocznica, limfadenopatia, piodermia zgorzelinowa, niedokrwistość z lub bez trombopenią, zapalenie trzustki, astenia, zapalenie wątroby, ostre zapalenie nerek i zespół dłoniowo-podeszwowy (po 1 chorym).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli.

Tabela 58.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie	Okres obserwacji (mediana)	Punkt końcowy	Ogółem	
			n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>Muniesa 2023</i>	18,4 mies.	Miejscowe zakażenie skóry	2 (3,0)	67
		Posocznica	1 (1,5)	
		Limfadenopatia	1 (1,5)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
<i>Muniesa 2023</i>	18,4 mies.	Piodermia zgorzelinowa	1 (1,5)	67
		Niedokrwistość z/bez trombopenią	1 (1,5)	

⁶¹ W tym 12 chorych z CD30 LPD

Badanie	Okres obserwacji (mediana)	Punkt końcowy	Ogółem	
			n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>Muniesa 2023</i>	18,4 mies.	Miejscowe zakażenie skóry	2 (3,0)	67
		Posocznica	1 (1,5)	
		Limfadenopatia	1 (1,5)	
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>Muniesa 2023</i>	18,4 mies.	Zapalenie trzustki	1 (1,5)	67
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>Muniesa 2023</i>	18,4 mies.	Astenia	1 (1,5)	67
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
<i>Muniesa 2023</i>	18,4 mies.	Zapalenie wątroby	1 (1,5)	67
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
<i>Muniesa 2023</i>	18,4 mies.	Ostre zapalenie nerek	1 (1,5)	67
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>Muniesa 2023</i>	18,4 mies.	Wysypka	2 (3,0)	67
		Zespół dłoniowo-podeszwowy	1 (1,5)	

14.12.2.3. Zdarzenia niepożądane

Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu *Muniesa 2023* należała polineuropatia (u 56,7% chorych).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli.

Tabela 59.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie	Okres obserwacji (mediana)	Punkt końcowy	Ogółem		
			n (%)	N	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
<i>Muniesa 2023</i>	18,4 mies.	Polineuropatia	Ogółem	38 (56,7)	67
			1.-2. stopnia	34 (50,7)	
			3. stopnia	4 (6,0)	

14.13. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 60.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Przegląd dla interwencji			
<i>Mustafayev 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Brak wyszczególnionych wyników dla populacji CTCL	Mustafayev K., Torres H., Hepatitis B virus and hepatitis C virus reactivation in cancer patients receiving novel anticancer therapies, Clin Microbiol Infect. 2022, 28(10):1321-1327
<i>Ottevanger 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne oceniające jakość życia chorych z CTCL leczonych MOGA, zaledwie 13 chorych brało udział, dodatkowo brak info czy byli to chorzy leczeni wcześniej	Ottevanger R., van Beugen S., Evers A. i in., Quality of Life in Cutaneous T-cell Lymphoma Patients Receiving Mogamulizumab: Important Factors to Consider, Cancers (Basel) 2022, 15(1):32
<i>Photiou 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Photiou L., van der Weyden C., McCormack C., Miles Prince H., Systemic Treatment Options for Advanced-Stage Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. Curr Oncol Rep. 2018, 20(4):32
<i>Alpdoga 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Alpdogan O., Kartan S., Johnson W., i in., Systemic therapy of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL), Chin Clin Oncol. 2019, 8(1):10
<i>Zhang 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Brak wyszczególnionych wyników dla populacji CTCL	Zhang T., Sun J., Li J., i in., Safety and efficacy profile of mogamulizumab (Poteligeo) in the treatment of cancers: an update evidence from 14 studies, BMC Cancer. 2021, 21(1):618
<i>Watson 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Watson S, Marx JB., Mogamulizumab-kpkc: A Novel Therapy for the Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma, J Adv Pract Oncol. 2019, 10(8):883-888
<i>Ollila 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Ollila TA., Sahin I., Olszewski AJ., Mogamulizumab: a new tool for management of cutaneous T-cell lymphoma, Onco Targets Ther. 2019, 12:1085-1094
<i>Remer 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Remer M, Al-Shamkhani A, Glennie M, Johnson P. Mogamulizumab and the

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			treatment of CCR4-positive T-cell lymphomas. Immunotherapy. 2014, 6(11):1187-206
<i>Ishitsuka 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie prospektywne, obserwacyjne. Brak wyodrębnienia wyników dla populacji MF i SS.	Ishitsuka K., Yurimoto S., Tsuji Y., i in., Safety and effectiveness of mogamulizumab in relapsed or refractory adult T-cell leukemia-lymphoma, Eur J Haematol. 2019, 102:407–415
<i>de Masson 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie biomarkerów dla MOG	de Masson A, Darbord D, Dobos G, i n., Macrophage-derived CXCL9 and CXCL11, T-cell skin homing, and disease control in mogamulizumab-treated CTCL patients. Blood 2022, 139(12):1820-1832
<i>Roelens 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie prospektywne, biomarkerów dla MOG	Roelens M, de Masson A, Andriillon A, i in., Mogamulizumab induces long-term immune restoration and reshapes tumour heterogeneity in Sézary syndrome. Br J Dermatol. 2022, 186(6):1010-1025
<i>Mukai 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie farmakokinetyki MOG	Mukai M., Mould D., Maeda H. i in., Exposure-Response Analysis for Mogamulizumab in Adults With Cutaneous T-Cell Lymphoma, The Journal of Clinical Pharmacology 2019, 60(1) 50–57
<i>Ogura 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie nie-RCT. Brak wyodrębnienia wyników dla populacji MF i SS	Ogura M, Ishida T, Hatake K, i in., Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-cc chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2014, 32(11):1157-63
<i>MAVORIC (Cowan 2021)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc do badania MAVORIC	Cowan R.A., Scarisbrick J.J., Zinzani P.L., i in., Efficacy and safety of mogamulizumab by patient baseline blood tumour burden: a post hoc analysis of the MAVORIC trial. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021, 35(11):2225-2238
<i>Duvic 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Duvic M, Evans M, Wang C. Mogamulizumab for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: recent advances and clinical potential. Ther Adv Hematol. 2016 Jun;7(3):171-4
<i>Fuji 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Fuji S, Shindo T. Friend or foe? Mogamulizumab in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			for adult T-cell leukemia/lymphoma. Stem Cell Investig. 2016 Oct 31;3:70
<i>Maeda 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie fazy I, brak wyszczególnionych wyników dla populacji CTCL	Maeda Y, Wada H, Sugiyama D, i in., Depletion of central memory CD8+ T cells might impede the antitumor therapeutic effect of Mogamulizumab. Nat Commun. 2021 Dec 14;12(1):7280
<i>Rozati 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Rozati S, Kim YH. Experimental treatment strategies in primary cutaneous T-cell lymphomas. Curr Opin Oncol. 2016 Mar;28(2):166-71
<i>MAVORIC (Horwitz 2021)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc do badania <i>MAVORIC</i>	Horwitz S, Zinzani PL, Bagot M, i in., Lack of impact of type and extent of prior therapy on outcomes of mogamulizumab therapy in patients with cutaneous T cell lymphoma in the MAVORIC trial. Leuk Lymphoma. 2021 Dec;62(13):3109-3118
<i>Oka 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Oka T, Miyagaki T. Novel and Future Therapeutic Drugs for Advanced Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. Front Med (Lausanne). 2019 May 29;6:116
<i>Zinzani 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd stosowanych terapii w CTCL	Zinzani PL, Bonthapally V, Huebner D, i in., Panoptic clinical review of the current and future treatment of relapsed/refractory T-cell lymphomas: Cutaneous T-cell lymphomas. Crit Rev Oncol Hematol. 2016 Mar;99:228-40
<i>Porcu 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc do badania <i>MAVORIC</i>	Porcu P, Hudgens S, Horwitz S, i in., Quality of Life Effect of the Anti-CCR4 Monoclonal Antibody Mogamulizumab Versus Vorinostat in Patients With Cutaneous T-cell Lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021 Feb;21(2):97-105
<i>Jouandet 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, z małą liczbą chorych (badanie liczyło 21 chorych, w tym 7 chorych z MF)	Jouandet M, Nakouri I, Nadin L, i in., Impact of Mogamulizumab in Real-Life Advanced Cutaneous T-Cell Lymphomas: A Multicentric Retrospective Cohort Study. Cancers (Basel). 2022 Mar 25;14(7):1659
<i>Polgárová 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	MOG stosowało 2 chorych w badaniu	Polgárová K, Polívka J, Kodet O, Klener P, Trněný M. Retrospective Analysis of 118 Patients With Cutaneous T-Cell Lymphomas: A Single-Center Experience. Front Oncol. 2022 Jun 7;12:884091

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>MAVORIC (Johnson 2021)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc do badania <i>MAVORIC</i>	Johnson WT, Kartan S, Sokol K, i in., Clinical characteristics and outcomes of black patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: a subgroup analysis of the phase III <i>MAVORIC</i> trial. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2021 Aug;62(8):1877-1883
<i>MAVORIC (Bagot 2022)</i>	Niewłaściwa metodyka	List do edytora	Bagot M, Dalle S, Sokol L, i in., Long-term disease control and safety with the anti-CCR4 antibody mogamulizumab: Post-hoc analyses from the <i>MAVORIC</i> trial of patients with previously treated cutaneous T-cell lymphoma. <i>Dermatol Ther</i> . 2022 Aug;35(8):e15634
<i>MAVORIC (Musiek 2021)</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny opisujący badanie MAIC – brak nowych informacji	Musiek ACM, Whittaker S, Horowitz SM, i in., Characterization and outcomes in patients with mogamulizumab-associated skin reactions in the <i>MAVORIC</i> trial. <i>Eur J Cancer</i> . 2021 Oct;156 Suppl 1:S46
<i>MAVORIC (Beylot- Barry 2022)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc do badania <i>MAVORIC</i>	Beylot-Barry M, Booken N, Weishaupt C, i in., Impact of blood involvement on efficacy and time to response with mogamulizumab in mycosis fungoides and Sézary syndrome. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2022 Aug 22
<i>Hong 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie fazy I/II; brak wyszczególnionych wyników dla populacji CTCL	Hong DS, Rixe O, Chiu VK, i in., Mogamulizumab in Combination with Nivolumab in a Phase I/II Study of Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. <i>Clin Cancer Res</i> . 2022 Feb 1;28(3):479-488
<i>Doi 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie fazy I; brak wyszczególnionych wyników dla populacji CTCL	Doi T, Muro K, Ishii H, i in., A Phase I Study of the Anti-CC Chemokine Receptor 4 Antibody, Mogamulizumab, in Combination with Nivolumab in Patients with Advanced or Metastatic Solid Tumors. <i>Clin Cancer Res</i> . 2019 Nov 15;25(22):6614-6622
<i>Saulite 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Saulite I, Guenova E, Hoetzenecker W. Adverse Reactions of Antibody-Therapy for Primary Cutaneous Lymphomas: Rituximab, Brentuximab Vedotin, Alemtuzumab, and Mogamulizumab. <i>Curr Probl Dermatol</i> . 2018;53:70-81
<i>Duvic 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie fazy I/II	Duvic M, Pinter-Brown LC, Foss FM, i in., Phase 1/2 study of mogamulizumab, a defucosylated anti-CCR4 antibody, in previously treated patients with cutaneous T-cell

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			lymphoma. Blood. 2015 Mar 19;125(12):1883-9
<i>MAVORIC (Hawkins 2022)</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie uzasadniające dostosowanie do zmiany terapii w trakcie leczenia w badaniu MAVORIC	Hawkins N, Muszbek N, Evans R, i in., Adjusting for treatment crossover in the MAVORIC trial: survival in advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome. J Comp Eff Res. 2022 Aug;11(11):805-813
<i>Polansky 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadków	Polansky M, Talpur R, Daulat S, i in., Long-Term Complete Responses to Combination Therapies and Allogeneic Stem Cell Transplants in Patients With Sézary Syndrome. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015 May;15(5):e83-93
<i>MAVORIC (ab konf. Remák 2021)</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. Analiza post hoc do badania MAVORIC	Remák E, Hawkins N, Jones T, i in., Understanding relative survival outcomes for patients with cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) subtypes mycosis fungoides and Sézary syndrome treated with mogamulizumab or vorinostat: combining Australian real-world evidence and MAVORIC phase 3 trial data. Eur J Cancer. 2021 Oct;156 Suppl 1:S18
<i>Horwitz 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Wywiad	Horwitz SM, A new target in CTCL: treating the skin, blood, and lymph nodes, Clin Adv Hematol Oncol. 2019 Jan;17(1):40-43
<i>Whittaker 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku	Whittaker S, Hoppe R, Prince HM. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. Blood. 2016 Jun 23;127(25):3142-53
<i>Duvic 2015a</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Duvic M. Choosing a systemic treatment for advanced stage cutaneous T-cell lymphoma: mycosis fungoides and Sézary syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015:529-44
<i>MAVORIC (ab konf. Musiek 2020)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc do badania MAVORIC	Musiek A.C.M., Whittaker S., Horwitz S.M., i in., Characterization and Outcomes in Patients with Mogamulizumab-Associated Skin Reactions in the MAVORIC Trial, Blood (2020) 136 (Supplement 1): 23
<i>MAVORIC (ab konf. Scarisbrick 2019)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc do badania MAVORIC	Scarisbrick J, Geskin LJ, Bagot M, i in. Efficacy of mogamulizumab in previously treated patients with less advanced mycosis fungoides (MF): results from the MAVORIC study,

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			European journal of cancer 119:S31-S32, 2019
<i>MAVORIC (ab konf. Sokol 2020)</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny badania MAVORIC. Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Sokol L, Duvic M, Musiek A., i in., Safety of Mogamulizumab in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Final Results from the Phase 3 MAVORIC Study, Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 20:S253, 2020
<i>MAVORIC (ab konf. Akilov 2020)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc do badania MAVORIC	Akilov O, Geskin L, Ito T, i in., Impact of Concomitant Steroids on Mogamulizumab Efficacy in MAVORIC, Volume 20, Supplement 1, September 2020, Pages S252-S253
<i>ab konf. Hudgens 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie relacji między stanem zdrowia a użytecznością zdrowotną zgłaszaną przez chorych poprzez analizę jakości życia	Hudgens S, Dunn J, Floden L, Spencer G, Relationship Between Health State And Patient Reported Outcome In Cutaneous T-Cell Lymphoma: An Exploratory Analysis, VALUE IN HEALTH 21 (2018) S1–S268
<i>MAVORIC (ab konf. Johnson 2019)</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny badania MAVORIC. Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Johnson WT, Kartan S, Nikbakht N, Porcu P, A Prospective Cohort of Black Patients with Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Subset Analysis of the Mavoric Trial, Blood (2019) 134 (Supplement_1): 4766
<i>MAVORIC (ab konf. Bagot 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc do badania MAVORIC	Bagot M, Dalle S, Sokol L, i in., Long-Term Clinical Benefit to Anti-CCR4 Mogamulizumab: Results from the Phase 3 Mavoric Study in Previously Treated Cutaneous T-Cell Lymphoma (CTCL), Blood (2018) 132 (Supplement 1): 2901
<i>MAVORIC (ab konf. Morris 2022)</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny badania MAVORIC. Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Morris S, Akilov O, Geskin L, i in., Impact of concomitant steroids on mogamulizumab efficacy in MAVORIC, Journal of oncology pharmacy practice, 28, 20-21, 2022
<i>MAVORIC (ab konf. Leoni 2019)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc do badania MAVORIC	Leoni M, Ito T, Jones T, Li J, EFFICACY AND SAFETY OF MOGAMULIZUMAB IN PREVIOUSLY TREATED, ADVANCED STAGE MYCOSIS FUNGOIDES AND SÉZARY SYNDROME PATIENTS: A POSTHOC ANALYSIS OF THE MAVORIC STUDY, Value in health, 22, S445-S446, 2019
<i>MAVORIC (ab konf. Quaglino 2021)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc do badania MAVORIC	Quaglino P, Iversen L, Dummer R., i in., PB1428 THE CORRELATION BETWEEN SKIN RESPONSE AND BLOOD INVOLVEMENT WITH

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			MOGAMULIZUMAB, Hemasphere. 2021 Jun; 5(Suppl): e566
<i>MAVORIC (ab konf. Scarisbrick 2019a)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc do badania <i>MAVORIC</i>	Scarisbrick J, Geskin LJ, Bagot M., i in., EFFICACY OF MOGAMULIZUMAB IN PREVIOUSLY TREATED PATIENTS WITH LESS ADVANCED MYCOSIS FUNGOIDES: RESULTS FROM THE MAVORIC STUDY, Hematological oncology, 37, 66-67, 2019
<i>MAVORIC (ab konf. Kim 2019)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc do badania <i>MAVORIC</i>	Kim YH, Ortiz-Romero PL, Pro B, i in., Time to next treatment in patients with previously treated cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) receiving mogamulizumab or vorinostat: a post-hoc analysis of the mavoric study, Hematological oncology, 285-286, 2019
<i>MAVORIC (ab konf. Zinzani 2021)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc do badania <i>MAVORIC</i>	Luigi Zinzani P, Ortiz-Romero P, Lima M, i in., TCL-389: Health-Related Quality of Life Effect of Mogamulizumab by Patient Blood Involvement, Clinical lymphoma, myeloma & leukemia, 21, S415-S416, 2021
<i>MAVORIC (ab konf. Kim 2020)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc do badania <i>MAVORIC</i>	Kim YH, Khodadoust MS, De Masson A i in., Patient characteristics of long-term responders to mogamulizumab: results from the mavoric study, Blood (2020) 136 (Supplement 1): 35
<i>ab konf. Hudgens 2018a</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny badania ustalającego, czy poszczególne pozycje w miarach wyników opisywanych przez chorych wykazują istotne różnice w trakcie leczenia	Hudgens S., Porcu P, Quaglino P, i in., Evaluation of Symptom and Side Effect Bother in Cutaneous TCell Lymphoma Patients Treated with Mogamulizumab or Vorinostat, Blood (2018) 132 (Supplement 1): 3592
<i>MAVORIC (ab konf. Sokol 2019)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc do badania <i>MAVORIC</i>	Sokol L, Kim YH, Ortiz-Romero PL, i in., Time to Next Treatment in Patients with Previously Treated Cutaneous T-Cell Lymphoma (CTCL) Receiving Mogamulizumab or Vorinostat: A MAVORIC Post-Hoc Analysis, Clinical lymphoma, myeloma & leukemia, 19, S361, 2019
<i>MAVORIC (ab konf. Huen 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc do badania <i>MAVORIC</i>	Huen A, Porcu P, Hudgens S., i in., Quality of Life in Cutaneous T-cell Lymphoma Patients Treated with the Anti-CCR4 Monoclonal Antibody Mogamulizumab versus Vorinostat: Results from MAVORIC, Clinical

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			lymphoma, myeloma & leukemia, 18, S289, 2018
<i>MAVORIC (ab konf. Musiek 2022)</i>	Niewłaściwa metodyka	Opis chorych i analiza histopatologicznych cech wysypki polekowej u chorych, którzy otrzymywali MOG w badaniu <i>MAVORIC</i> .	Musiek A, Whittaker S, Horwitz S, i in., Characterization and Outcomes in Patients with Mogamulizumab-Associated Skin Reactions in the <i>MAVORIC</i> Trial, <i>British journal of haematology</i> , 197, SUPPL 1, 192-193, 2022
<i>MAVORIC (ab konf. Beylot- Barry 2022)</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny badania <i>MAVORIC</i> . Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Beylot- Barry M, Booken N, Weishaupt C, i in., Efficacy of Mogamulizumab in Mycosis Fungoides by Patient Blood Involvement and Time to Response Analysis in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: A post hoc analysis of the <i>MAVORIC</i> Study, <i>British journal of haematology</i> , 197, SUPPL 1, 111-112, 2022
<i>MAVORIC (ab konf. Quaglino 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc do badania <i>MAVORIC</i>	Quaglino P, Hudgens S, Porcu P, i in., Quality of life in cutaneous t-cell lymphoma subjects treated with the anti-ccr4 monoclonal antibody mogamulizumab versus vorinostat: results from the phase 3 mavoric trial, <i>Hemasphere</i> , 2, 85, 2018
<i>MAVORIC (ab konf. Porcu 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny badania <i>MAVORIC</i> . Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Porcu P, Hudgens S, Quaglino P, i in., Quality of life in cutaneous T cell lymphoma patients treated with the anti-CCR4 monoclonal antibody mogamulizumab versus vorinostat: results from <i>MAVORIC</i> , <i>European journal of cancer</i> , 101, S38-S39, 2018
<i>MAVORIC (ab konf. Zinzani 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc do badania <i>MAVORIC</i>	Zinzani PL, Horwitz SM, Kim YH, i in., Efficacy of Mogamulizumab By Prior Systemic Therapy in Patients with Previously Treated Cutaneous T-Cell Lymphoma: Post Hoc Analysis from the Phase 3 Mavoric Study, <i>Blood</i> (2018) 132 (Supplement 1): 1619
<i>MAVORIC (ab konf. Zinzani 2019)</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny badania <i>MAVORIC</i> . Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Zinzani PL, Kim Y, Bagot M, i in., Combined results from the phase 3 <i>MAVORIC</i> study: primary safety and efficacy, with post hoc analyses on efficacy by prior systemic therapy, long term exposure of mogamulizumab (MOGA) in patients with cutaneous T-cell lymphoma (CTCL), and efficacy, and safety in early stage mycosis fungoides (MF) patients, <i>Haematologica</i> , 2019, 104, 46-

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>MAVORIC (ab konf. Tsianakas 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dotyczące jakości życia (Skindex-29 i FACT-G). Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Tsianakas A, Quaglino P, Hudgens S, i in., Quality of life in cutaneous T-cell lymphoma subjects treated with the anti-CCR4 monoclonal antibody mogamulizumab versus vorinostat: results from the phase 3 MAVORIC trial, <i>Oncol Res Treat</i> 2018;41(suppl 4):1–358
<i>MAVORIC (ab konf. Scarisbrick 2021)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc do badania <i>MAVORIC</i>	Scarisbrick J, Zinzani PL, Cowan R, i in., EP509 Efficacy and safety of mogamulizumab by patient blood classification, <i>Hemasphere</i> , 5, SUPPL 2, 218-, 2021
<i>MAVORIC (Zinzani 2020)</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. Analiza post hoc do badania <i>MAVORIC</i>	Zinzani PL, Horwitz SM, Kim YH, i in., Efficacy of mogamulizumab by prior systemic therapy in patients with previously treated cutaneous T-cell lymphoma in the phase 3 mavoric study, <i>Journal of the Dermatology Nurses' Association</i> , 12, 2, 2020
<i>MAVORIC (ab konf. Cowan 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny badania <i>MAVORIC</i> . Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Cowan R, Scarisbrick J, Dwyer K, i in., Mogamulizumab Demonstrates Significant Improvement in PFS Compared to Vorinostat in Patients with Previously Treated Cutaneous T-Cell Lymphoma (CTCL), <i>British Journal of Haematology</i> , 181, (Suppl. 1), 5–211, 2018
<i>MAVORIC (ab konf. Scarisbrick 2019b)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc do badania <i>MAVORIC</i>	Scarisbrick J, Zinzani PL, Horwitz S, i in., Efficacy of mogamulizumab in patients with previously treated cutaneous T-cell lymphoma: post hoc analysis from the phase III MAVORIC study, <i>British Association of Dermatologists</i> (2019) 181 (Suppl. S1), pp9–14
<i>MAVORIC (ab konf. Geskin 2019)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc do badania <i>MAVORIC</i>	Geskin LJ, Scarisbrick J, Bagot M, i in., Efficacy of mogamulizumab in previously treated patients with less advanced mycosis fungoides: Results from the MAVORIC study, <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2019, 37(15_suppl)
<i>MAVORIC (ab konf. Hudgens 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc do badania <i>MAVORIC</i>	Hudgens S, Floden L, Leoni M, i n., Evaluation of disease-specific skin symptom items on Skindex-29 in cutaneous t-cell lymphoma patients treated with mogamulizumab or vorinostat, <i>Value in Health</i> , 2018, 21:S73–S74

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>MAVORIC (ab konf. Pro 2019)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc do badania <i>MAVORIC</i>	Pro B, Kim YH, Ortiz-Romero PL, i in., Time to next treatment in patients with previously treated cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) receiving mogamulizumab or vorinostat: A MAVORIC post-hoc analysis, <i>Journal of Clinical Oncology</i> 37(15_suppl):7539-7539, 2019
<i>MAVORIC (ab konf. Scarisbrick 2019c)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc do badania <i>MAVORIC</i>	Scarisbrick J, Zinzani PL, Horwitz S, i in., Efficacy of Mogamulizumab by Prior Systemic Therapy in Patients With Previously Treated Cutaneous T-Cell Lymphoma: Post Hoc Analysis From the Phase 3 MAVORIC Study, <i>British Journal of Haematology</i> , 185, (Suppl. 1), 3–202, 2019
<i>MAVORIC (ab konf. Kim 2017)</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny badania <i>MAVORIC</i> . Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, i in., Anti-CCR4 Monoclonal Antibody, Mogamulizumab, Demonstrates Significant Improvement in PFS Compared to Vorinostat in Patients with Previously Treated Cutaneous T-Cell Lymphoma (CTCL): Results from the Phase III MAVORIC Study, <i>Blood</i> (2017) 130 (Suppl_1): 817
<i>MAVORIC (ab konf. Kim 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny badania <i>MAVORIC</i> . Brak nowych informacji względem publikacji pełnotekstowej	Kim YH, Bagot M, Rook AH, i in., Anti-CCR4 monoclonal antibody, mogamulizumab (Moga), demonstrates superior efficacy compared to vorinostat (Vor) in patients with previously treated cutaneous T-cell lymphoma (CTCL): results of the phase 3 MAVORIC study, <i>Journal of Investigative Dermatology</i> (2018), Volume 138
<i>ab konf. Zhao 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny badania real-world dotyczącego stosowania MOG podczas pandemii COVID-19	Zhao Y, Tang J, Zhou H, i in., TCL-456 Real-World Use of Mogamulizumab among Patients With Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome Before and During COVID-19 in the United States, <i>Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia</i> , S400, 2022
<i>ab konf. Zhao 2022a</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny badania real-world; dotyczącego schematów leczenia MF i SS w USA 2018-2020	Zhao Y, Tang J, Zhou H, i in., HSD105 Real-world treatment patterns among patients with mycosis fungoides and sézary syndrome in the united states between 2018 and 2020, <i>Value in health</i> , S498, 2022
<i>ab konf. Dwyer 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Opis badania fazy II, brak demografii i wyników	Dwyer K, Meier R, Hruska M, i in., Open-Label, Phase 2 Study To Assess

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			The Safety Of Mogamulizumab At 2 Mg/Kg Q4w Maintenance Dosing In Patients With Relapsed/Refractory Mf/Ss Subtypes Of Ctcl, J Immunother Cancer 202, 9(Suppl 2):A1–A1054
<i>ab konf. Wilding 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny	Wilding S, Molloy K, Scarisbrick J, i in., Tre-O2-01 Assessing the efficacy of mogamulizumab: a novel tool for the management of mycosis fungoides and Sézary syndrome, European Journal of Cancer 156S1 (2021) S1–S71
<i>ab konf. Foss 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc do badania MAJORIC	Foss F, Ito T, Dwyer K, Herr F, Change in Lymphocyte Count as a Predictor of Response to Mogamulizumab in Patients with Mycosis Fungoides or Sézary Syndrome, Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia S412, 2021
<i>ab konf. Zhao 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny	Zhao Y, Tang J, Zhou H, Fan J, PCN144 Real-World Treatment Patterns Among Patients With Mycosis Fungoides Or Sézary Syndrome In The United States, Value in Health 2021 24 Supplement 1 (S46)
<i>ab konf. Hirotsu 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny	Hirotsu K.E., Neal T.M., Khodadoust M.S., i n., Clinical Characterization of Mogamulizumab-Associated Rash during Treatment of Mycosis fungoides or Sézary syndrome, JAMA Dermatology 2021 157:6 (700-707)
<i>Kamijo 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Kamijo H, Miyagaki T, Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Updates and Review of Current Therapy, Curr. Treat. Options in Oncol. (2021) 22: 10
<i>Wolska-Washer 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Wolska-Washer A, Smolewski P, Robak T., Advances in the pharmacotherapeutic options for primary nodal peripheral T-cell lymphoma, Expert Opinion on Pharmacotherapy 2021 22:9 (1203-1215)
<i>Moore 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Moore D.C., Elmes J.B., Shibu P.A., i in., Mogamulizumab: An Anti-CC Chemokine Receptor 4 Antibody for T-Cell Lymphomas, Annals of Pharmacotherapy 2020 54:4 (371-379)
<i>Cohen 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie fazy Ib dla skojarzenia utomilumabu i mogamulizumabu	Cohen EEW, Pishvaian MJ, Shepard DR, i in., A phase Ib study of utomilumab (PF-05082566) in combination with mogamulizumab in

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			patients with advanced solid tumors, Journal for ImmunoTherapy of Cancer (2019) 7:342
<i>MAVORIC (ab konf. Cisneros 2019)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc do badania <i>MAVORIC</i>	Cisneros J., Whiddon S.E., Salamanca C., Turba E.P., Management of treatment-related adverse events in patients treated with mogamulizumab: A single-center experience, Journal of Oncology Pharmacy Practice 2019 25:3 Supplement (6)
<i>Drgona 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Drgona L., Gudiol C., Lanini S., i n., ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid or myeloid cells surface antigens [II]: CD22, CD30, CD33, CD38, CD40, SLAMF-7 and CCR4), Clinical Microbiology and Infection 2018 24 Supplement 2 (S83-S94)
<i>ab. konf. Hudgens 2018b</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc do badania <i>MAVORIC</i>	Hudgens S, Dunn J, Floden L, Spencer G, PCN168 Evaluation Of Meaningful Change In Patient-Related Outcomes For Patients With Cutaneous T-Cell Lymphoma, VALUE IN HEALTH 21 (2018) S1–S268
<i>ab konf. Zinzani 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Zinzani P., Bonthapally V., Huebner D., Semi-systematic, qualitative review of current and future treatment approaches for relapsed/refractory primary cutaneous t-cell lymphoma, Hematological Oncology 2015 33 SUPPL. 1 (303)
<i>ab konf. Duvic 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie poziomów ekspresji CCR4	Duvic M., Pinter-Brown L., Foss F., i in., Correlation of target molecule expression and overall response in refractory cutaneous t-cell lymphoma patients dosed with mogamulizumab (KW-0761), a monoclonal antibody directed against CC chemokine receptor type 4 (CCR4), Blood 2012 120:21
<i>ab konf. Kim 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie poziomów ekspresji CCR4	Kim Y.H., Pinter-Brown L., Foss F., i in., Results of a phase 1/2 study for KW-0761, a monoclonal antibody directed against CC chemokine receptor type 4 (CCR4), in CTCL patients, Melanoma Research 2011 21 SUPPL. 1 (e15-e16)

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Przegląd dla komparatorów			
<i>O'Donnell 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Porównanie wyników leczenia oraz określenie częstości występowania choroby i cech związanych z przeżyciem chorych z MF LTC (ang. <i>Large-cell transformation</i>)	O'Donnell M., Zaya R., Correia E. i in., Disease characteristics, prognosis, and response to therapy in patients with large-cell transformed mycosis fungoides: A single-center retrospective study, <i>J Am Acad Dermatol</i> 2022, 86(6):1285-1292
<i>ab. Konf. Blazejak 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny	Blazejak C., Stranzenbach R., Klemke C.-D., i in., Response to brentuximab vedotin in advanced stage MF/Sézary syndrome with low CD-30 expression: "real-life" data of the German Cutaneous Lymphoma Network, <i>European Journal of Cancer</i> 2021, 156(Suppl 1):S16-S17
<i>ab. konf. Hidalgo 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny	Hidalgo C.I., Gomez R.P., Martinez BV.D., Sanchez A.R., Effectiveness and Safety of treatment with brentuximab vedotin, <i>International Journal of Clinical Pharmacy</i> 2019, 41(1):374-375
<i>ab. konf. Horwitz 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do włączonego badania ALCANZA	Horwitz S.M., Scarisbrick J.J., Dummer R., i in., Updated analyses of the international, open-label, randomized, phase 3 alcanza study: Longer-term evidence for superiority of brentuximab vedotin versus methotrexate or bexarotene for CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (CTCL), <i>Blood</i> 2017, 130 Supplement 1
<i>ab. konf. Horwitz 2017a</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do włączonego badania ALCANZA	Horwitz S., Whittaker S., Duvic M. i in., Response by stage in CD30-positive (CD30+) cutaneous T cell lymphoma (CTCL) patients receiving brentuximab vedotin (BV) vs physician's choice (PC) in the phase 3 ALCANZA study, <i>Hematological Oncology</i> 2017, 35(Suppl 2):245-247
<i>ab. konf. Horwitz 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do włączonego badania ALCANZA	Horwitz S., Scarisbrick J., Prince H. i in., FINAL DATA FROM THE PHASE 3 ALCANZA STUDY: BRENTUXIMAB VEDOTIN (BV) VS PHYSICIAN'S CHOICE (PC) IN PATIENTS (PTS) WITH CD30-POSITIVE (CD30+) CUTANEOUS T-CELL LYMPHOMA (CTCL), <i>Hematological Oncology</i> 2019, 37:286-288

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>ab. konf. Jagadeesh 2019a</i>	Niewłaściwa metodyka	Skuteczność leczenia BV w zależności od ekspresji CD30	Jagadeesh D., Horwitz S., Bartlett N.L. i in., Response to brentuximab vedotin by CD30 expression: Results from five trials in PTCL, CTCL, and B-cell lymphomas, Hematological Oncology 2019, 37 (Suppl 2): 470-471
<i>ab. konf. Karadag 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu brało udział 10 chorych, w tym 6 z MF i 1 z SS	Karadag F.K., Arslan A., Pashayev T. i in., Real experience of brentuximab vedotin for cutaneous T cell lymphomas, Hematology, Transfusion and Cell Therapy 2020, 42(Suppl 1):20-21
<i>ab. konf. Khan 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny	Khan N., Noor S., Geller S. i in., A phase II trial of reduced dose brentuximab vedotin for cutaneous t-cell lymphomas, Hematological Oncology 2021, 39(Suppl 2):294-296
<i>ab. konf. Kim 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania ALCANZA, w którym nie przedstawiono wyników	Kim Y.H., Whittaker S., Dummer R. i in., Phase 3 study of brentuximab vedotin versus physician's choice of methotrexate or bexarotene in patients (PTS) with CD30-positive (CD30+) cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). The alcanza study, Hematological Oncology 2013, 31 SUPPL. 1 (278-)
<i>ab. konf. Kim 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do włączonego badania ALCANZA	Kim Y.H., Whittaker S., Horwit S.M. i in., Brentuximab Vedotin Demonstrates Significantly Superior Clinical Outcomes in Patients with CD30-Expressing Cutaneous T Cell Lymphoma Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene): The Phase 3 Alcanza Study, Blood 2016, 128(22):182-182
<i>ab. konf. Kim 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do włączonego badania ALCANZA	Kim Y.H., Whittaker S., Horwitz S.M. i in. Brentuximab vedotin demonstrates superior activity to standard therapy in CD30-expressing (CD30+) cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) in the randomized phase 3 ALCANZA study, Journal of Investigative Dermatology 2017 137(5): Suppl 1:S45-
<i>ab. konf. Kim 2017a</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do włączonego badania ALCANZA	Kim Y.H., Prince H.M., Whittaker S. i in., Brentuximab vedotin vs physician's choice in CTCL patients from the phase 3 ALCANZA study: analysis of outcomes by CD30 expression, Hematological oncology 2017, 35: 77-78

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>ab. konf. Kim 2017b</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do włączonego badania ALCANZA	Kim Y.H., Prince H.M., Whittaker S. i in., Outcomes by CD30 expression in patients with CTCL receiving brentuximab vedotin (BV) vs physician's choice (PC) in the Phase 3 ALCANZA study, Journal of clinical oncology 2017, 35(15): Suppl 1
<i>ab. konf. Kim 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do włączonego badania ALCANZA	Kim Y.H., Prince H.M., Whittaker S., i in., Superior clinical benefit of brentuximab vedotin in mycosis fungoides versus physician's choice irrespective of CD30 level or large cell transformation status in the phase 3 ALCANZA Study, Blood 2018, 132(Suppl 1):1646-1646
<i>ab. konf. Kim 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Niewłaściwa interwencja	Kim Y.H., Khodadoust M.S., De Masson A. i in., Patient characteristics of long-term responders to mogamulizumab: results from the MAVORIC study, Blood 2020, 136(Suppl 1): 35
<i>ab. konf. Papadavid 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RWE	Papadavid E., Pappa V., Kapniari E. i in., Real life data on advanced cutaneous T cell lymphoma patients treated with brentuximab vedotin: results from a multicenter European EORTC study, European Journal of Cancer 2019, 119(Suppl 1):S34-S35
<i>ab. Konf. Podkonjak 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników, jedynie porównanie użyteczności wskaźników oceniających jakość życia chorych	Podkonjak T., McCarthy G., Cranmer H., Birnie R., PCN472 PATIENT REPORTED HEALTH STATE UTILITIES IN CUTANEOUS T-CELL LYMPHOMA (CTCL) - AN ANALYSIS OF EQ-5D AND SKINDEX-29 DATA COLLECTED FROM THE ALCANZA TRIAL, Value in Health 2019, 22 (Suppl 3):S528
<i>ab. Konf. Prince 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do włączonego badania ALCANZA	Prince H.M., Dummer R., Whittaker S. i in., Patient-reported outcomes and quality of life in patients with cutaneous T cell lymphoma: results from the phase 3 ALCANZA study, Hematological oncology 2017, 35:247-248
<i>ab. konf. Puchinskaya 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny	Puchinskaya M., Dziaamidava S., Yauheni B., 898P T-cell lymphomas (TCL): Real-world experience analysis from cancer registry, Annals of Oncology 2020, 31:S653

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>ab. konf. Scarisbrick 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do włączonego badania ALCANZA	Scarisbrick J., Horwitz S.M., Miles Prince H. i in., Brentuximab vedotin (BV) versus physician's choice (PC) of methotrexate or bexarotene in adult patients with previously treated CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (CTCL; mycosis fungoides [MF] or primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma [pcALCL]): final time to next therapy (TTNT) results from the phase 3 ALCANZA study, European journal of cancer 2019, 119:S31
<i>ab. konf. Sibon 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla populacji MF/SS	Sibon D., Quittet P., Borel C. i in., Final analysis of an observational prospective study describing brentuximab vedotin use in routine practice in france for Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma, Abstract Book: 25th Congress of the European Hematology Association Virtual Edition, HemaSphere 2020, 4(S1)
<i>ab. konf. Stefoni 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak rozróżnienia na MF i SS; w badaniu brało udział 25 chorych z R/R CD30+ PTCL	Stefoni V., Corradini P., Orsucci L. i in., Brentuximab Vedotin As Single Agent in the Treatment of Relapsed/Refractory CD30 Positive Peripheral T-Cell Lymphoma Patients: A Phase 2 Study of the Fondazione Italiana Linfomi, Blood 2020, 136 (Suppl 1): 21
<i>ab. konf. Yu 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny	Yu S.-Y., Mills M., Figura N., Kim S., Clinical outcomes for patients with lymphoma treated with radiation therapy and brentuximab: Tolerability and efficacy, American Journal of Hematology 2020, 95(SUPPL 1):S33-S34
<i>ab. konf. Zagadailov 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do włączonego badania ALCANZA	Zagadailov E., Prince H.M., Whittaker S. i in., Phase 3 alcanza study of brentuximab vedotin (BV) or physician's choice (PC) of methotrexate (MTX) or bexarotene (BEX) in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (CTCL): number needed to treat analysis, Haematologica 2017, 102:251
<i>ab. Konf. Zhao 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny badania RWE	Zhao Y., Tang J., Herr F. i in., REAL-WORLD TREATMENT PATTERNS OVER TIME AMONG PATIENTS WITH MYCOSIS FUNGOIDES AND SÉZARY SYNDROME IN THE UNITED STATES, Journal of Managed Care and

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Specialty Pharmacy 2021, 27(10-B SUPPL):S35
<i>ab. Konf. Zhao 2021a</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny badania RWE	Zhao Y., Tang J., Herr F. i in., REAL-WORLD TREATMENT PATTERNS OVER TIME AMONG PATIENTS WITH MYCOSIS FUNGOIDES AND SÉZARY SYNDROME IN THE UNITED STATES, Value in Health 2021, 24(Suppl 1):S46
<i>Barta 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RWE, w którym populacja obejmowała chorych z MF oraz pcALCL. Brak wyróżnienia wyników dla populacji MF	Barta S.K., Liu N., DerSarkissian M. i in., Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes With Brentuximab Vedotin or Other Standard Therapies in Patients With Previously Treated Cutaneous T-Cell Lymphoma in the United States, Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2023, S2152-2650(23)02146-8
<i>Belada 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja w języku innym niż angielski (czeskim)	Belada D., Brentuximab vedotin in the treatment of relapsed CD30 positive cutaneous lymphoma – results of an international, open label, randomised, phase 3, multicentre trial – ALCANZA, Onkologie 2018, 12(3):123-127
<i>Dummer 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do włączonego badania ALCANZA	Dummer R., Prince H.M., Whittaker S. i in., Patient-reported quality of life in patients with relapsed/refractory cutaneous T-cell lymphoma: Results from the randomised phase III ALCANZA study, Eur J Cancer 2020, 133:120-130
<i>Duvic 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie nierandomizowane, otwarte bez grupy kontrolnej	Duvic M., Tetzlaff M.T., Gangar P. i in., Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis, J Clin Oncol. 2015, 33(32):3759-65
<i>Engelina 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Opis każdego chorego oddzielnie, tylko 13 chorych w badaniu	Engelina S., Saggiu M., Yoo J. i in., Brentuximab a novel antibody therapy: real-World Use Confirms Efficacy and Tolerability for CD30 positive cutaneous lymphoma, British journal of dermatology 2019, 182(3):799-800
<i>Enos 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Enos T.H., Feigenbaum L.S., Wickless H.W., Brentuximab vedotin in CD30+ primary cutaneous T-cell lymphomas: a review and analysis of existing data, Int J Dermatol 2017, 56(12):1400-1405

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Horwitz 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do włączonego badania ALCANZA	Horwitz S.M., Scarisbrick J.J., Dummer R. i in., Randomized phase 3 ALCANZA study of brentuximab vedotin vs physician's choice in cutaneous T-cell lymphoma: final data, Blood Adv. 2021, 5(23): 5098-5106
<i>Kim 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post hoc	Kim Y.H., Prince H.M., Whittaker S. i in., Response to brentuximab vedotin versus physician's choice by CD30 expression and large cell transformation status in patients with mycosis fungoides: An ALCANZA sub-analysis, Eur J Cancer 2021, 148:411-421
<i>Lamarque 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki w podgrupach w zależności od ekspresji CD30	Lamarque M., Bossard C., Contejean A. i in., Brentuximab vedotin in refractory or relapsed peripheral T-cell lymphomas: the French named patient program experience in 56 patients, Haematologica 2016, 101(3):e103-6
<i>Latzka 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Latzka J., Assaf C., Bagot M. i in., EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2023, Eur J Cancer 2023, 195:113343
<i>Lewis 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie, w którym wzięło udział 12 chorych	Lewis D.J., Talpur R., Huen A.O. i in., Brentuximab Vedotin for Patients With Refractory Lymphomatoid Papulosis: An Analysis of Phase 2 Results, JAMA Dermatol 2017, 153(12):1302-1306
<i>Lewis 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Retrospektywna seria przypadków	Lewis D.J., Haun P.L., Samimi S.S. i in., Brentuximab Vedotin for Relapsed or Refractory Sézary Syndrome, JAMA Dermatol 2021, 157(3): 317-321
<i>Papadavid 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	List do Edytora	Papadavid E., Kapniari E., Marinos L. i in., Efficacy and safety of Brentuximab Vedotin in advanced cutaneous T-Cell lymphomas patients, J Eur Acad Dermatol Venereol 2019, 33(5):e223-e225
<i>Papadavid 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RWE	Papadavid E., Kapniari E., Pappa V. i in., Multicentric EORTC retrospective study shows efficacy of brentuximab vedotin in patients who have mycosis fungoides and Sézary syndrome with variable CD30 positivity, Br J Dermatol 2021, 185(5):1035-1044
<i>Polgarova 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie dot. Stosowanych leków,	Polgárová K., Polívka J., Kodet O. i in., Retrospective Analysis of 118 Patients

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		wyniki dla wszystkich leków łącznie	With Cutaneous T-Cell Lymphomas: A Single-Center Experience, <i>Front Oncol.</i> 2022, 12:884091
<i>Prince 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do włączonego badania ALCANZA	Prince H.M., Kim Y.H., Horwitz S.M. i in., ALCANZA study group. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial, <i>Lancet</i> 2017, 390(10094):555-566
<i>Ribereau-Gayon 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie, w którym wzięło udział 6 chorych	Ribereau-Gayon E., Donzel M., Pham F. i in., Brentuximab-vedotin in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, prednisolone for the treatment of aggressive CD30-positive cutaneous T-cell lymphomas, <i>Leuk Lymphoma</i> 2023, 64(8):1424-1432
<i>Stainthorpe 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Stainthorpe A., Fleeman N., Houten R. i in., Brentuximab Vedotin for Treating Relapsed or Refractory CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal, <i>Pharmacoecoon Open</i> 2020, 4(4):563-574
<i>Suri 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania ALCANZA, w której przedstawiono wyniki dot. Badań laboratoryjnych i ADC.	Suri A., Mould D.R., Liu Y. i in., Population PK and Exposure-Response Relationships for the Antibody-Drug Conjugate Brentuximab Vedotin in CTCL Patients in the Phase III ALCANZA Study, <i>Clin Pharmacol Ther</i> 2018, 104(5):989-999

14.14. Skale oceny jakości badań

Tabela 61.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 62.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za	TAK	Tak Częściowo tak

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
	pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?		Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 63.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
---------	-------------------	---------------

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

Tabela 64.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne

Tabela 65.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

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

14.16. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 68.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	3.1
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	3.2.1
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	4
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	3.2
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	14.2; 14.3
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	2.2
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	14.7.1; 14.7.3
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	14.7.1; 14.7.3
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	14.7.1; 14.7.3
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	14.7.1; 14.7.3
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	14.7.1; 14.7.3

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	14.7.1; 14.7.3
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	14.7.1; 14.7.3
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	14.7.1; 14.7.3
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	4; 7; 6
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	10

15. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	22
Tabela 2. Charakterystyka badania włączonego do analizy	33
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	37
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania <i>MAVORIC</i> wg zaleceń Cochrane	50
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	52
Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	57
Tabela 7. Czas przeżycia wolny od progresji choroby	64
Tabela 8. Czas przeżycia wolny od progresji choroby wg stadium choroby	65
Tabela 9. Czas przeżycia wolny od progresji choroby wg stadium choroby	66
Tabela 10. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie*	67
Tabela 11. Odpowiedź na leczenie z uwzględnieniem podziału na podgrupy chorych MF i SS oraz stadium choroby (IB-IV)*	68
Tabela 12. Odpowiedź na leczenie wg miejsc zajętych chorobą*	69
Tabela 13. Czas trwania odpowiedzi na leczenie	71
Tabela 14. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie	71
Tabela 15. Przeżycie całkowite	73
Tabela 16. Jakość życia	74
Tabela 17. Czas do rozpoczęcia następnej terapii	74

Tabela 18. Profil bezpieczeństwa ogółem na podstawie badania MAVORIC.....	77
Tabela 19. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia.....	80
Tabela 20. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia	95
Tabela 21. Częstość występowania TEAE u chorych po zmianie terapii z worinostatu na mogamulizumab	111
Tabela 22. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłaszanych przez $\geq 10\%$ chorych.....	116
Tabela 23. Odpowiedź na leczenie MOG	122
Tabela 24. Odpowiedź na leczenie MOG według miejsc zajętych chorobą.....	122
Tabela 25. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie MOG	123
Tabela 26. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	124
Tabela 27. Oszacowana liczba chorych z przeżyciem wolnym od progresji choroby w czasie 12 miesięcy.....	124
Tabela 28. Przeżycie całkowite	124
Tabela 29. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.....	126
Tabela 30. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	126
Tabela 31. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania się z badania	127
Tabela 32. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**	128
Tabela 33. Zestawienie porównań możliwych do przeprowadzenia dla poszczególnych punktów końcowych.....	131
Tabela 34. Czas przeżycia wolny od progresji choroby dla porównania mogamulizumab vs brentuksymab wedotyny [Dane od Wnioskodawcy].....	132

Tabela 35. Czas przeżycia wolny od progresji choroby dla porównania worinostat vs metotreksat/beksaroten [Dane od Wnioskodawcy]	135
Tabela 36. Przeżycie całkowite dla porównania mogamulizumab vs brentuksymab wedotyny [Dane od Wnioskodawcy]	137
Tabela 37. Odpowiedź na leczenie – skóra dla porównania mogamulizumab vs brentuksymab wedotyny	141
Tabela 38. Odpowiedź na leczenie – skóra dla porównania worinostat vs metotreksat/beksaroten	141
Tabela 39. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych mogamulizumabem	149
Tabela 40. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych mogamulizumabem	153
Tabela 41 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla mogamulizumabu w populacji docelowej	167
Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	168
Tabela 43. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	168
Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – przegląd dla brentuksymabu wedotyny	170
Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – przegląd dla beksarotenu	171
Tabela 46. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy.....	172
Tabela 47. Ocena jakości przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2	174
Tabela 48. Ocena homogeniczności badań <i>MAVORIC</i> i <i>ALCANZA</i>	189

Tabela 49. Ocena homogeniczności badań <i>OMEGA</i> i <i>Muniesa 2023</i>	192
Tabela 50. Podsumowanie wyników skuteczności badania <i>ALCANZA</i>	194
Tabela 51. Odpowiedź na leczenie BW	196
Tabela 52. Odpowiedź ORR u chorych z MF/SS w zależności od stadium choroby	197
Tabela 53. Odpowiedź CR i PR u chorych z SS w poszczególnych narządach	197
Tabela 54. Progresa lub nawrót choroby	198
Tabela 55. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	198
Tabela 56. Przeszczepienie komórek hematopoetycznych po leczeniu brentuksymabem wedotyny	199
Tabela 57. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.....	199
Tabela 58. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	200
Tabela 59. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	201
Tabela 60. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	202
Tabela 61. Kryteria Cook.....	221
Tabela 62. Skala AMSTAR 2.....	221
Tabela 63. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	222
Tabela 64. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	223
Tabela 65. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	224
Tabela 66. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	225
Tabela 67. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	225
Tabela 68. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	226

16. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	26
Rysunek 2. Schemat badania MAVORIC	30
Rysunek 3. Podsumowanie badań <i>MAVORIC</i> i <i>ALCANZA</i>	31
Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – przegląd dla brentuksymabu wedotyny	59
Rysunek 5. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – przegląd dla beksarotenu.....	61
Rysunek 6. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS według oceny badacza w populacji (ITT)	64
Rysunek 7. Ogólna całkowita odpowiedź na leczenie	70
Rysunek 8. Dopasowanie krzywych NTFS do danych dla mogamulizumabu	75
Rysunek 9. Dopasowanie krzywych NTFS do danych dla ECM	75
Rysunek 10. Źródła danych dla porównania pośredniego.....	130
Rysunek 11. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS dla wyników mogamulizumabu i worinostatu (populacja ITT z badania <i>MAVORIC</i>) w porównaniu z brentuksymabem wedotyny i beksarotenem/metotreksatem (populacja ITT z badania <i>ALCANZA</i>).....	133
Rysunek 12. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS dla skorygowanych (MAIC) wyników mogamulizumabu (ITT) w porównaniu z brentuksymabem wedotyny	133
Rysunek 13. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS dla skorygowanych (MAIC) wyników mogamulizumabu (populacja MF z badania <i>MAVORIC</i>) w porównaniu z brentuksymabem wedotyny (populacja ITT z badania <i>ALCANZA</i>)	134

-
- Rysunek 14. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS dla skorygowanych (MAIC) wyników mogamulizumabu (populacja ITT* z badania *MAVORIC*) w porównaniu z brentuksymabem wedotyny (populacja ITT z badania *ALCANZA*) 134
- Rysunek 15. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS dla nieskorygowanych wyników worinostatu (populacja ITT z badania *MAVORIC*) w porównaniu z metotreksatem/beksarotenem (populacja ITT z badania *ALCANZA*) 135
- Rysunek 16. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS dla skorygowanych (MAIC) wyników worinostatu (ITT) w porównaniu z metotreksatem/beksarotenem 136
- Rysunek 17. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS dla skorygowanych (MAIC) wyników worinostatu (MF) w porównaniu z metotreksatem/beksarotenem 136
- Rysunek 18. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS dla wyników mogamulizumabu i worinostatu (dla populacji IIT z badania *MAVORIC*) w porównaniu z brentuksymabem wedotyny i wyborem lekarza (populacja ITT z badania *ALCANZA*) 138
- Rysunek 19. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS dla wyników mogamulizumabu (dla populacji ITT z badania *MAVORIC*) w porównaniu z brentuksymabem wedotyny (populacja ITT z badania *ALCANZA*) 138
- Rysunek 20. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS dla skorygowanych (MAIC) wyników mogamulizumabu (dla populacji ITT z badania *MAVORIC*) w porównaniu z brentuksymabem wedotyny (populacja ITT z badania *ALCANZA*) 139
- Rysunek 21. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS dla skorygowanych (MAIC) wyników mogamulizumabu (dla populacji MF z badania *MAVORIC*) w porównaniu z brentuksymabem wedotyny (populacja ITT z badania *ALCANZA*) 139
- Rysunek 22. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS dla skorygowanych (MAIC) wyników mogamulizumabu (dla populacji ITT* z badania *MAVORIC*) w porównaniu z brentuksymabem wedotyny (populacja ITT z badania *ALCANZA*) 140
- Rysunek 23. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS dla wyników brentuksymabu wedotyny i beksarotenu/metotreksatu (populacja MF z badania *ALCANZA*) 143
-

Rysunek 24. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS dla wyników brentuksymabu wedotyny (populacja MF i SS z badania <i>Muniesa 2023</i>).....	143
Rysunek 25. Wykres typu forest plot współczynników ryzyka dla PFS – analiza w podgrupach.....	186
Rysunek 26. Wykres punktowy ekspresji CCR4 i globalnego ogólnego wskaźnika odpowiedzi na podstawie oceny badacza.....	187

17. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>ab. konf. Hochmair 2023</i>	Hochmair M.J., Nadal E., D'yachkova Y., i in. Matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of treatment outcomes for selective RET inhibitors, selpercatinib and pralsetinib, in non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2023 Vol. 18 No. 4; 38P.
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Poteligeo® (mogamulizumab) w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sézary'ego – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2023
Braun 2020	Braun H., Yeung H., Chen S., Research Techniques Made Simple: Developing and Validating QOL Outcome Measures for Skin Diseases, <i>Journal of Investigative Dermatology</i> 2020, 140(10): 1888-1892
ChPL Poteligeo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Poteligeo®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/poteligeo-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 06.04.2023r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5):376-80
Coyle 2018	Coyle P.K., Shang S., Xiao Z. i in. <i>Matching-adjusted comparisons demonstrate better clinical outcomes with SC peginterferon beta-1a every two weeks than with SC interferon beta-1a three times per week. Multiple sclerosis and related disorders</i> , 22, 134-138, 2018
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Delgado 2021	Delgado A., Guddati A., Clinical endpoints in oncology – a primer, <i>Am J Cancer Res.</i> 2021, 11(4):1121-1131
Diels 2020	Diels J., Thilakarathne P., Cameron C. i in. <i>Adjusted treatment Comparisons between guselkumab and ustekinumab for treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: the COMPASS analysis.</i> <i>British Journal of Dermatology</i> , 183(2): 276-284, 2020
EMA 2017	EMA, Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man 2017, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf (data dostępu 22.10.2022r.)
EMA EPAR 2019	EMA Assessment Report 2019, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/poteligeo-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 06.04.2023r.)
FACT-G	FACT-G, https://www.facit.org/measures/FACT-G (data dostępu: 22.10.2022 r.)
Fasching 2021	Fasching P.A., Delea T.E., De Boer R., i in. <i>Matching-Adjusted Indirect Comparison of Ribociclib Plus Fulvestrant versus Palbociclib Plus Letrozole as First-Line Treatment of HR+/HER2- Advanced Breast Cancer.</i> <i>Cancer Management and Research</i> 2021:13 8179–8189
FDA 2018	FDA, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry 2018, https://www.fda.gov/media/71195/download (data dostępu: 05.04.2023 r.)
Gabes 2021	Gabes M., Zeidler C., Ständer S. i in., Refinement and validation of the ItchyQoL using classical test theory and item response theory resulted in a reduction of the response categories from a 5-point to a 3-point scale, <i>Br J Dermatol.</i> 2021, 185(3): 548-554
Hawkins 2022	Hawkins N, Muszbek N, Evans R, Dequen-O'Byrne P, Jones T, McNamara L. Adjusting for treatment crossover in the MAVORIC trial: survival in advanced

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	mycosis fungoides and Sézary syndrome. J Comp Eff Res. 2022 Aug;11(11):805-813
Higgins 2022	Higgins J.P.T., Thomas J, Chandler J, i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated August 2022). Cochrane, 2022. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 05.04.2023 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
Jaeschke 1989	Jaeschke R., Singer J., Guyatt G., Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference, Control Clin Trials 1989, 10(4):407-15
Janowski 2014	Janowski K., Steuden S., Bereza B., The Polish version of Skindex-29: psychometric properties of an instrument to measure quality of life in dermatology, Postepy Dermatol Alergol. 2014, 31(1):12-20
Kim 2018	Kim Y., Bagot M., Pinter-Brown L. i in., MAVORIC Investigators. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial, Lancet Oncol. 2018, 19(9):1192-1204
McClure 2017	McClure N., Sayah F., Xie F. i in., Instrument-Defined Estimates of the Minimally Important Difference for EQ-5D-5L Index Scores, Value Health 2017, 20(4): 644-650
Moher 2009	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med. 2009;; 151: 264–269
Olsen 2011	Olsen E., Whittaker S., Kim Y. i in., International Society for Cutaneous Lymphomas; United States Cutaneous Lymphoma Consortium; Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, J Clin Oncol. 2011, 29(18): 2598-607
Prinsen 2010	Prinsen C., Lindeboom R., Sprangers M. i in., Health-related quality of life assessment in dermatology: interpretation of Skindex-29 scores using patient-based anchors, J Invest Dermatol. 2010, 130(5): 1318-22
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med. 2009;; 151: 264–269
RECIST	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html (data dostępu: 06.04.2023r.)
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, BMJ 2017;358:j4008

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Tremblay 2018</i>	Tremblay G., Chandiwana D., Dolph M., i in. Matching-adjusted indirect treatment comparison of ribociclib and palbociclib in HR+, HER2- advanced breast cancer. <i>Cancer Manag Res.</i> 2018 May 22;10:1319-1327.
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Żołnerek 2011	Żołnerek J., Wysocki P., Jakość życia w onkologii w trakcie leczenia ukierunkowanego molekularnie chorych z rozpoznaniem rozlanego raka nerki, <i>Medical Edu</i> 2011, 1(4):293-303
MINT (ab. konf. Chalid 2023)	Chalid A., Booken N., Dippel E. i in., O-145 - Mogamulizumab in patients with mycosis fungoides or Sézary syndrome: interim analysis of the German non-interventional MINT study, <i>European Journal of Cancer</i> 2023, 190 (Suppl 1): S20-S21
MIBERIC (ab. konf. Romero 2023)	Romero P.O., Vallverdú R.P., Cravo M. i in., P-169 - Real-world effectiveness of mogamulizumab in patients with Sézary syndrome or mycosis fungoides in Spain and Portugal: The MIBERIC study, <i>European Journal of Cancer</i> 2023,190(Suppl 1): S31
Badania włączone do analizy	
MAVORIC (Kim 2018)	Kim Y., Bagot M., Pinter-Brown L. i in., MAVORIC Investigators. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial, <i>Lancet Oncol.</i> 2018, 19(9):1192-1204
ALCANZA (Prince 2017)	Prince H., Kim Y., Horwitz S. i in., ALCANZA study group. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial, <i>Lancet</i> 2017, 390(10094):555-566
OMEGA (Beylot-Barry 2023)	Beylot-Barry M., Quereux G., Nardin C. i in., Effectiveness of mogamulizumab in patients with Mycosis Fungoides or Sézary syndrome: A multicentre, retrospective, real-world French study, <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2023
Muniesa 2023	Muniesa C., Gallardo F., García-Doval I. i in., Brentuximab vedotin in the treatment of cutaneous T-cell lymphomas: Data from the Spanish Primary Cutaneous Lymphoma Registry, <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2023, 37(1):57-64
Opracowania wtórne włączone do analizy	
Valipour 2020	Valipour A., Jäger M., Wu P. i in., Interventions for mycosis fungoides, <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2020, 7(7):CD008946
Materiały od Wnioskodawcy	
Dane od Wnioskodawcy (GVD)	The Value of Mogamulizumab (Poteligeo®) in Cutaneous T-cell Lymphoma Global Value Dossier. 2021
Dane od Wnioskodawcy (OS_Moga vs BV)	Analizy OS Moga vs BV. 2023
Dane od Wnioskodawcy (PFS_Moga vs BV)	Analizy PFS Moga vs BV. 2023
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports	ADRReports, http://www.adrreports.eu/pl/search.html (data dostępu: 06.04.2023 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
ChPL Poteligeo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Poteligeo®, EMA, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/poteligeo-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 06.04.2023 r.)
FDA 2022	FDA Label 2022, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761051s015lbl.pdf (data dostępu: 30.09.2022r.)
WHO UMC	WHO, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 06.04.2023 r.)