

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza efektywności klinicznej

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, maj 2015



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	4
Indeks skrótów.....	6
1. CEL I KONSTRUKCJA ANALIZY.....	8
2. Metodyka	9
2.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej.....	9
2.2. Pytanie kliniczne.....	10
2.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu.....	12
2.4. Metody identyfikacji badań.....	15
2.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	15
2.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	17
2.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych.....	18
2.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych.....	18
2.6. Ocena jakości danych.....	19
2.6.1. Wiarygodność wewnętrzna.....	19
2.6.2. Wiarygodność zewnętrzna.....	20
2.7. Analiza ilościowa.....	21
2.7.1. Parametry efektywności klinicznej.....	21
2.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych.....	21
2.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych.....	22
2.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event).....	22
2.8. Metaanaliza statystyczna.....	22
2.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy.....	22
2.8.2. Analiza heterogeniczności.....	23
2.8.3. Wybór modelu oceny efektu.....	24
2.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich.....	24
3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	26
3.1. Cel i zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa.....	26
3.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	26
3.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA i URPL.....	31
4. Załączniki.....	33
4.1. Opis kwerend.....	33
4.1.1. Wyszukiwanie badań wtórnych.....	33
4.1.2. Wyszukiwanie badań pierwotnych.....	33
4.2. Diagram wyszukiwania publikacji.....	39
4.3. Formularze ekstrakcji danych.....	40
4.3.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2).....	40

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza efektywności klinicznej

4.3.2.	Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2).....	41
4.3.3.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2).....	42
4.3.4.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2).....	42
4.3.5.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2).....	43
4.3.6.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2).....	43
4.4.	Skale.....	44
4.4.1.	Skale oceny jakości badań.....	44
5.	Piśmiennictwo	46
	Spis tabel	55
	Spis Wykresów	56

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ekstrakcja danych ▪ Analiza wyników ▪ Synteza jakościowa i ilościowa wyników ▪ Dyskusja i ograniczenia ▪ Ocena wiarygodności badań ▪ Ocena zgodnie z GRADE ▪ Opracowanie dokumentu ▪ Dyskusja wyników i wnioski ▪ Streszczenie
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metodyka analizy ▪ Opracowanie strategii wyszukiwania ▪ Selekcja badań do analizy ▪ Ekstrakcja danych ▪ Analiza wyników ▪ Synteza jakościowa i ilościowa wyników ▪ Ocena wiarygodności badań ▪ Ocena zgodnie z GRADE ▪ Opracowanie dokumentu ▪ Dyskusja wyników i wnioski ▪ Poszerzona ocena bezpieczeństwa ▪ Streszczenie ▪ Nadzór merytoryczny
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Selekcja badań do analizy ▪ Ekstrakcja danych ▪ Analiza wyników ▪ Synteza jakościowa i ilościowa wyników ▪ Ocena wiarygodności badań ▪ Ocena zgodnie z GRADE ▪ Opracowanie dokumentu ▪ Dyskusja wyników i wnioski ▪ Streszczenie
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metodyka analiza ▪ Selekcja badań do analizy ▪ Ekstrakcja danych ▪ Korekta językowa
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ekstrakcja danych ▪ Analiza wyników ▪ Synteza jakościowa i ilościowa wyników ▪ Ocena wiarygodności badań ▪ Ocena zgodnie z GRADE ▪ Dyskusja wyników i wnioski ▪ Streszczenie
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Selekcja badań do analizy
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Selekcja badań do analizy
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Koncepcja analizy ▪ Koordynator prac
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza efektywności klinicznej

Eksperti kliniczni

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stano­wisko	Udział
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Konsultacje z zakresu problematyki raka piersi
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Konsultacje z zakresu hematologii
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Konsultacje z zakresu neurologii

Data zakończenia analizy: maj 2015 r.

© *Copyright by* Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: *Sandoz-Novartis Group*

INDEKS SKRÓTÓW

AC	doksorubicyna, cyklofosfamid
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CAF	cyklofosfamid, doksorubicyna, 5-fluorouracyl
CNF	cyklofosfamid, mitoksantron, 5-fluorouracyl
DA	daunorubicyna/cytarabina
DLBCL	chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FL	chłoniak grudkowy (ang. <i>follicular lymphoma</i>)
HAM	mitoksantron/wysokie dawki cytarabiny
HiDAC	wysokie dawki cytarabiny
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
MA	mitoksantron/cytarabina
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
m	metr
mg	miligram
MZL	chłoniaki strefy brzeżnej (ang. <i>marginal zone lymphoma</i>)
NC	mitoksantron, cyklofosfamid
NNH	(ang. <i>number needed to harm</i>) Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego, dodatkowego, niekorzystnego efektu klinicznego w określonym czasie.
NNT	(ang. <i>number needed to treat</i>) Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego, niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny w określonym czasie.
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
pc.	powierzchnia ciała
PICO(S)	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PTCL-NOS	chłoniak z obwodowych komórek T, nieokreślony (ang. <i>peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified</i>)
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RB	korzyść względna (ang. <i>relative benefit</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SPMS	wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego
R-CHOP	rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon
R-CNOP	rytuksymab, cyklofosfamid, mitoksantron, winkrystyna, prednizon
R-CVP	rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon
R-FM	rytuksymab, fludarabina, mitoksantron

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza efektywności klinicznej

RRMS	nawracająco-ustępująca postać stwardnienia rozsianego
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WMD	ważona różnica średnich (ang. <i>weighted mean difference</i>)

1. CEL I KONSTRUKCJA ANALIZY

Cel analizy

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej mitoksantronu (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną w populacji docelowej, którą stanowią:

1. pacjenci z przerzutowym rakiem piersi;
2. pacjenci z chłoniakiem nieziarniczym (typu *non-Hodgkin*);
3. dorośli pacjenci z ostrą białaczką nielimfocytową;
4. pacjenci z wtórnie postępującą (SPMS) lub nawracająco-ustępującą (RRMS) postacią stwardnienia rozsianego.

Analiza efektywności klinicznej została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD), przedstawioną w osobnym dokumencie: „Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego”, który stanowi integralną część raportu HTA dla produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe®).

W niniejszym dokumencie zamieszczono szczegółowy opis metodyki analizy efektywności klinicznej wraz z kryteriami włączenia/wykluczenia z analizy, dodatkową ocenę bezpieczeństwa, strategię wyszukiwania wraz z QUORUM oraz spis piśmiennictwa.

Wyniki analizy efektywności klinicznej mitoksantronu (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w ramach poszczególnych wskazań zamieszczono w osobnych dokumentach stanowiących załączniki do niniejszego opracowania:

- Załącznik 1: „Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej”
- Załącznik 2: „Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej”
- Załącznik 3: „Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nielimfocytowej – analiza efektywności klinicznej”
- Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu wtórnej postępującej (SPMS) lub nawracająco-ustępującej (RRMS) postaci stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej”.

2. METODYKA

2.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z wytycznymi HTA [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [2, 3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [4];
2. dodatkową ocenę bezpieczeństwa.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [5].

2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:

- sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
 4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
 5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
 6. Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
 7. Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
 8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [6].
 9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
 10. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [7].

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

2.2. Pytanie kliniczne

W ramach niniejszej analizy zostaną zrealizowane następujące cele:

1. Przedstawienie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mitoksantronu (Mitoxantron-Ebewe®) w porównaniu z doksorubicyną, podawanych w skojarzeniu z cyklofosfamidem oraz cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem piersi;

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza efektywności klinicznej

2. Przedstawienie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mitoksantronu (Mitoxantron-Ebewe®) podawanego
 - w schemacie R-FM (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron) w porównaniu z R-CHOP (rituksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) oraz R-CVP (rituksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) w leczeniu pierwszej linii w przypadku pacjentów z chłoniakiem grudkowym (schemat dla chłoniaków indolentnych);
 - w schemacie R-CNOP (rytuksymab, cyklofosfamid, mitoksantron, winkrystyna, prednizon) w porównaniu ze schematem R-CHOP (doksorubicyna zamiast mitoksantronu) w leczeniu indukującym w populacji pacjentów z agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym (schemat dla chłoniaków agresywnych).
3. Przedstawienie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mitoksantronu (itoxantron-Ebewe®) podawanego
 - w schemacie HAM (mitoksantron/wysokie dawki cytarabiny) w porównaniu z HiDAC (wysokie dawki cytarabiny) w konsolidującym leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie postacią ostrej białaczki szpikowej, w wieku poniżej 60 lat.
 - w schemacie MA (mitoksantron/cytarabina) w porównaniu ze schematem DA (daunorubicyna/cytarabina) w leczeniu indukującym w populacji pacjentów z ostrą białaczką szpikową, w wieku powyżej 60 lat.
4. Przedstawienie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mitoksantronu (Mitoxantron-Ebewe®) w porównaniu z placebo/BSC w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną lub wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Sandoz-Novartis Group*.

2.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS.

Wskazanie: przerzutowy rak piersi

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla wskazania: przerzutowy rak piersi.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	
Populacja	pacjenci z przerzutowym rakiem piersi	nieadekwatna populacja (brak przerzutów do narządów odległych)	
Interwencja	<p>NC</p> <p>mitoksantron 10-12 mg/m² i.v. dzień 1</p> <p>cyklofosfamid 600 mg/m² i.v. dzień 1</p> <p>cykl 21 dni</p>	<p>CNF</p> <p>cyklofosfamid 500 mg/m² i.v. dzień 1</p> <p>mitoksantron 10-12 mg/m² i.v. dzień 1</p> <p>5-fluorouracyl 500 mg/m² i.v. dzień 1</p> <p>cykl 21 dni</p>	nieadekwatny schemat leczenia (w zakresie substancji, dawki, czasu i drogi podania, długości cyklu leczenia)
Komparatory	<p>AC</p> <p>doksorubicyna 60 mg/m² i.v. dzień 1</p> <p>1 cyklofosfamid 600 mg/m² i.v. dzień 1</p> <p>cykl 21 dni</p>	<p>CAF</p> <p>cyklofosfamid 500 mg/m² i.v. dzień 1</p> <p>doksorubicyna 50 mg/m² i.v. dzień 1</p> <p>5-fluorouracyl 500 mg/m² i.v. dzień 1</p> <p>cykl 21 dni</p>	nieadekwatny schemat leczenia (w zakresie substancji, dawki, czasu i drogi podania, długości cyklu leczenia)
Wyniki	przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa, stabilizacja choroby, progresja), czas do progresji choroby, czas trwania odpowiedzi, czas do niepowodzenia leczenia, jakość życia, bezpieczeństwo terapii	inne niż wskazane w kryteriach włączenia	
Typ badań	badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT)	badania nierandomizowane, obserwacyjne, wtórne, przedkliniczne, opis przypadku	
Status publikacji	badania opublikowane pełnotekstowe, publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim	badania dostępne jedynie jako doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty, postery), oraz badania opublikowane w innych niż wskazane językach	

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza efektywności klinicznej

Wskazanie: chłoniak nieziarniczny (typu non-Hodgkin)

Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla wskazania: chłoniaki nieziarnicze.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	pacjenci z chłoniakami indolentnymi (FL, MZL) w stopniu zaawansowania II <i>bulky</i> , III i IV wg Ann Arbor	pacjenci z chłoniakami agresywnymi (DLBCL, PTCL-NOS) w stopniu zaawansowania II <i>bulky</i> , III i IV wg Ann Arbor
Interwencja	R-FM rytuksymab fludarabina mitoksantron cykl 21 dni, 4-8 cykli	R-CNOP rytuksymab 375 mg/m ² i.v. dzień 1 cyklofosfamid 750 mg/m ² i.v. dzień1 mitoksantron 10 mg/m ² i.v. dzień 1 winkrystyna 1,4 mg/m ² i.v. dzień1 prednizon 50 mg/m ² p.o. dni 1-5 cykl 21-28 dni, 6-8 cykli
Komparatory	R-CVP rytuksymab 375 mg/m ² i.v. dzień 1 cyklofosfamid 750 mg/m ² i.v. dzień 1 winkrystyna 1,4 mg/m ² i.v. dzień 1 prednizon 40 mg/m ² p.o. dni 1-5 cykl 21 dni, 4-8 cykli R-CHOP rytuksymab 375 mg/m ² i.v. dzień 1 cyklofosfamid 750 mg/m ² i.v. dzień 1 doksorubicyna 50 mg/m ² i.v. dzień 1 winkrystyna 1,4 mg/m ² i.v. dzień 1 prednizon 100 mg p.o. dni 1-5 cykl 21-28 dni, 4-8 cykli	R-CHOP rytuksymab 375 mg/m ² i.v. dzień1 cyklofosfamid 750 mg/m ² i.v. dzień1 doksorubicyna 50 mg/m ² i.v. dzień 1 winkrystyna 1,4 mg/m ² i.v. dzień1 prednizon 100 mg p.o. dni1-5 cykl 21-28dni, 6-8 cykli
Wyniki	przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa, stabilizacja choroby, progresja), czas do progresji choroby, czas trwania odpowiedzi, czas do niepowodzenia leczenia, bezpieczeństwo terapii	inne niż wskazane w kryteriach włączenia
Typ badań	badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT)	badania nierandomizowane, obserwacyjne, wtórne, przedkliniczne, opis przypadku
Status publikacji	badania opublikowane pełnotekstowe, publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim	badania dostępne jedynie jako doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty, postery), oraz badania opublikowane w innych niż wskazane językach

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza efektywności klinicznej

Wskazanie: ostra białaczka nielimfocytowa (szpikowa)

Tabela 3. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla wskazania: ostra białaczka nielimfocytowa (szpikowa).

Parametr	Kryteria włączenia		Kryteria wyłączenia
	indukcja	konsolidacja	
Populacja	pacjenci z AML w wieku >60 r.ż.	dorośli pacjenci z AML w wieku <60 r.ż.	nieadekwatna populacja
Interwencja	MA mitoksantron 12 mg/m ² i.v. dni 1-3 Ara-C 100-200 mg/m ² i.v. dni 1-7 (dopuszczona modyfikacja dawkowania)	HAM HiDAC 3g/m ² i.v. co 12 h dni 1-3 mitoksantron 10 mg/m ² i.v. dni 3-5 (dopuszczona modyfikacja dawkowania)	nieadekwatny schemat leczenia (w zakresie substancji i drogi podania)
Komparatory	DA daunorubicyna 45 mg/m ² i.v. dni 1-3 Ara-C 100 mg/m ² i.v. dni 1-7 ± kladrybina 5mg/m ² i.v. dni 1-5 (dopuszczona modyfikacja dawkowania)	HiDAC Ara-C 3g/m ² i.v. co 12 h dni 1, 3, 5 (dopuszczona modyfikacja dawkowania)	nieadekwatny schemat leczenia (w zakresie substancji i drogi podania – dopuszczalna modyfikacja dawkowania)
Wyniki	przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa, stabilizacja choroby, progresja), czas do progresji choroby, czas trwania odpowiedzi, czas do niepowodzenia leczenia, jakość życia, bezpieczeństwo terapii		inne niż wskazane w kryteriach włączenia
Typ badań	badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT)		badania nierandomizowane, obserwacyjne, wtórne, przedkliniczne, opis przypadku
Status publikacji	badania opublikowane pełnotekstowe, publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim		badania dostępne jedynie jako doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty, postery), oraz badania opublikowane w innych niż wskazane językach

Wskazanie: stwardnienie rozsiane

Tabela 4. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla wskazania stwardnienie rozsiane.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	pacjenci z wtórnie postępującą (SPMS) lub nawracająco-ustępującą (RRMS) postacią stwardnienia rozsianego	nieadekwatna populacja (inne postacie stwardnienia rozsianego)
Interwencja	mitoksantron w dawce 12 mg/m ² i.v. podawany co 3 miesiące	nieadekwatny schemat leczenia (w zakresie substancji, dawki, czasu i drogi podania)
Komparatory	naturalny przebieg choroby (placebo/ <i>best supportive care</i>)	nieadekwatny schemat leczenia (w zakresie substancji, dawki, czasu i drogi podania)
Wyniki	progresja niepełnosprawności, aktywność rzutowa, zmiany w obrazie MRI, bezpieczeństwo	inne niż wskazane w kryteriach włączenia
Typ badań	badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. <i>randomized clinical trial</i>)	badania nierandomizowane, obserwacyjne, wtórne, przedkliniczne, opis przypadku
Status publikacji	badania opublikowane pełnotekstowe, publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim	badania dostępne jedynie jako doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty, postery), oraz badania opublikowane w innych niż wskazane językach

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z firmą zlecającą analizę.

2.4. Metody identyfikacji badań

2.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi HTA [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano efektywność kliniczną mitoksantronu w analizowanych wskazaniach.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science*

2.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”. Zdecydowano o przygotowaniu wspólnej strategii wyszukiwania z uwzględnieniem wszystkich wskazań, które obejmuje raport HTA dla produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe®.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

elektroniczne bazy danych:

- Medline przez PubMed;
- Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
- EMBASE;

rejstry badań klinicznych:

- <http://www.clinicaltrials.gov>.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych dla analizowanej interwencji przeprowadzono w dniach 10.03.2015 (PubMed, Embase, Cochrane) oraz 07.04.2015 r. (clinicaltrials). W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”). Wyniki wyszukiwania w rejestrze badań klinicznych zamieszczono w rozdziale 2.4.3.

Przygotowano wspólną strategię wyszukiwania dla wszystkich analizowanych wskazań, a zastosowany filtr na randomizowane badania kliniczne pozwolił na identyfikację adekwatnych pozycji. W przygotowanej strategii nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej ani ocenianych punktów końcowych. Biorąc pod uwagę kryteria włączenia/wykluczenia z raportu (uwzględnianie badań w wersji pełnotekstowej) w strategii wyszukiwania w bazie Embase zastosowano ograniczenie wyszukiwania do „*article/article in press*”.

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „Opis kwerend”.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza efektywności klinicznej

- dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

2.6. Ocena jakości danych

2.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [4]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration*, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza efektywności klinicznej

- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji badanie eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg. Jadad [8].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1].

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [7] i zamieszczono w podsumowaniu.

2.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

2.7. Analiza ilościowa

2.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr.

Obliczenia statystyczne wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych Microsoft Office Excel 2007, gdzie wszystkie formuły do obliczania parametrów statystycznych wprowadzono w sposób ścisły zgodnie z metodyką opracowaną przez *Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration* zawartą w [9, 4]

Poprawność uzyskiwanych wyników potwierdza przeprowadzona weryfikacja porównawcza z wynikami otrzymanymi w programach R version 2.15.2 oraz StatsDirect version 2.6.8.

2.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. odds ratio). Zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [4], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża. Wówczas przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów w populacji łącznej badań, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił $\leq 1\%$, przy względnie małym efekcie interwencji, tj. $0,5 \leq OR \leq 2$, to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszla, bez korekty wartości zerowych.

W przypadku, gdy w jednej z grup nie wystąpiło żadne zdarzenie lub zdarzenie wystąpiło u wszystkich pacjentów procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszla z korektą pól zerowych), za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

Zdecydowano o nie przeprowadzaniu analizy statystycznej w przypadku, gdy w obu porównywalnych grupach terapeutycznych częstość występowania analizowanego punktu końcowego wynosi 100% lub zdarzenie nie wystąpiło w żadnej z grup.

Dla punktów końcowych dotyczących skuteczności, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR – *risk ratio, relative risk*; alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: RB– *relative benefit*), zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*.

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza efektywności klinicznej

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [4].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH– *number needed to harm*.

2.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means* w przypadku pojedynczego badania oraz WMD – *weighted mean difference* dla metaanaliz) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

2.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time-to-event*) podano wartość hazardu względnego (HR – ang. hazard ratio). Wartość HR jest wynikiem analizy krzywych przeżywalności (zazwyczaj w oparciu o test logrank) i określa względne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w badanych grupach przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło. Innymi słowy HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny (HR) jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane "z poziomu pacjenta", tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach, zatem w przeglądzie prezentowane są wartości HR obliczone przez autorów badań. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość p).

Dodatkowo wyniki przedstawiono w postaci mediany „czasu do wystąpienia” analizowanego punktu końcowego.

2.8. Metaanaliza statystyczna

2.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [4].

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza efektywności klinicznej

Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze meta-analizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości). Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

2.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [4] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I^2 [4, 10]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczności może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

2.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwana w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [4]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka).

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [4, 11].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników jednego lub większej liczby z włączonych badań błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

2.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [4]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

Metoda Mantela-Haenszela (dla niezerowych liczb zdarzeń w obu grupach) daje wiarygodną wartość oczekiwaną, jednak dla rzadkich zdarzeń daje relatywnie zbyt wysokie odchylenie (w konsekwencji zbyt szerokie przedziały ufności). Dla zerowej liczby zdarzeń domyślnie wprowadzana jest korekta pól zerowych (dodanie wartości 0,5), co dodatkowo nieznacznie zaburza wartość oczekiwaną OR (również zbliża ją ku wartości 1).

W przypadku, gdy w jednej z grup we wszystkich badaniach nie wystąpiło żadne zdarzenie procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszela z korektą pól zerowych), za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza efektywności klinicznej

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów w populacji łącznej badań, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił $\leq 1\%$, przy względnie małym efekcie interwencji, tj. $0,5 \leq OR \leq 2$, to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszela, bez korekty wartości zerowych.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

3. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

3.1. Cel i zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest mitoksantron (Mitoxantron-Ebewe®) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe®.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 16.05.2015, pochodzące w szczególności ze stron internetowych *European Medicines Agency* (EMA) [4], *Food and Drug Administration* (FDA) [5] i Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) [6].

3.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

W oparciu o Charakterystykę produktu leczniczego wyodrębniono zdarzenia niepożądane zarejestrowane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Mitoxantron-Ebewe®. Zdarzenia niepożądane zostały pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości ich występowania. Uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$) oraz rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i o nieznannej częstości (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 5. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych rejestrowanych podczas leczenia produktem leczniczym Mitoxantron-Ebewe® w oparciu o ChPL [3]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania					
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia kardiologiczne	zaburzenia rytmu serca		+				
	zmiany w EKG		+				
	zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory		+				
	duszność		+				
	bradykardia		+				

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza efektywności klinicznej

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania					
		Bardzo często	Często	Niezbym często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
	zatokowa						
	niewydolność serca			+			
	ból w klatce piersiowej			+			
	zawał mięśnia sercowego				+		
	kardiomiopatia					+	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	hipoplazja szpiku	+					
	granulocytopenia	+					
	neutropenia	+					
	nieprawidłowości dotyczące leukocytów	+					
	mielosupresja		+				
	leukopenia		+				
	trombocytopenia			+			
	niedokrwistość				+		
Zaburzenia neurologiczne	senność		+				
	zapalenie nerwów		+				
	dezorientacja		+				
	drgawki		+				
	niepokój		+				
	parestezje		+				
	ból głowy						+
Zaburzenia oka	odwracalne niebieskie zabarwienie twardówki				+		
	zapalenie spojówek						+
Zaburzenia	zapalenie błony		+				

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza efektywności klinicznej

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania						
		Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana	
układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	śluzowej nosa							
	nudności	+						
	wymioty	+						
	zapalenie błony śluzowej jamy ustnej		+					
	ból brzucha		+					
	zaparcie		+					
	biegunka		+					
	utrata apetytu		+					
	zapalenie błon śluzowych*		+					
	krwawienie z przewodu pokarmowego				+			
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	jadłowstręt				+			
	zaburzenia smaku						+	
	zapalenie trzustki						+	
	Zaburzenia nefrologiczne	nefrotoksyczność		+				
		łysienie	+					
		wysypka		+				
	Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	rumień		+				
		niebieskawe zabarwienie skóry				+		
		niebieskawe zabarwienie paznokci i oddzielanie się paznokcia od łożyska					+	
		martwica po podaniu						+

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza efektywności klinicznej

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania					
		Bardzo często	Często	Niezbym często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
	pozanaczyniowym **						
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperurykemia						+
	zakażenia	+					
	gorączka	+					
	zakażenia górnych dróg oddechowych	+					
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia dróg moczowych	+					
	zapalenie płuc,		+				
	posocznica,		+				
	zagrożające życiu zakażenia		+				
	zakażenia oportunistyczne						+
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	krwiaki						+
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym polipy i torbiele)	ostra białaczka szpikowa,						+
	zespół mielodysplastyczny,						+
	ostra białaczka						+
Zaburzenia naczyniowe	krwotok	+					
	niebieskie zabarwienie żył				+		
	zapalenie żył na skutek wynaczynienia					+	
	niedociśnienie tętnicze						+
Zaburzenia	zmęczenie	+					

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza efektywności klinicznej

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania					
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
ogólnoustrojowe i stany w miejscu podania	osłabienie	+					
	obrzęk		+				
	martwica					+	
	zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia						+
	obrzęk						+
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje nadwrażliwości		+				
	reakcje anafilaktyczne				+		
	zahamowanie czynności układu odpornościowego					+	
Zaburzenia hepatologiczne	wstrząs anafilaktyczny						+
	zaburzenia czynności wątroby,		+				
Zaburzenia hepatologiczne	Hepatotoksyczność		+				
	brak miesiączki (może być długotrwały i może odpowiadać przedwczesnej menopauzie),	+					
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	osłabienie spermiogenezy	+					
	lęk						+
Zaburzenia psychiczne	splątanie						+
	niebieskie zabarwienie moczu		+				
Parametry laboratoryjne	zmiany aktywności enzymów wątrobowych				+		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania					
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
	zmiany stężenia kreatyniny w surowicy				+		
	zmiany stężenia mocznika we krwi				+		
	zmiany stężenia bilirubiny we krwi				+		
	zmiany masy ciała						+

*Możliwość częstszych i bardziej nasilonych przypadków podczas leczenia ostrej białaczki. **Istnieją doniesienia o przypadkach wynaczynienia w miejscu podania, co może spowodować zaczerwienienie skóry, obrzęk, ból, pieczenie i (lub) niebieskawe zabarwienie skóry. Wynaczynienie może spowodować martwicę tkanek, również z koniecznością interwencji chirurgicznej i przeszczepienia skóry

Dodatkowo, u pacjentów otrzymujących dawki skumulowane >160 mg mitoksantronu/m² pc. należy monitorować czynność serca. U pacjentów leczonych wcześniej antracykliną lub innymi kardiotoksycznymi onkolitykami i (lub) poddanych radioterapii śródpiersia oraz u pacjentów z chorobą układu krążenia istnieje większe ryzyko kardiologicznych zdarzeń niepożądanych. Donoszono o kardiomiopatii oraz reakcjach anafilaktycznych lub rzekomoanafilaktycznych (w tym o wstrząsie).

Przemijająca leukopenia z najmniejszymi wartościami 10 do 13 dni po leczeniu (u 6% pacjentów ciężka leukopenia), trombocytopenia (u 1% pacjentów ciężka trombocytopenia). Mielosupresja jest niepożądanym zdarzeniem mitoksantronu ograniczającym dawkę. Cięższe lub przedłużające się zahamowanie czynności szpiku może występować u pacjentów, którzy zostali wcześniej poddani intensywnej chemioterapii lub radioterapii.

Podawanie inhibitorów topoizomerazy II, w tym mitoksantronu, w skojarzeniu z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi i (lub) radioterapią wiązało się z rozwojem ostrej białaczki szpikowej lub zespołu mielodysplastycznego (MDS). Rzadko podczas chemioterapii z zastosowaniem mitoksantronu w monoterapii, jak również podczas chemioterapii złożonej, obserwowano zespół rozpadu guza (charakteryzujący się hiperurykemią, hiperkaliemią, hiperfosfatemią i hipokalcemią).

Opisano dwa przypadki nagłego zgonu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych mitoksantronem. Nie wiadomo, czy istniał związek przyczynowy ze stosowaniem mitoksantronu.

3.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA i URPL

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] przeprowadzono identyfikację alertów dotyczących zdarzeń niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych *European Medicines Agency* [4], *Food and Drug Administration* [5] oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza efektywności klinicznej

Medycznych i Produktów Biobójczych [6]. Przeprowadzone wyszukiwanie dotyczyło substancji czynnej mitoksantron.

Pośród komunikatów dot. bezpieczeństwa dla produktów leczniczych na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną mitoksantron. Podobnych informacji nie zidentyfikowano również na stronie EMA.

Na stronach FDA zidentyfikowano następujące alerty:

*W przypadku pacjentów ze stwardnieniem rozsianym oraz pacjentów onkologicznych leczenie mitoksantronem zwiększa ryzyko rozwoju wtórnie ostrej białaczki szpikowej [7].

*Podczas leczenia mitoksantronem pacjentów ze stwardnieniem rozsianym konieczne jest monitorowanie stanu zdrowia pod kątem oceny kardiotoxyczności leku [8, 9]. Przyjmowanie leku może bowiem powodować wystąpienie potencjalnie śmiertelnej zastoinowej niewydolności serca. Do wystąpienia wymienionego zdarzenia niepożądanego może dojść zarówno podczas terapii jak i po miesiącach lub latach po przerwaniu leczenia. Ryzyko pojawienia się objawów kardiotoxyczności zwiększa się wraz ze wzrostem skumulowanej dawki leku. W przypadku pacjentów onkologicznych ryzyko wystąpienia objawowej zastoinowej niewydolności serca szacowane jest na 2,6% przy dawce skumulowanej do 140 mg/m² pc. [10].

4. ZAŁĄCZNIKI

4.1. Opis kwerend

4.1.1. Wyszukiwanie badań wtórnych

Tabela 6. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(Mitoxantrone OR mitoxanthrone OR mitoxantrona OR mitroxantrone OR dhaq OR dhad OR mitroxone OR mitozantrone OR pralifan OR onkotrone OR domitrone OR elsep OR formyxan OR misostol OR mitoxgen OR neotalem OR norexan OR novanthron OR novantron OR novantrone OR ralenova OR oncotron OR quinizarin	50
2.	nsc-279836 OR nsc 279836 OR nsc279836 OR nsc-287836 OR nsc 287836 OR nsc287836 OR nsc-299195 OR nsc 299195 OR nsc299195 OR nsc-301739 OR nsc 301739 OR nsc301739 OR nsc-301739d OR nsc 301739d OR nsc301739d" OR cl-232325 OR cl 232325 OR cl232325 OR cl 232315 OR cl232315 OR now 8534 OR now8534 OR now 85 34	0
3.	mitoxantrone acetate OR mitoxantrone hydrochloride OR mitoxantrone diacetate	1
4.	MeSH DESCRIPTOR Mitoxantrone EXPLODE ALL TREES	19
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	50

Data wyszukiwania: 01.04.2015 r.

4.1.2. Wyszukiwanie badań pierwotnych

Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Pubmed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(Mitoxantrone OR mitoxanthrone OR mitoxantrona OR mitroxantrone OR dhaq OR dhad OR mitroxone OR mitozantrone OR pralifan OR onkotrone OR domitrone OR elsep OR formyxan OR misostol OR mitoxgen OR neotalem OR norexan OR novanthron OR novantron OR novantrone OR ralenova OR oncotron OR quinizarin OR "nsc-279836" OR "nsc 279836" OR "nsc279836" OR "nsc-287836" OR "nsc 287836" OR "nsc287836" OR "nsc-299195" OR "nsc 299195" OR "nsc299195" OR "nsc-301739" OR "nsc 301739" OR "nsc301739" OR "nsc-301739d" OR "nsc 301739d" OR "nsc301739d" OR "cl-232325" OR "cl 232325" OR "cl232325" OR "cl 232315" OR "cl232315" OR "now 8534" OR "now8534" OR "now 85 34" OR "mitoxantrone acetate" OR "mitoxantrone hydrochloride" OR "mitoxantrone diacetate" OR "1, 4 dihydroxy 5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino) 9, 10 anthracenedione" OR "1, 4 dihydroxy 5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino) anthraquinone" OR "1, 4 dihydroxy 5, 8 bis ((2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethyl) amino) 9, 10 anthracenedione" OR "5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino) quinizarin" OR "quinizarin, 5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino)"	5894

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza efektywności klinicznej

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
2.	"Mitoxantrone"[Mesh]	3 808
3.	#1 OR #2	5 894
4.	"Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh] OR (lymphoma, non Hodgkins) OR (lymphoma, nonhodgkin) OR (lymphoma, non Hodgkin*) OR (Lymphoma*, High-Grade) OR (Lymphoma*, Intermediate-Grade) OR (Sarcoma*, Reticulum-Cell) OR (Reticulosarcoma*) OR (Lymphoma*, Low-Grade) OR (Lymphoma*, Mixed) OR (Sarcoma*, Lymphatic) OR (Lymphosarcoma*) OR (Lymphoma*, Diffuse) OR (Lymphoma*, Pleomorphic) OR (Lymphoma*, Undifferentiated) OR (Lymphoma*, Small Non-Cleaved Cell) OR (Lymphoma*, Small Cleaved Cell) OR NHL	102 296
5.	"Breast Neoplasms"[Mesh] OR (breast AND (cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR carcinoma)) OR (Human Mammary (Neoplasm OR neoplasms OR carcinoma OR carcinomas)) OR "cancer of breast" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR ((mammary OR mamma) cancer) OR ((mammary OR breast) gland cancer) OR "Cancer of Breast"	322 258
6.	"Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh] OR RRMS OR SPMS OR (Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting) OR (Multiple Sclerosis, Acute Relapsing) OR (Chronic Progressive Multiple Sclerosis) OR (Multiple Sclerosis, Progressive Relapsing) OR (Multiple Sclerosis, Remittent Progressive) OR (Progressive Relapsing Multiple Sclerosis) OR (Multiple Sclerosis, Secondary Progressive)	9947
7.	"Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh] OR (Acute Myeloid (Leukemia OR leukemias OR leukaemia OR leukaemias)) OR AML OR ANLL OR (Acute Myelogenous (Leukemia OR leukemias OR leukaemia OR leukaemias)) OR (Acute Myeloblastic (Leukemia OR leukemias OR leukaemia OR leukaemias)) OR (Acute Myelocytic (Leukemia OR leukemias OR leukaemia OR leukaemias)) OR (Acute nonlymphoblastic (Leukemia OR leukemias OR leukaemia OR leukaemias)) OR (Acute nonlymphocytic (Leukemia OR leukemias OR leukaemia OR leukaemias)) OR (acute granulocytic (leukemia OR leukemias OR leukaemia OR leukaemias))	70 792
8.	#4 OR #5 OR #6 OR #7	497 483
9.	#3 AND #8	2 678
10.	#9: Filters: Systematic Reviews	43
11.	#9:Filters: Randomized Controlled Trial	267
12.	random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms]	804 489
13.	#12 AND #9	330
14.	#11 OR #13	383

Data wyszukiwania: 10.03.2015r.

Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Mitoxantrone OR mitoxanthrone OR mitoxantrona OR mitroxantrone OR dhaq OR dhad OR mitroxone OR mitozantrone OR pralifan OR onkotrone OR domitrone OR elsep OR formyxan OR misostol OR mitoxgen OR neotalem OR norexan OR novanthron OR novantron OR novantrone OR ralenova OR oncotron OR quinizarin OR "nsc-279836" OR "nsc 279836" OR "nsc279836" OR "nsc-287836" OR "nsc 287836" OR "nsc287836" OR "nsc-299195" OR "nsc 299195" OR nsc299195 OR "nsc-301739" OR "nsc 301739" OR "nsc301739" OR "nsc-301739d" OR "nsc 301739d" OR "nsc301739d" OR "cl-232325" OR "cl 232325" OR cl232325 OR "cl 232315" OR cl232315 OR "now 8534" OR now8534 OR "now 8534" OR (mitoxantrone acetate) OR (mitoxantrone hydrochloride) OR (mitoxantrone diacetate) OR "1, 4 dihydroxy 5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino) 9, 10 anthracenedione" OR "1, 4 dihydroxy 5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino) anthraquinone" OR "1, 4 dihydroxy 5, 8 bis ((2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethyl) amino) 9, 10 anthracenedione" OR "5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino) quinizarin" OR "quinizarin, 5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino)"	20 109
2.	'mitoxantrone'/exp	19 468
3.	#1 OR #2	20 109
4.	'nonhodgkin lymphoma'/exp OR (non Hodgkin s lymphoma) OR (nonhodgkin lymphoma) OR (lymphoma, non Hodgkin*) OR (High-Grade, Lymphoma*) OR (Intermediate-Grade, Lymphoma*) OR (Reticulum-Cell, Sarcoma*) OR (Reticulosarcoma*) OR (Low-Grade, Lymphoma*) OR (Mixed Lymphoma*) OR (Lymphatic, Sarcoma*) OR (Lymphosarcoma*) OR (Diffuse, Lymphoma*) OR (Lymphoma*, Pleomorphic) OR (Undifferentiated, Lymphoma*) OR (Small Non-Cleaved Cell, Lymphoma*) OR (Small Cleaved Cell, Lymphoma*) OR NHL	154 249
5.	'breast cancer'/exp OR (Breast (cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR carcinoma)) OR (Human mammary (neoplasm* OR carcinoma*)) OR "cancer of breast" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR ((mammary OR mamma) cancer) OR ((mammary OR breast) gland cancer) OR "Cancer of Breast"	451 867
6.	'multiple sclerosis'/exp OR (Multiple Sclerosis Chronic Progressive) OR RRMS OR SPMS OR (Multiple Sclerosis Relapsing Remitting) OR (Multiple Sclerosis Acute Relapsing) OR (Multiple Sclerosis Remittent Progressive) OR (Progressive Relapsing Multiple Sclerosis) OR (Multiple Sclerosis Secondary Progressive)	86 560
7.	'acute granulocytic leukemia'/exp OR (Acute Myeloid (Leukemia* OR leukaemia*)) OR AML OR ANLL OR (Acute Myelogenous (Leukemia* OR leukaemia*)) OR (Acute Myeloblastic (Leukemia* OR leukaemia*)) OR (Acute Myelocytic (Leukemia* OR leukaemia*)) OR (Acute nonlymphoblastic (Leukemia* OR leukaemia*)) OR (Acute	88 511

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza efektywności klinicznej

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	nonlymphocytic (Leukemia* OR leukaemia*) OR (acute granulocytic (Leukemia* OR leukaemia*))	
8.	#4 OR #5 OR #6 OR #7	757 017
9.	#3 AND #8	11 606
10.	#9 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	281
11.	#10/ article/de	78
12..	'randomization'/exp OR random*:ab,ti OR (random allocation):ab,ti OR (randomized controlled trial*):ab,ti OR (randomized controlled stud*):ab,ti OR randomization:ab,ti	970 664
13.	#9 AND #12	1 250
14	#9 AND 'randomized controlled trial'/de	517
15.	#13 OR #114/embase lim and (article or article in press)	644

Data wyszukiwania: 10.03.2015r.

Tabela 9. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Mitoxantrone OR mitoxanthrone OR mitoxantrona OR mitroxantrone OR dhaq OR dhad OR mitroxone OR mitozantrone OR pralifan OR onkotrone OR domitrone OR elsep OR formyxan OR misostol OR mitoxgen OR neotalem OR norexan OR novantron OR novantron OR novantrone OR ralenova OR oncotron OR quinizarin OR "nsc-279836" OR "nsc 279836" OR "nsc279836" OR "nsc-287836" OR "nsc 287836" OR "nsc287836" OR "nsc-299195" OR "nsc 299195" OR nsc299195 OR "nsc-301739" OR "nsc 301739" OR "nsc301739" OR "nsc-301739d" OR "nsc 301739d" OR "nsc301739d" OR "cl-232325" OR "cl 232325" OR cl232325 OR "cl 232315" OR cl232315 OR "now 8534" OR now8534 OR "now 85 34" OR (mitoxantrone acetate) OR (mitoxantrone hydrochloride) OR (mitoxantrone diacetate) OR "1, 4 dihydroxy 5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino) 9, 10 anthracenedione" OR "1, 4 dihydroxy 5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino) anthraquinone" OR "1, 4 dihydroxy 5, 8 bis ((2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethyl) amino) 9, 10 anthracenedione" OR "5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino) quinizarin" OR "quinizarin, 5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino)" ti,ab,kw	968
2.	[Mitoxantrone] explode all trees	375
3.	#1 OR #2	968

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza efektywności klinicznej

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
4.	MeSH descriptor: [Lymphoma, Non-Hodgkin] explode all trees	1 241
5.	(lymphoma, non Hodgkins) OR (lymphoma, nonhodgkin) OR (lymphoma, non Hodgkin*) OR (Lymphoma*, High-Grade) OR (Lymphoma*, Intermediate-Grade) OR (Sarcoma*, Reticulum-Cell) OR (Reticulosarcoma*) OR (Lymphoma*, Low-Grade) OR (Lymphoma*, Mixed) OR (Sarcoma*, Lymphatic) OR (Lymphosarcoma*) OR (Lymphoma*, Diffuse) OR (Lymphoma*, Pleomorphic) OR (Lymphoma*, Undifferentiated) OR (Lymphoma*, Small Non-Cleaved Cell) OR (Lymphoma*, Small Cleaved Cell) OR NHLti,ab,kw	2 602
6.	#4 OR #5	2 848
7.	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	8 904
8.	(breast AND (cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR carcinoma))	18 983
9.	(Human Mammary (Neoplasm OR neoplasms OR carcinoma OR carcinomas))	256
10.	"cancer of the breast" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Malignant Neoplasm of Breast"	64
11.	((mammary OR mamma) cancer)	265
12.	((mammary OR breast) gland cancer)	68
13.	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	19 010
14.	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees	289
15.	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees	1 151
16.	RRMS OR SPMS OR (Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting) OR (Multiple Sclerosis, Acute Relapsing) OR (Chronic Progressive Multiple Sclerosis) OR (Multiple Sclerosis, Progressive Relapsing) OR (Multiple Sclerosis, Remittent Progressive) OR (Progressive Relapsing Multiple Sclerosis) OR (Multiple Sclerosis, Secondary Progressive) :ti,ab,kw	1 541
17.	#14 OR #15 OR #16	1 541
18.	MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees	857
19.	(Acute Myeloid (Leukemia OR leukemias OR leukaemia OR leukaemias)) OR AML OR ANLL OR (Acute Myelogenous (Leukemia OR leukemias OR leukaemia OR leukaemias)) OR (Acute Myeloblastic (Leukemia OR leukemias OR leukaemia OR leukaemias)) OR (Acute Myelocytic (Leukemia OR leukemias OR leukaemia OR leukaemias)) OR (Acute nonlymphoblastic (Leukemia OR leukemias OR leukaemia OR leukaemias)) OR (Acute nonlymphocytic (Leukemia OR leukemias OR leukaemia OR leukaemias)) OR (acute granulocytic (leukemia OR leukemias OR leukaemia OR leukaemias)):ti,ab,kw	2 846
20.	#18 OR #19	2 928

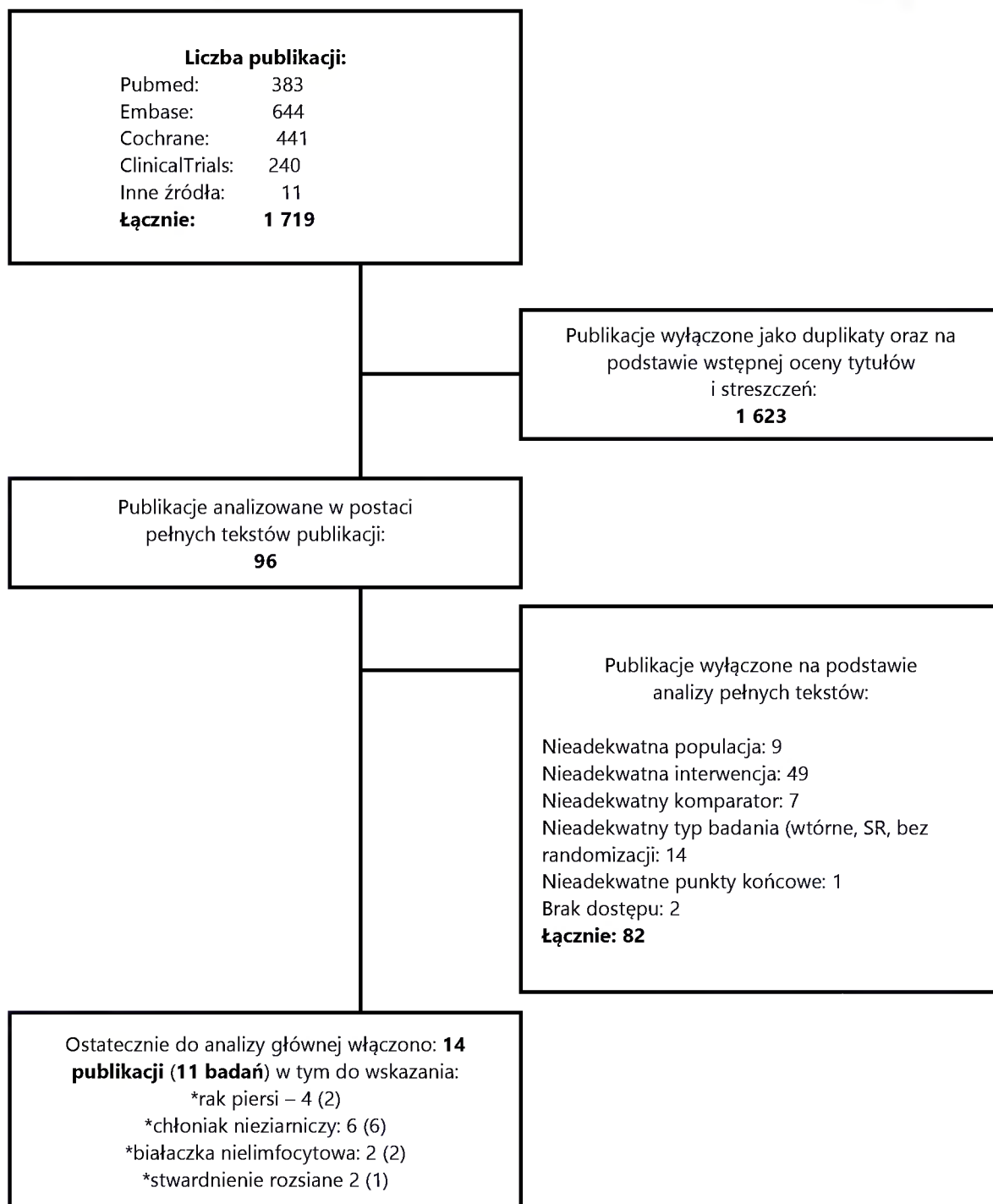
Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza efektywności klinicznej

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
21.	#6 OR #13 OR #17 OR #20	26 074
22.	#3 AND #21	668
23.	#22 /Other Reviews AND Cochrane Reviews	9
24.	MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trial] explode all trees	140
25.	random* or random allocation or RCT OR randomized controlled trial:ti,ab,kw	459 623
26.	#24 OR #25	459 623
27.	#22 AND #26	450
28.	#27/Trials	441

Data wyszukiwania:10.03.2015r.

4.2. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (badań pierwotnych) dla mitoksantronu (QUOROM):



4.3. Formularze ekstrakcji danych

4.3.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTM:.....		
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe

Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna
-----------------------	---------------------	-----------------	---------------------	-----------------

4.3.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

4.3.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa): Analitik (inicjały): Data:

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

4.3.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja	Komparator	Istotność statystyczna różnicy (p)
	N n %	N n %	N n %	

4.3.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa): Analitik (inicjały): Data:

Badanie
Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

4.3.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa): Analitik (inicjały): Data:

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [Jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [Jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [Jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)

4.4. Skale

4.4.1. Skale oceny jakości badań

Tabela 10. Kryteria Cook'a

Kryteria Cook'a	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	

Tabela 11. Opis skali Jadad

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	+1/0
MAX	5

Tabela 12. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania
<ul style="list-style-type: none"> • badanie z randomizacją = jakość wysoka • badanie obserwacyjne = jakość niska • jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych
<ul style="list-style-type: none"> • poważne (-1) albo bardzo poważne (-2) ograniczenie jakości badania • ważna niezgodność wyników (-1) • umiarkowana (-1) lub duża (-2) niepewność co do możliwości odniesienia danych • nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (-1) • duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (-1)
Czynniki zwiększające jakość danych
<ul style="list-style-type: none"> • silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo $<0,5$) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) • bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo $<0,2$) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) • wykazanie zależności efektu od dawki (+1) • wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)
Przypisy uwzględnione w analizie
<ul style="list-style-type: none"> • ¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych • ²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym • ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana • ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki

5. PIŚMIENNICTWO

Metodyka

1. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
4. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.
5. [REDACTED]
6. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
7. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494.
8. Jadad AR, Moore RA, Carroll D i in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1–12.
9. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0)
10. Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J., Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? *Psychol Methods*. 2006 Jun; 11(2):193-206.
11. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177-188.

Badania włączone do analizy efektywności klinicznej dla poszczególnych wskazań

Rak piersi z przerzutami

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

Doxorubicin, Epirubicin and Mitoxantrone Each in Combination with Cyclophosphamide. *Onkologie* 1993;16:344–353

Chłoniak nieziarniczy

16. Brusamolino E, Bertini M, Guidi S, Vitolo U, Inverardi D, Merante S, Colombo A, Resegotti L, Bernasconi C, Ferrini PR, et al. CHOP versus CNOP (N = mitoxantrone) in non-Hodgkin's lymphoma: an interim report comparing efficacy and toxicity. *Haematologica*. 1988;73(3):217-22 - ze względu na brak dostępu uwzględniono dostępne dane z przeglądu systematycznego: Bjorkholm M, Andersson T, Ahlbom A, Osby E: CNOP (mitoxantrone) chemotherapy is inferior to CHOP (doxorubicin) in the treatment of patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma (meta-analysis). *European Journal of Haematology* 2008, 80: 477-482
17. Bezwoda W, Rastogi RB, Erazo Valla A, Diaz-Maqueo JC, Pavlovsky S, Morioka H, Resegotti L, Rueckle H, Somoza N, Moreno-Nogueira JA, et al. Long-term results of a multicentre randomised, comparative phase III trial of CHOP versus CNOP regimens in patients with intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Novantrone International Study Group. Eur J Cancer*. 1995;31A(6):903-11.
18. Osby E, Hagberg H, Kvaløy S, Teerenhovi L, Anderson H, Cavallin-Stahl E, Holte H, Myhre J, Pertovaara H, Björkholm M; Nordic Lymphoma Group. CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim treatment: results of a Nordic Lymphoma Group randomized trial. *Blood*. 2003;101(10):3840-8.
19. Pavlovsky S, Santarelli MT, Erazo A, Diaz Maqueo JC, Somoza N, Lluesma Goñalons M, Cervantes G, Garcia Vela EL, Corrado C, Magnasco H, et al. Results of a randomized study of previously-untreated intermediate and high grade lymphoma using CHOP versus CNOP. *Ann Oncol*. 1992;3(3):205-9.
20. Sonneveld P, de Ridder M, van der Lelie H, Nieuwenhuis K, Schouten H, Mulder A, van Reijswoud I, Hop W, Lowenberg B. Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1995;13(10):2530-9.
21. Federico M, Luminari S, Dondi A, Tucci A, Vitolo U, Rigacci L, Di Raimondo F, Carella AM, Pulsoni A, Merli F, Arcaini L, Angrilli F, Stelitano C, Gaidano G, Dell'olio M, Marcheselli L, Franco V, Galimberti S, Sacchi S, Brugiatelli M. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1506-13.

Ostra białaczka nielimfocytowa

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

Stwardnienie rozsiane

24. Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP et al.: Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicentre trial. *Lancet* 2002, 360: 2018-2025. (do badania MIMS 1992)
25. Krapf H, Morrissey SP, Zenker O, Zwingers T, Gonsette R, Hartung HP and the MIMS Study Group: Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS. *Results of the MIMS trial. Neurology* 2005, 65: 690-695. (do badania MIMS 1992)

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.

2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
3. Mitoxantron-Ebewe®, Charakterystyka produktu leczniczego (www.urpl.gov)
4. <http://www.ema.europa.eu> [data przeszukiwania bazy: 15.05.2015 r.]
5. <http://www.fda.gov> [data przeszukiwania bazy: 15.05-2015 r.]
6. <http://www.urpl.gov.pl/> [data przeszukiwania bazy: 15.05-2015 r.]
7. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm219174.htm> [aktualne na dzień 15.05.2015 r.]
8. <http://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm375153.htm> [aktualne na dzień 15.05.2015 r.]
9. <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/riskcommunicationadvisorycommittee/ucm353586.pdf> [aktualne na dzień 15.05.2015 r.]
10. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/019297s035lbl.pdf [aktualne na dzień 15.05.2015 r.]

Badania wyłączone z analizy efektywności klinicznej (łącznie dla wszystkich wskazań uwzględnionych w dokumencie)

Nieadekwatna populacja

1. Toledano A, Azria D, Garaud P, Fourquet A, Serin D, Bosset JF, Miny-Buffet J, Favre A, Le Floch O, Calais G. Phase III trial of concurrent or sequential adjuvant chemoradiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer: final results of the ARCOSEIN trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(4):405-10. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2007 Jun 1;25(16):2334.
2. Toledano, A., Azria, D., Garaud, P., Fourquet, A., Serin, D., Bosset, J. F., Miny, Buffet J., Favre, A., Floch, O., and Calais, G. Badanie III fazy dotyczące jednoczasowego lub sekwencyjnego leczenia uzupełniającego po oszczędzającym leczeniu chirurgicznym na raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania: wyniki końcowe badania ARCOSEIN. *Journal of Clinical Oncology* 2007;5(4):223-230.
3. Toledano A, Garaud P, Serin D, Fourquet A, Bosset JF, Breteau N, Body G, Azria D, Le Floch O, Calais G. Concurrent administration of adjuvant chemotherapy and radiotherapy after breast-conserving surgery enhances late toxicities: long-term results of the ARCOSEIN multicenter randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(2):324-32.
4. Fountzilias G, Polichronis A, Katsohis K, Gennatas K, Toussis D, Skarlos D, Kosmidis P, Vassilaros S, Semoglou C, Giannakakis T, Fahantidis E, Klouvas G, Tsavaris N, Konstantaras C, Makrantonakis P, Kolotas C, Zamboglou N, Tsiliakos S, Hainoglou D, Mylonakis N, Pavlidis N. Cyclophosphamide, mitoxantrone, fluorouracil versus conventional CMF as adjuvant treatment in node-positive breast cancer patients. A Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Oncology.* 1996;53(2):137-46.
5. Ron IG, Wigler N, Borovik R, Brufman G, Rizel S, Shani A, Brenner J, Farbstein H, Dale A, Inbar MJ, Brenner HJ, Chaitchik S, Catane R. CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil) versus cnf (cyclophosphamide, mitoxantrone, 5-fluorouracil) as adjuvant chemotherapy for stage II lymph-node positive breast cancer: a phase III randomized multicenter study. *Am J Clin Oncol.* 2001;24(4):323-7.
6. Jelić S, Milanović N, Tomasević Z, Matković S, Gavrilović D. Comparison of two non-anthracycline-containing regimens for elderly patients with diffuse large-cell non Hodgkin's lymphoma – possible pitfalls in results reporting and interpretation. *Neoplasma.* 1999;46(6):394-9.
7. Gibson BE, Webb DK, Howman AJ, De Graaf SS, Harrison CJ, Wheatley K; United Kingdom Childhood Leukaemia Working Group and the Dutch Childhood Oncology Group. Results of a randomized trial in children with Acute Myeloid Leukaemia: medical research council AML12 trial. *Br J Haematol.* 2011;155(3):366-76.

8. Nikanfar A, Asvadi I, Vaez J. Mitoxantrone plus cytarabine versus daunorubicin plus cytarabine as induction therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Pak J Med Sci* 2007;23(6):909-912.
9. Pavlovsky S, Gonzalez Llaven J, Garcia Martinez MA, Sobrevilla P, Eppinger-Helft M, Marin A, López-Hernández M, Fernandez I, Rubio ME, Ibarra S, et al. A randomized study of mitoxantrone plus cytarabine versus daunomycin plus cytarabine in the treatment of previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Ann Hematol.* 1994;69(1):11-5.

Nieadekwatna interwencja (nieadekwatny schemat, nieadekwatna dawka mitoksantronu lub częstość dawkowania niezgodna z ChPL)

10. Mancardi, G. L., Sormani, M. P., Gualandi, F., Saiz, A., Carreras, E., Merelli, E., Donelli, A., Lugaresi, A., Di, Bartolomeo P, Rottoli, M. R., Rambaldi, A., Amato, M. P., Massacesi, L., Di, Gioia M, Vuolo, L., Curro, D., Roccatagliata, L., Filippi, M., Aguglia, U., Iacopino, P., Farge, D., and Saccardi, R. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: A phase II trial. *Neurology* 2015; 84; 1-8
11. (Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzki C et al.: Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomized multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1997; 62(2): 112-8.
12. Millefiorini E, Gasperini C, Pozilli C, D'Andrea F, Bastianello S, Trojano M et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *Journal of Neurology* 1997; 244: 153-9.
13. Van de Wyngaert FA, Beguin C, D'Hooghe MB, Doooms G, Lissioir F, Carton H et al. A double-blind clinical trial of mitoxantrone versus methylprednisolone in relapsing, secondary progressive multiple sclerosis. *Acta Neurologica Belgica* 2001; 101(4): 210-6.
14. Cowan JD, Osborne CK, Neidhart JA, Von Hoff DD, Constanzi JJ, Vaughn CB. A randomized trial of doxorubicin, mitoxantrone and bisantrene in advanced breast cancer (a South West Oncology Group Study). *Invest New Drugs.* 1985;3(2):149-52
15. Cowan JD, Neidhart J, McClure S, Coltman CA Jr, Gumbart C, Martino S, Hutchins LF, Stephens RL, Vaughan CB, Osborne CK. Randomized trial of doxorubicin, bisantrene, and mitoxantrone in advanced breast cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Natl Cancer Inst.* 1991;83(15):1077-84.
16. Neidhart JA, Gochnour D, Roach RW, Young D, Steinberg JA. A comparative trial of mitoxantrone and doxorubicin in patients with minimally pretreated breast cancer. *Semin Oncol.* 1984;11(3 Suppl 1):11-4. P
17. Neidhart JA, Gochnour D, Roach RW, Steinberg JA, Young D. Mitoxantrone versus doxorubicin in advanced breast cancer: a randomized cross-over trial. *Cancer Treat Rev.* 1983;10 Suppl B:41-6.
18. Neidhart JA, Gochnour D, Roach R, Hoth D, Young D. A comparison of mitoxantrone and doxorubicin in breast cancer. *J Clin Oncol.* 1986;4(5):672-7.
19. Stuart-Harris R, Simes RJ, Coates AS, Raghavan D, Devine R, Tattersall MH. Patient treatment preference in advanced breast cancer: a randomized cross-over study of doxorubicin and mitoxantrone. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1987;23(5):557-61.
20. Henderson IC, Allegra JC, Woodcock T, Wolff S, Bryan S, Cartwright K, Dukart G, Henry D. Randomized clinical trial comparing mitoxantrone with doxorubicin in previously treated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1989;7(5):560-71.
21. Lawton PA, Spittle MF, Ostrowski MJ, Young T, Madden F, Folkes A, Hill BT, MacRae K. A comparison of doxorubicin, epirubicin and mitoxantrone as single agents in advanced breast carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1993;5(2):80-4.
22. Lee CK, GebSKI VJ, Coates AS, Veillard AS, Harvey V, Tattersall MH, Byrne MJ, Brigham B, Forbes J, Simes RJ; Australia and New Zealand Breast Cancer Trials Group (ANZBCTG). Trade-offs in quality of life and survival with chemotherapy for advanced breast cancer: mature results of a randomized trial comparing single-agent mitoxantrone with combination cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil and prednisone. *Springerplus.* 2013;2:391.

23. Harris AL, Cantwell BM, Carmichael J, Wilson R, Farndon J, Dawes P, Ghani S, Evans RG. Comparison of short-term and continuous chemotherapy (mitoxantrone) for advanced breast cancer. *Lancet*. 1990;335(8683):186-90.
24. Alonso MC, Tabernero JM, Ojeda B, Llanos M, Solà C, Climent MA, Seguí MA, López JJ. A phase III randomized trial of cyclophosphamide, mitoxantrone, and 5-fluorouracil (CNF) versus cyclophosphamide, adriamycin, and 5-fluorouracil (CAF) in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1995;34(1):15-24.
25. Zander AR, Kröger N, Schmoor C, Krüger W, Möbus V, Frickhofen N, Metzner B, Schultze W, Berdel WE, Koenigsmann M, Thiel E, Wandt H, Possinger K, Trümper L, Kreienberg R, Carstensen M, Schmidt EH, Jänicke F, Schumacher M, Jonat W. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support compared with standard-dose chemotherapy in breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes: first results of a randomized trial. *J Clin Oncol*. 2004 ;22(12):2273-83.
26. Hainsworth JD. Mitoxantrone, 5-fluorouracil and high-dose leucovorin (NFL) in the treatment of metastatic breast cancer: randomized comparison to cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF) and attempts to improve efficacy by adding paclitaxel. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 1997;6(4 Suppl):4-9.
27. Hainsworth JD, Jolivet J, Birch R, Hopkins LG, Greco FA. Mitoxantrone, 5-fluorouracil, and high dose leucovorin (NFL) versus intravenous cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil (CMF) in first-line chemotherapy for patients with metastatic breast carcinoma: a randomized phase II trial. *Cancer*. 1997 ;79(4):740-8.
28. Fraschini G, Yap HY, Mann G, Buzdar AU, Blumenschein GR, Hortobagyi GN. Chemotherapy with mitoxantrone in combination with continuous infusion vinblastine for metastatic breast cancer. *Cancer*. 1987 ;60(8):1724-8.
29. Green JA, Slater AJ, Campbell IR, Kelly V. Advanced breast cancer: a randomized study of doxorubicin or mitoxantrone in combination with cyclophosphamide and vincristine. *Breast Cancer Res Treat*. 1996;39(2):155-63.
30. Venturino A, Comandini D, Simoni C, Merlini L, Naso C, Palumbo R, Fusco V, Porcile G, Pronzato P, Rosso R, Repetto L. Is salvage chemotherapy for metastatic breast cancer always effective and well tolerated? A phase II randomized trial of vinorelbine versus 5-fluorouracil plus leucovorin versus combination of mitoxantrone, 5-fluorouracil plus leucovorin. *Breast Cancer Res Treat*. 2000;60(3):195-200.
31. Namer M, Soler-Michel P, Turpin F, Chinet-Charrot P, de Gislain C, Pouillart P, Delozier T, Luporsi E, Etienne PL, Schraub S, Eymard JC, Serin D, Ganem G, Calais G, Maillart P, Colin P, Trillet-Lenoir V, Prevost G, Tigaud D, Clavère P, Marti P, Romieu G, Wendling JL. Results of a phase III prospective, randomised trial, comparing mitoxantrone and vinorelbine (MV) in combination with standard FAC/FEC in front-line therapy of metastatic breast cancer. *Eur J Cancer*. 2001;37(9):1132-40.
32. Leonard RC, Cornbleet MA, Kaye SB, Soukop M, White G, Hutcheon AW, Robinson S, Kerr ME, Smyth JF. Mitoxantrone versus doxorubicin in combination chemotherapy for advanced carcinoma of the breast. *J Clin Oncol*. 1987;5(7):1056-63.
33. Powles TJ, Jones AL, Judson IR, Hardy JR, Ashley SE. A randomised trial comparing combination chemotherapy using mitomycin C, mitoxantrone and methotrexate (3M) with vincristine, anthracycline and cyclophosphamide (VAC) in advanced breast cancer. *Br J Cancer*. 1991;64(2):406-10.
34. Capotorto AM, Pavesi L, Pedrazzoli P, Da Prada GA, Zamagni C, Massidda B, Farris A, Martoni A, Lelli G, Robustelli della Cuna G. Randomized, controlled, multicenter phase III trial of standard-dose fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide (FEC), compared with time-intensive FEC (FEC-G) and mitoxantrone-methotrexate-mitomycin C (MMM-G) in metastatic breast carcinoma. *J Chemother*. 2003;15(2):184-91.
35. Degardin M, Hecquet B, Bonnetterre J, Adenis A, Pion JM, Demaille A. [A study of VMMC protocol (vindesine, mitoxantrone, mitomycin C) as a salvage chemotherapy in advanced breast cancers]. *Bull Cancer*. 1992;79(2):169-76.
36. Bull JM, Tormey DC, Li SH, Carbone PP, Falkson G, Blom J, Perlin E, Simon R. A randomized comparative trial of adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy. *Cancer*. 1978;41(5):1649-57
37. Anderson JE, Kopecky KJ, Willman CL, Head D, O'Donnell MR, Luthardt FW, Norwood TH, Chen IM, Balcerzak SP, Johnson DB, Appelbaum FR. Outcome after induction chemotherapy for older patients with acute myeloid

- leukemia is not improved with mitoxantrone and etoposide compared to cytarabine and daunorubicin: a Southwest Oncology Group study. *Blood*. 2002;100(12):3869-76.
38. Archimbaud E, Jehn U, Thomas X, De Cataldo F, Fillet G, Belhabri A, Peaud PY, Martin C, Amadori S, Willemze R. Multicenter randomized phase II trial of idarubicin vs mitoxantrone, combined with VP-16 and cytarabine for induction/consolidation therapy, followed by a feasibility study of autologous peripheral blood stem cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1999;13(6):843-9.
 39. Bassan R, Lerede T, Buelli M, Borleri G, Bellavita P, Rambaldi A, Barbui T. A new combination of carboplatin, high-dose cytarabine and cross-over mitoxantrone or idarubicin for refractory and relapsed acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 1998;83(5):422-7.
 40. Beksaç M, Arslan O, Koç H, Akan H, İlhan O, Arat M, Özcan M, Gürman G, Konuk N, Uysal A. Randomised unicenter trial for comparison of three regimens in de novo adult acute nonlymphoblastic leukaemia. *Med Oncol*. 1998;15(3):183-90.
 41. Belhabri A, Thomas X, Troncy J, Assouline D, Michallet M, Wattel E, Tiguaud JD, Blanc M, Fièrè D, Archimbaud E. Continuous-infusion carboplatin in combination with idarubicin or mitoxantrone for high-risk acute myeloid leukemia: a randomised phase II study. *Leuk Lymphoma*. 1999;36(1-2):45-55.
 42. Björkholm M, Liliemark J, Gahrton G, Grimfors G, Gruber A, Hast R, Juliusson G, Järnmark M, Killander A, Kimby E, et al. Mitoxantrone, etoposide and ara-C vs doxorubicin-DNA, ara-C, thioguanine, vincristine and prednisolone in the treatment of patients with acute myelocytic leukaemia. A randomized comparison. *Eur J Haematol*. 1995;55(1):19-23.
 43. Burnett AK, Hills RK, Milligan DW, Goldstone AH, Prentice AG, McMullin MF, Duncombe A, Gibson B, Wheatley K. Attempts to optimize induction and consolidation treatment in acute myeloid leukemia: results of the MRC AML12 trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(4):586-95.
 44. Daenen S, van der Holt B, Verhoef GE, Löwenberg B, Wijermans PW, Huijgens PC, van Marwijk Kooy R, Schouten HC, Kramer MH, Ferrant A, van den Berg E, Steijaert MM, Verdonck LF, Sonneveld P. Addition of cyclosporin A to the combination of mitoxantrone and etoposide to overcome resistance to chemotherapy in refractory or relapsing acute myeloid leukaemia: a randomised phase II trial from HOVON, the Dutch-Belgian Haemato-Oncology Working Group for adults. *Leuk Res*. 2004;28(10):1057-67
 45. Lee EJ, George SL, Amrein PC, Paciucci PA, Allen SL, Schiffer CA. An evaluation of combinations of diaziquone, etoposide and mitoxantrone in the treatment of adults with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: results of 8722, a randomized phase II study conducted by Cancer and Leukemia Group B. *Leukemia*. 1998;12(2):139-43.
 46. Moore JO, George SL, Dodge RK, Amrein PC, Powell BL, Kolitz JE, Baer MR, Davey FR, Bloomfield CD, Larson RA, Schiffer CA. Sequential multiagent chemotherapy is not superior to high-dose cytarabine alone as postremission intensification therapy for acute myeloid leukemia in adults under 60 years of age: Cancer and Leukemia Group B Study 9222. *Blood*. 2005;105(9):3420-7.
 47. Wierzbowska A, Wrzesień-Kuś A, Robak T, Jamrozik K, Lech-Marañda E, Hołowiecki J, Kyrzcz-Krzemień S, Kuliczowski K, Mazur G, Jędrzejczak WW, Mądry K, Kłoczko J, Piszcz J, Dmoszyńska A, Adamczyk-Cioch M, Maj S, Mariańska B, Konopka L, Hellmann A, Całbecka M. Porównanie wyników leczenia ostrej białaczki szpikowej (OBS) mitoksantronem, etopozydem i małymi dawkami cytarabiny ze standardową chemioterapią daunorubicyną z cytozarem (3+7) u chorych powyżej 60 r.ż. Randomizowane badanie kliniczne II fazy Polskiej Grupy Badawczej ds. Białaczek (PALG). *Acta Haematologica* 2003;43:73-84.
 48. Chamorey E, Gressin R, Peyrade F, Rossi JF, Lepeu G, Foussard C, Harrousseau JL, Fabbro M, Richard B, Delwail V, Maisonneuve H, Vilque JP, Thyss A. Prospective randomized study comparing MEMID with a chop-like regimen in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Oncology*. 2005;69(1):19-26
 49. Foussard C, Colombat P, Maisonneuve H, Berthou C, Gressin R, Rousselet MC, Rachieru P, Pignon B, Mahé B, Ghandour C, Desablens B, Casassus P, Lamy T, Delwail V, Deconinck E. Long-term follow-up of a randomized trial of fludarabine-mitoxantrone, compared with cyclophosphamide, doxorubicin, vindesine, prednisone (CHVP), as first-line treatment of elderly patients with advanced, low-grade non-Hodgkin's lymphoma before the era of monoclonal antibodies. *Ann Oncol*. 2005;16(3):466-72.
 50. Ha CS, Cabanillas F, Lee MS, Tucker SL, McLaughlin P, Rodriguez MA, Younes A, Romaguera JE, Mesina OM, Cox JD. A prospective randomized study to compare the molecular response rates between central lymphatic

irradiation and intensive alternating triple chemotherapy in the treatment of stage I-III follicular lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(1):188-93.

51. Jelić S, Milanović N, Tomasević Z, Matković S, Gavrilović D. Comparison of two non-anthracycline-containing regimens for elderly patients with diffuse large-cell non Hodgkin's lymphoma – possible pitfalls in results reporting and interpretation. *Neoplasma.* 1999;46(6):394-9.
52. Nickenig C, Dreyling M, Hoster E, Pfreundschuh M, Trumper L, Reiser M, Wandt H, Lengfelder E, Unterhalt M, Hiddemann W; German Low-Grade Lymphoma Study Group. Combined cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and prednisone (CHOP) improves response rates but not survival and has lower hematologic toxicity compared with combined mitoxantrone, chlorambucil, and prednisone (MCP) in follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Cancer.* 2006;107(5):1014-22.
53. Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Michalis E, Roussou P, Vrakidou E, Repousis P, Angelopoulou MK, Siakantaris MP, Korantzis J, Symeonidis A, Grigorakis V, Stefanoudakis E, Stamatellou M, Bourantas KL, Kalmantis T, Christopoulos G, Kokkinis G, Mihalakeas I, Papayiannis A; Hellenic Cooperative Lymphoma Group. A randomized trial comparing intensified CNOP vs. CHOP in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2003 ;44(4):635-44.
54. Prescott RJ, Leonard RC. Pilot study and randomised trial of mitoxantrone and ifosfamide for relapsed non-Hodgkin's lymphoma. Scotland and Newcastle Lymphoma group (SNLG) Working Party on Therapy. *Leuk Lymphoma.* 1993;11(1-2):111-4
55. Tsimberidou AM, McLaughlin P, Younes A, Rodriguez MA, Hagemeister FB, Sarris A, Romaguera J, Hess M, Smith TL, Yang Y, Ayala A, Preti A, Lee MS, Cabanillas F. Fludarabine, mitoxantrone, dexamethasone (FND) compared with an alternating triple therapy (ATT) regimen in patients with stage IV indolent lymphoma. *Blood.* 2002;100(13):4351-7.
56. Unterhalt M, Herrmann R, Tiemann M, Parwaresch R, Stein H, Trümper L, Nahler M, Reuss-Borst M, Tirier C, Neubauer A, Freund M, Kreuser ED, Dietzfelbinger H, Bodenstein H, Engert A, Stauder R, Eimermacher H, Landys K, Hiddemann W. Prednimustine, mitoxantrone (PmM) vs cyclophosphamide, vincristine, prednisone (COP) for the treatment of advanced low-grade non-Hodgkin's lymphoma. German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Leukemia.* 1996;10(5):836-43.
57. Zinzani PL, Gherlinzoni F, Storti S, Zaccaria A, Pavone E, Moretti L, Gentilini P, Guardigni L, De Renzo A, Fattori PP, Falini B, Lauta VM, Mannina D, Zaja F, Mazza P, Volpe E, Lauria F, Aitini E, Ciccone F, Tani M, Stefoni V, Alinari L, Baccarani M, Tura S. Randomized trial of 8-week versus 12-week VNCOP-B plus G-CSF regimens as front-line treatment in elderly aggressive non-Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol.* 2002 ;13(9):1364-9.
58. Mainwaring PN, Cunningham D, Gregory W, Hoskin P, Hancock B, Norton AJ, MacLennan K, Smith P, Hudson GV, Linch D. Mitoxantrone is superior to doxorubicin in a multiagent weekly regimen for patients older than 60 with high-grade lymphoma: results of a BNLI randomized trial of PADriaCEBO versus PMitCEBO. *Blood.* 2001;97(10):2991-7.

Nieadekwatny komparator (nieadekwatny schemat, nieadekwatna dawka substancji czynnej w ramach schematu)

59. Periti P, Pannuti F, Della Cuna GR, Mazzei T, Mini E, Martoni A, Preti P, Ercolino L, Pavesi L, Ribecco A. Combination chemotherapy with cyclophosphamide, fluorouracil, and either epirubicin or mitoxantrone: a comparative randomized multicenter study in metastatic breast carcinoma. *Cancer Invest* 1991;9(3):249-255.
60. Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, Smith AG, Hutchinson RM, Clark RE; Medical Research Council Adult Leukemia Working Party. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood.* 2001 Sep 1;98(5):1302-11
61. Mandelli F, Vignetti M, Suci S, Stasi R, Petti MC, Meloni G, Muus P, Marmont F, Marie JP, Labar B, Thomas X, Di Raimondo F, Willemze R, Liso V, Ferrara F, Baila L, Fazi P, Zittoun R, Amadori S, de Witte T. Daunorubicin versus mitoxantrone versus idarubicin as induction and consolidation chemotherapy for adults with acute myeloid leukemia: the EORTC and GIMEMA Groups Study AML-10. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5397-403.

62. Martiat P, Ghilain JM, Ferrant A, Doyen C, Delannoy A, Chatelain C, Bosly A, Michaux JL, Sokal G. High-dose cytosine arabinoside and amsacrine or mitoxantrone in relapsed and refractory acute myeloid leukaemia: a prospective randomized study. *Eur J Haematol.* 1990;45(3):164-7.
63. Stone RM, Berg DT, George SL, Dodge RK, Paciucci PA, Schulman PP, Lee EJ, Moore JO, Powell BL, Baer MR, Bloomfield CD, Schiffer CA. Postremission therapy in older patients with de novo acute myeloid leukemia: a randomized trial comparing mitoxantrone and intermediate-dose cytarabine with standard-dose cytarabine. *Blood.* 2001;98(3):548-53.
64. Bessell EM, Burton A, Haynes AP, Glaholm J, Child JA, Cullen MH, Davies JM, Smith GM, Ellis IO, Jack A, Jones EL; Central Lymphoma Group UK. A randomised multicentre trial of modified CHOP versus MCOP in patients aged 65 years and over with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2003;14(2):258-67.
65. Economopoulos T, Dimopoulos MA, Mellou S, Pavlidis N, Samantas E, Nicolaidis C, Tsatalas C, Papadopoulos A, Papageorgiou E, Pappasavvas P, Fountzilas G. Treatment of intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma using CEOP versus CNOP. *Eur J Haematol.* 2002;68(3):135-43.

Nieadekwatny typ badania (bez randomizacji, wtórne, artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne)

66. Ehrenreich, H., Fischer, B., Norra, C., Schellenberger, F., Stender, N., Stiefel, M., Siren, A.-L., Paulus, W., Nave, K.-A., Gold, R., and Bartels, C. Exploring recombinant human erythropoietin in chronic progressive multiple sclerosis. *Brain* 2007; 130:2577-2588.
67. Edan, G. and Coustans, M. [Is immunosuppression a future therapeutic strategy for multiple sclerosis?]. *Pathol Biol (Paris).* 2000; 48:114-120.
68. Chevallier P, Delaunay J, Turlure P, Pigneux A, Hunault M, Garand R, Guillaume T, Avet-Loiseau H, Dmytruk N, Girault S, Milpied N, Ifrah N, Mohty M, Harousseau JL. Long-term disease-free survival after gemtuzumab, intermediate-dose cytarabine, and mitoxantrone in patients with CD33(+) primary resistant or relapsed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2008;26(32):5192-7.
69. Behrendt H, Massar CG, van Leeuwen EF. Mitoxantrone is effective in treating childhood T-cell lymphoma/T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 1995;76(2):339-42.
70. Dincol D, Buyukcelik A, Dogan M, Akbulut H, Samur M, Demirkazik A, Senler FC, Onur H, Icli F. Long-term outcome of mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide (MINE) regimen as a consolidation in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma responding to CHOP. *Med Oncol.* 2010;27(3):942-5.
71. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, Sormani M, Nanni O, Amadori D, Wilcken N, D'Amico M, DeCensi A, Bruzzi P. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials, *J Clin Oncol.* 2011 Jun 1;29(16):2144-9.
72. Lyman, RL Barron, JL Natoli, and RM Miller. Systematic review of efficacy of dose-dense versus non-dose-dense chemotherapy in breast cancer, non-Hodgkin lymphoma, and non-small cell lung cancer, *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 81 (2012) 296-308
73. Lord S, Ghersi D, Gattellari M, Wortley S, Wilcken N, Thornton CE, Simes J Antitumour antibiotic containing regimens for metastatic breast cancer, *The Cochrane Library* 2008
74. Filippini G, Del GC, Vacchi L, D'Amico R, Di PC, Beecher D et al.: Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013.
75. 2Boneschi MF, Vacchi L, Rovaris M, Capra E, Comi G: Mitoxantrone for multiple sclerosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5.
76. Hadjigeorgiou GM, Doxani C, Miligkos M, Ziakas P, Bakalos G, Papadimitriou D et al.: A network meta-analysis of randomized controlled trials for comparing the effectiveness and safety profile of treatments with marketing authorization for relapsing multiple sclerosis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2013, 38: 433-439.
77. Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM: Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis. *Clin Ther* 2012, 34(4): 857-869

78. Bjorkholm M, Andersson T, Ahlbom A, Osby E: CNOP (mitoxantrone) chemotherapy is inferior to CHOP (doxorubicin) in the treatment of patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma (meta-analysis). *European Journal of Haematology* 2008, 80: 477-482
79. Ziogas DC, Voulgarelis M, Zintzaras E: A Network meta-analysis of randomized controlled trials of induction treatments in acute myeloid leukemia in the elderly. *Clinical Therapeutics* 2011, 33(3): 254-279

Nieadekwatne punkty końcowe (niewystarczające do oceny skuteczności)

80. Bastianello, S., Pozzilli, C., D'Andrea, F., Millefiorini, E., Trojano, M., Morino, S., Gasperini, C., Bozzao, A., Gallucci, M., Andreola, C., and et, al. A controlled trial of mitoxantrone in multiple sclerosis: serial MRI evaluation at one year. *Can J Neurol Sci.* 1994; 21:266-270.

Brak dostępu

81. Stewart DJ, Maroun JA, Hirte W, Perrault D, Stolbach L, Cripps C, Lefebvre B: A randomized comparison of cyclophosphamide-mitoxantrone-5-fluorouracil v cyclophosphamide-doxorubicin-5-fluorouracil in advanced breast cancer: preliminary observations. *Semin Oncol* 1984;11:23-27.
82. Stewart DJ, Evans WK, Shepherd FA, Wilson KS, Pritchard KI, Trudeau ME, Wilson JJ, Martz K: Cyclophosphamide and fluorouracil combined with mitoxantrone versus doxorubicin for breast cancer: superiority of doxorubicin. *J Clin Oncol* 1997;15:1897-1905.

SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla wskazania: przerzutowy rak piersi.	12
Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla wskazania: chłoniaki nieziarnicze.	13
Tabela 3. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla wskazania: ostra białaczka nielimfocytowa (szpikowa).	14
Tabela 4. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla wskazania stwardnienie rozsiane.	15
Tabela 5. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych rejestrowanych podczas leczenia produktem leczniczym Mitoxantron-Ebewe® w oparciu o ChPL [3].	26
Tabela 6. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie CRD.....	33
Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Pubmed	33
Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase.....	35
Tabela 9. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane	36
Tabela 10. Kryteria Cook'a	44
Tabela 11. Opis skali <i>Jadad</i>	44
Tabela 12. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE	45

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (badań pierwotnych) dla mitoksantronu (QUOROM):	39
---	----