

Załącznik 4  
Mitoksantron (produkt leczniczy  
Mitoxantron-Ebewe<sup>®</sup>)  
w leczeniu stwardnienia  
rozszianego  
– analiza efektywności klinicznej

**Instytut Arcana**

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

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

Kraków, maj 2015



## SPIS TREŚCI

Spis Treści .....	2
Indeks skrótów.....	5
<b>1. Streszczenie.....</b>	<b>7</b>
<b>2. Wynik wyszukiwania przeglądu systematycznego opublikowanych badań pierwotnych .....</b>	<b>15</b>
<b>3. Analiza porównawcza efektywności klinicznej Mitoksantronu z placebo w populacji pacjentów z RRMS i SPMS .....</b>	<b>16</b>
3.1. Wyniki wyszukiwania publikacji .....	16
3.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów .....	19
3.3. Charakterystyka interwencji.....	21
3.4. Skuteczność kliniczna.....	22
3.4.1. Pierwszorzędowy punkt końcowy.....	24
3.4.2. Progresja niepełnosprawności .....	25
3.4.2.1. Progresja niepełnosprawności (EDSS $\geq$ 1 pkt).....	25
3.4.2.2. Potwierdzona progresja niepełnosprawności .....	25
3.4.2.3. Progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego .....	26
3.4.2.4. Punkty w skali EDSS .....	26
3.4.2.5. Wskaźnik sprawności chodu (AI) .....	27
3.4.2.6. Stan neurologiczny oceniany w standaryzowanym badaniu neurologicznym (SNS).....	27
3.4.3. Aktywność rzutowa.....	28
3.4.3.1. Roczny wskaźnik rzutów (ARR).....	28
3.4.3.2. Czas do wystąpienia pierwszego leczonego rzutu.....	28
3.4.3.3. Niewystąpienie rzutu .....	29
3.4.3.4. Liczba rzutów leczonych kortykosteroidami.....	30
3.4.4. Zmiany w obrazie MRI.....	30
3.4.4.1. Nowe zmiany w obrazie MRI.....	30
3.4.4.2. Aktywne zmiany w obrazie MRI.....	31
3.4.4.3. Zmiany w obrazie MRI.....	31
3.4.5. Jakość życia .....	31
3.5. Bezpieczeństwo .....	32
3.5.1.1. Przerwanie badania/leczenia.....	32
3.5.1.2. Zgony .....	33
3.5.1.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku .....	33
3.5.1.4. Zdarzenia niepożądane ogółem .....	33
3.5.1.4.1. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania .....	34
3.5.1.4.2. Zaburzenia krwi i układu chłonnego .....	34
3.5.1.4.3. Zaburzenia serca .....	35
3.5.1.4.4. Zaburzenia żołądka i jelit.....	35
3.5.1.4.5. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia .....	36
3.5.1.4.6. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej .....	37
3.5.1.4.7. Zaburzenia nerek i dróg moczowych .....	37
3.5.1.4.8. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi.....	38

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
 – analiza efektywności klinicznej

3.5.1.5.	Parametry laboratoryjne i życiowe.....	38
<b>4.</b>	<b>Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa .....</b>	<b>40</b>
4.1.	Analiza porównawcza efektywności klinicznej mitoksantronu podawanego z metyloprednizolonem vs metyloprednizolon w populacji pacjentów z bardzo aktywną postacią stwardnienia rozsianego .....	40
4.1.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji .....	40
4.1.2.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów .....	42
4.1.3.	Charakterystyka interwencji.....	44
4.1.4.	Skuteczność kliniczna.....	45
4.1.4.1.	Progresja niepełnosprawności.....	47
4.1.4.1.1.	Progresja niepełnosprawności w skali EDSS.....	47
4.1.4.1.2.	Punkty w skali EDSS .....	48
4.1.4.2.	Aktywność rzutowa .....	48
4.1.4.2.1.	Roczny wskaźnik rzutów (ARR).....	48
4.1.4.2.2.	Liczba rzutów .....	49
4.1.4.2.3.	Niewystąpienie rzutu .....	49
4.1.4.3.	Zmiany w obrazie MRI.....	50
4.1.4.3.1.	Brak nowych zmian wzmocnionych gadolinem.....	50
4.1.4.3.2.	Liczba nowych zmian wzmocnionych gadolinem/m-c/pt .....	50
4.1.4.3.3.	Liczba nowych zmian w obrazie T2-zależnym.....	51
4.1.5.	Bezpieczeństwo .....	51
4.1.5.1.	Przerwanie badania/leczenia .....	52
4.1.5.2.	Zgony .....	52
4.1.5.3.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs).....	52
4.1.5.4.	Zdarzenia niepożądane (AEs).....	52
4.2.	Analiza porównawcza efektywności klinicznej mitoksantronu z placebo w populacji pacjentów z RRMS.....	55
4.2.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji .....	55
4.2.2.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów .....	57
4.2.3.	Charakterystyka interwencji.....	58
4.2.4.	Skuteczność kliniczna.....	59
4.2.4.1.	Progresja niepełnosprawności.....	59
4.2.4.2.	Aktywność rzutowa .....	60
4.2.4.2.1.	Roczny wskaźnik rzutów (ARR).....	60
4.2.4.2.2.	Niewystąpienie rzutu .....	61
4.2.4.3.	Zmiany w obrazie MRI.....	62
4.2.5.	Bezpieczeństwo .....	63
4.2.5.1.	Zdarzenia niepożądane .....	63
4.2.5.2.	Parametry laboratoryjne i życiowe.....	64
4.3.	Analiza porównawcza efektywności klinicznej mitoksantronu z metyloprednizolonem w populacji pacjentów z rzutową SPMS.....	65
4.3.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji .....	65
4.3.2.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów .....	67
4.3.3.	Charakterystyka interwencji.....	69
4.3.4.	Skuteczność kliniczna.....	70

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
 – analiza efektywności klinicznej

4.3.4.1.	Progresja niepełnosprawności.....	71
4.3.4.2.	Aktywność rzutowa (ARR).....	72
4.3.4.3.	Aktywne zmiany w obrazie MRI.....	73
4.3.5.	<b>Bezpieczeństwo</b> .....	74
4.3.5.1.	Przerwanie leczenia/badania.....	74
4.3.5.2.	Zgony .....	75
4.3.5.3.	Zdarzenia niepożądane .....	75
4.3.5.4.	Parametry laboratoryjne i życiowe.....	76
<b>5.</b>	<b>Wnioski</b> .....	<b>79</b>
5.1.	Wnioski z analizy efektywności klinicznej.....	79
5.2.	Wnioski z dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa.....	81
<b>6.</b>	<b>Ograniczenia</b> .....	<b>85</b>
6.1.	Ograniczenia wyników.....	85
<b>7.</b>	<b>Dyskusja</b> .....	<b>87</b>
7.1.	Wyszukiwanie.....	87
7.2.	Wybór komparatora .....	87
7.3.	Subpopulacje.....	88
7.4.	Wiarygodność zewnętrzna.....	88
7.5.	Wiarygodność wewnętrzna .....	90
7.6.	Dyskusja z opublikowanymi przeglądami.....	91
<b>8.</b>	<b>Załączniki</b> .....	<b>100</b>
8.1.	Ocena wiarygodności badań wg Jadad .....	100
<b>9.</b>	<b>Piśmiennictwo</b> .....	<b>103</b>
	<b>Spis tabel</b> .....	<b>105</b>

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
 – analiza efektywności klinicznej

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>AHQR</b>	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
<b>AI</b>	Wskaźnik sprawności chodu (ang. <i>ambulation index</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ARR</b>	Roczny wskaźnik rzutów
<b>BSC/PL</b>	Naturalny przebieg choroby/ placebo (ang. <i>best supportive care/ placebo</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CRD</b>	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
<b>ECG</b>	elektrokardiogram
<b>EDSS</b>	Rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej Kurtzke'go (ang. <i>Expanded Disability Status Score</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
<b>GRADE</b>	Skala oceny siły dowodów (ang. <i>Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation Working Group</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>IgM, IgA, IgG</b>	Immunoglobuliny M, A, G
<b>ITT</b>	<i>Intention-to-treat</i>
<b>MD</b>	Średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )
<b>MedDRA</b>	Klasyfikacja układów i narządów
<b>MP</b>	Metyloprednizon (metyloprednizolon)
<b>MRI</b>	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i> )
<b>MS</b>	Stwardnienie rozsiane (ang. <i>Multiple Sclerosis</i> )
<b>MTX</b>	mitoksantron
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>NNH</b>	<i>Number needed to harm</i>
<b>NNT</b>	<i>Number needed to treat</i>
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>odds ratio</i> )
<b>PICOS</b>	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> )
<b>PL</b>	Placebo
<b>PPMS</b>	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>primary progressive multiple sclerosis</i> )
<b>PRMS</b>	postać postępująco-nawracającą (ang. <i>progressive relapsing multiple sclerosis</i> )
<b>pts</b>	Pacjenci

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozlanego  
 – analiza efektywności klinicznej

<b>RB</b>	Korzyść względna (ang. <i>risk benefit</i> )
<b>RCT</b>	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RR</b>	Współczynnik ryzyka ( <i>risk ratio</i> )
<b>RRMS</b>	Nawracająco-zwalniająca postać stwardnienia rozlanego (ang. <i>relapsing remitting multiple sclerosis</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SNS</b>	Standaryzowane badanie neurologiczne (ang. <i>standardised neurological status</i> )
<b>SPMS</b>	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozlanego (ang. <i>secondary progressive multiple sclerosis</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WMD</b>	<i>Weighted mean difference</i>
<b>vs</b>	<i>versus</i>

## 1. STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem opracowania jest przedstawienie efektywności klinicznej mitoksantronu (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®), podawanego dożylnie w postaci iniekcji (2 mg/ml) co 3 miesiące, w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby (BSC/PL) w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego (RRMS) lub wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozlanego (SPMS).

Niniejsza pozycja stanowi załącznik do dokumentu „Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza efektywności klinicznej” i stanowi integralną część raportu HTA dla produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe®).

Analiza efektywności klinicznej została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie.

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

### Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono cztery randomizowane, opublikowane próby kliniczne z grupami równoległymi (podtyp II A): *MIMS 2002* – bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną terapii mitoksantronem (MTX) vs placebo (PL) u pacjentów z progresywną postacią MS (RRMS i SPMS), *Edan 1997* – bezpośrednio porównujące terapię skojarzoną MTX + metyloprednizolon (MP) vs MP u pacjentów z bardzo aktywną postacią MS (RRMS i SPMS); *Millefiorini 1997* – bezpośrednio porównujące leczenie MTX vs PL u pacjentów z RRMS; *van de Wyngaert 2001* – bezpośrednio porównujące leczenie MTX vs MP u pacjentów z rzutową postacią SPMS.

Z uwagi, że w badaniach *Edan 1997* oraz *Millefiorini 1997* zastosowano niezgodne z PICO dawkowanie analizowanej interwencji (większe dawki niż zalecane w ChPL ale nie przekraczające maksymalnej dawki kumulacyjnej) postanowiono wyłączyć te badania z analizy głównej podobnie jak badanie *van de Wyngaert 2001*, które wykluczono z uwagi na zastosowanie dawki początkowej MTX podawanej przez pierwsze 3 miesiące (12 mg/m<sup>2</sup> MTX co miesiąc). Te trzy powyższe badania uwzględniono natomiast w dodatkowej analizie skuteczności i bezpieczeństwa. Zatem analiza główna niniejszego raportu (tj. przeglądu systematycznego opublikowanych badań pierwotnych) we wnioskowanej populacji pacjentów będzie składać się z:

- analizy porównawczej efektywności klinicznej MTX vs PL u pacjentów z progresywną postacią MS (RRMS i SPMS):
  - badanie *MIMS 2002* – okres obserwacji: do 36 miesięcy (analiza główna),

oraz z dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa, gdzie znajdzie się:

- analiza porównawcza efektywności klinicznej leczenia MTX + MP vs MP u pacjentów z bardzo aktywną postacią MS:
  - badanie *Edan 1997* – okres obserwacji: 6 miesięcy;

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

- analiza porównawcza efektywności klinicznej leczenia MTX vs PL u pacjentów z RRMS:
  - badanie *Millefiorini 1997* – okres obserwacji: 24 miesiące.
- analiza porównawcza efektywności klinicznej MTX vs MP u pacjentów z rzutową postacią SPMS:
  - badanie *van de Wyngaert 2001* – okres obserwacji: 36 miesięcy.

### Analiza główna

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego uwzględniono badanie z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem, porównujące mitoksantron (MTX) z placebo (PL) i przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) lub wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS).

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 opublikowaną, randomizowaną próbę kliniczną (*MIMS 2002*), z grupą równoległą (podtyp II A) spełniającą kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego. W badaniu *MIMS 2002* bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania mitoksantronu podawanego co 3 miesiące w postaci powolnych infuzji w dawce 12 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.) z PL w populacji dorosłych pacjentów z pogarszającą się nawracająco-zwalniającą lub wtórnie-postępującą postacią stwardnienia rozsianego w okresie obserwacji 2 lat (skuteczność) i 3 lat (bezpieczeństwo).

Analizowana próba kliniczna jest wieloośrodkowym, randomizowanym, poprawnie zaprojektowanym eksperymentem klinicznym (podtyp II A), przeprowadzonym w schemacie grup równoległych, który otrzymał 5 pkt. w skali Jadad (na 5 możliwych do zdobycia), co świadczy o jego bardzo wysokiej wiarygodności wewnętrznej.

Długość okresu leczenia (24 miesiące) oraz liczebność badanej populacji pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

### Populacja pacjentów z progresywną postacią MS (MTX vs PL)

Łącznie analizą dotyczącą pacjentów z progresywną postacią MS (*MIMS 2002*) objęto 126 pacjentów (pts) ze 128 pts zrandomizowanych do grup: 63 pts - terapia mitoksantronem (12 mg/m<sup>2</sup>) oraz 65 pts - grupa placebo. W analizie nie uwzględniono 2 pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia (po jednym w każdej z grup). W ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa podstawowym zbiorem danych była więc populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji do grup, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (nie zachowano reguły ITT). W ocenie parametrów zmian w obrazie MRI autorzy badania wyróżnili subpopulację pacjentów poddanych badaniu MRI: 36 pts z grupy PL oraz 34 pts z grupy MTX. Warto dodać, iż populacja uwzględniona w badaniu obejmowała ok. 46% pacjentów z pogarszającym się RRMS oraz ok. 54% pacjentów z SPMS.

W zakresie **pierwszorzędownego punktu końcowego**: ocena 5 parametrów klinicznych (punkty w skali EDSS, wskaźnik sprawności chodu - AI, liczba rzutów leczonych kortykosteroidami, czas do wystąpienia pierwszego leczonego rzutu oraz stan neurologiczny oceniany w standaryzowanym badaniu neurologicznym (SNS)) po upływie 24 miesięcy leczenia całkowita różnica (*Mann-Whitney difference*) wyniosła 0,30 (95% CI: 0,17; 0,44) i wykazała istotność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji



Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
– analiza efektywności klinicznej

(MTX) w porównaniu do PL ( $p < 0,0001$ ). Powyższy punkt końcowy był testowany przez autorów badania w jednej hipotezie stochastycznych porządków alternatyw (test Wei-Lachin).

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że 2-letnie leczenie mitoksantronem w populacji dorosłych pacjentów z progresywną postacią MS jest terapią o lepszej skuteczności w porównaniu do placebo w zakresie oceny **progresji niepełnosprawności**, definiowanej jako wzrost liczby punktów w skali EDSS o co najmniej 1 względem wartości wyjściowej, dla której obliczony OR wynosi 0,27 (95% CI: 0,09; 0,80). Również szansa wystąpienia potwierdzonej po 3 miesiącach progresji niepełnosprawności w grupie analizowanej interwencji stanowi 32% tej szansy w grupie PL (OR = 0,32 (95% CI: 0,11; 0,97)). Ryzyko względne wystąpienia progresji niepełnosprawności niepotwierdzonej oraz potwierdzonej po 3 miesiącach w grupie MTX stanowi odpowiednio 33% i 38% tego ryzyka w grupie PL, a oszacowane parametry NNT wskazują na odpowiednio istotność kliniczną oraz umiarkowaną istotność kliniczną otrzymanych różnic. Obliczone różnice średnich zmian **liczby punktów w skali EDSS** oraz **wskaźnika sprawności chodu**, oba parametry względem wartości wyjściowych, wyniosły odpowiednio -0,39 (95% CI: -0,70; -0,02) oraz -0,47 (95% CI: -0,91; -0,03) i wykazały znamienność statystyczną na korzyść grupy leczonej MTX.

Analiza statystyczna wykazała także lepszy profil skuteczności mitoksantronu względem placebo dla wszystkich punktów końcowych dotyczących aktywności rzutowej: **rocznego wskaźnika rzutów** ( $p < 0,0001$  dla 1 roku do 0,001 dla ARR ogółem; istotność kliniczna), **czasu do wystąpienia pierwszego leczonego rzutu** ( $p = 0,0004$ ; istotność kliniczna), **niewystąpienia rzutu** (OR = 2,33 (95% CI: 1,13; 4,80); umiarkowana istotność kliniczna), **liczby rzutów leczonych kortykosteroidami** ( $p = 0,0002$ ).

Mitoksantron okazał się również skuteczniejszy od placebo w ocenie: wystąpienia **nowych zmian w obrazie MRI** w 2-letnim okresie obserwacji ( $p = 0,027$ ), **liczby aktywnych zmian w obrazie MRI** (MD = -1,63 (95% CI: -2,91; -0,35) oraz jakości życia wg. kwestionariusza Stanford ( $p = 0,024$ ).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w ocenie **progresji niepełnosprawności związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego** (EDSS  $\geq 7$ ), **stanu neurologicznego w standaryzowanym badaniu neurologicznym** oraz odsetka pacjentów, u których wystąpiły **zmiany wzmocnione gadolinem w obrazie MRI**.

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii mitoksantronem istotny wynik na niekorzyść analizowanej interwencji względem placebo uzyskano w ocenie wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych, jak: leukopenia\*\*, nudności\*, łysienie, infekcje dróg moczowych\*, zaburzenia menstruacyjne\* oraz wzrost poziomu gamma-glutamylotranspeptydazy\*, świadczące o wystąpieniu silnego (\*) lub bardzo silnego (\*\*) związku między interwencją, a punktem końcowym.

Oceniana interwencja (MTX) wykazuje porównywalny profil bezpieczeństwa względem PL w zakresie takich punktów końcowych, jak: przerwania badania/leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności), pozostałe zdarzenia niepożądane (katar, bóle głowy, bóle pleców, zapalenie jamy ustnej, infekcje wirusowe, granulocytopenia, anemia, niemierność bicia serca, zaparcia, biegunka, zapalenie zatok, zapalenie gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, nieprawidłowości w moczu, brak menstruacji) oraz nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych i życiowych (poziom limfocytów, poziom aminotransferazy asparaginianowej, nieprawidłowy elektrokardiograf).

Ponadto w badaniu nie zaobserwowano żadnego przypadku wystąpienia zgonu, ani ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leku.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
– analiza efektywności klinicznej

W świetle przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że leczenie mitoksantronem w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z progresywną postacią RRMS i SPMS jest terapią o lepszej skuteczności względem placebo. Otrzymane wyniki wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa potwierdzający, iż leczenie mitoksantronem mimo występujących AEs jest terapią bezpieczną i ogólnie dobrze tolerowaną.

#### **Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa**

Podczas wyszukiwania systematycznego oprócz 1 badania włączonego do przeglądu odnaleziono jeszcze 3 inne badania randomizowane (*Edan 1997*, *Millefiorini 1997* oraz *van de Wyngaert 2001*, odpowiednio II, III i III fazy) porównujące mitoksantron (+BSC) z PL/BSC w populacji pacjentów z RRMS i SPMS, które z uwagi na dawkę niezgodną z zalecaną w ChPL wyłączono z analizy głównej. Jednak należy tu podkreślić, iż jedno z badań (*Edan 1997*) dotyczyło bardzo aktywnej postaci choroby i było zaplanowane na odpowiednio krótszy okres leczenia (6 miesięcy, by nie przekroczyć dawki kumulacyjnej MTX, co jest zgodne z ChPL), a badanie *Millefiorini 1997* dotyczyło populacji z RRMS, które również zaplanowano na krótszy okres leczenia (12 miesięcy). W próbie *van de Wyngaert 2001* zastosowano dawkę inicjującą w okresie pierwszych 3 miesięcy (12 mg/m<sup>2</sup> podawane co miesiąc). Biorąc pod uwagę powyższe postanowiono przedstawić dodatkowo wyniki tych trzech odnalezionych badań, gdyż stanowią one poprawnie zaprojektowane próby kliniczne (podtyp II A wg wytycznych HTA), które z uwagi na włączone populacje (zwłaszcza RRMS) stanowią wartościowe dane dla niniejszego przeglądu i były uwzględnione w przeglądach systematycznych włączonych do dyskusji niniejszego raportu HTA.

W wieloośrodkowym, otwartym (brak zaślepienia) badaniu *Edan 1997* efektywność kliniczną stosowania MTX podawanego co miesiąc w dawce 20 mg (ok. 12 mg/m<sup>2</sup> u dorosłej osoby średniego wzrostu) dożylnie łącznie z metyloprednizolonem w dawce 1 g (MTX + MP) bezpośrednio porównywano z metyloprednizolonem w tej samej dawce (MP) w populacji dorosłych pacjentów z bardzo aktywną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS i SPMS).

Wieloośrodkowe badanie III fazy *Millefiorini 1997* jest próbą kliniczną, z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem, bezpośrednio porównującą efektywność kliniczną stosowania MTX podawanego dożylnie co miesiąc w dawce 8 mg/m<sup>2</sup> pc. przez okres 12 miesięcy z PL podawanym podobnie, w populacji dorosłych pacjentów z RRMS.

W randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu *van de Wyngaert 2001* bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania MTX podawanego dożylnie co trzy miesiące w dawce 12 mg/m<sup>2</sup> pc. z metyloprednizolonem (MP; BSC) podawanym również dożylnie co 3 miesiące w dawce 1g/100 ml roztworu soli w populacji dorosłych pacjentów z rzutową postacią SPMS w 3-letnim okresie obserwacji.

Omawiane badania cechuje odpowiednio średnia, wysoka i bardzo wysoka wiarygodność (*Edan 1997* otrzymało 3/5 pkt w skali Jadad, z uwagi na brak zaślepienia, *Millefiorini 1997* uzyskało 4/5 punktów w skali Jadad, z uwagi na brak informacji o utracie pacjentów z badania, a *van de Wyngaert 2001* uzyskało 5/5 punktów w skali Jadad).

#### **Populacja pacjentów z bardzo aktywną postacią MS (MTX + MP vs MP)**

Do badania *Edan 1997* zrandomizowano jedynie tych pacjentów, u których odnotowano co najmniej 1 aktywną zmianę w obrazie MRI w okresie wyjściowym: 42 pacjentów (21 pts do grupy MTX + MP oraz

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
– analiza efektywności klinicznej

21 pts do grupy MP). Z analizy skuteczności klinicznej wykluczono 5 pacjentów (w grupie MP), których utracono z badania (nie zachowano reguły ITT), natomiast w analizie bezpieczeństwa reguła ITT została zachowana.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że leczenie MTX + MP w populacji dorosłych pacjentów z bardzo aktywną postacią MS jest terapią o lepszej skuteczności w porównaniu do metyloprednizolonu w zakresie oceny **pierwszorzędownego punktu końcowego** (odsetka pacjentów z liczbą punktów EDSS  $\geq 5$ ) w okresie obserwacji zarówno 11 miesięcy (OR = 0,19 (95% CI: 0,05; 0,75)), jak i 36 miesięcy (na pograniczu istotności statystycznej: OR = 0,17 (95% CI: 0,03; 1,02)). Ryzyko wystąpienia omawianego punktu końcowego w 11-miesięcznym i 36-miesięcznym okresie obserwacji stanowi odpowiednio 53% i 42% analogicznego ryzyka w grupie MP. Oszacowane parametry NNT wskazują na istotność kliniczną otrzymanych wyników.

Analiza statystyczna wykazała także lepszy profil skuteczności mitoksantronu + MP względem MP w ocenie: **poprawy w skali EDSS o co najmniej 1 punkt** (OR = 8,00 (95% CI: 1,79; 35,75)), średniej zmiany liczby punktów w skali EDSS (MD = -1,00 (95% CI: -1,72; -0,28)), a także wszystkich ocenianych punktów końcowych dotyczących aktywności rzutowej (**ARR** ( $p < 0,01$ ), **niewystąpienia rzutu** (OR = 4 (95% CI: 1,112; 14,43)), oraz **zmian w obrazie MRI** (odsetka pacjentów z brakiem nowych zmian wzmacnianych Gd (OR = 20,9 (95% CI: 3,45; 126,46), liczby nowych zmian wzmacnianych Gd/m-c/pt (MD = -2,8 (95% CI: -4,38; -1,22)) oraz liczby nowych zmian w obrazie T2-zależnym (MD = -4,4 (95% CI: -8,39; -0,41))) w 6-miesięcznym okresie obserwacji.

W ramach oceny bezpieczeństwa analizowanej terapii MTX + MP istotny wynik na niekorzyść analizowanej interwencji względem MP uzyskano w ocenie wystąpienia co najmniej 1 AE (OR = 15 (95% CI: 3,20; 70,39)) oraz w ocenie wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych, jak brak menstruacji oraz łysienie.

Mitoksantron + MP wykazuje porównywalny profil bezpieczeństwa względem grupy leczonej objawowo metyloprednizolonem w zakresie takich punktów końcowych, jak: przerwanie badania/leczenia oraz pozostałe zdarzenia niepożądane (inne dolegliwości skórne, nudności i wymioty, inne dolegliwości układu trawiennego, astenia, infekcje górnych dróg oddechowych, infekcje dróg moczowych, częstoskurcz, zapalenie wątroby, bóle głowy, inne dolegliwości neurologiczne, leukopenia, krwotok miesiączkowy, anemia, i inne AEs).

Dodatkowo, nie odnotowano w badaniu żadnego przypadku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w żadnej z ocenianych grup w analizowanym okresie obserwacji równym 6 miesięcy.

Przeprowadzona analiza świadczy o tym, iż leczenie mitoksantronem w skojarzeniu z metyloprednizolonem w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z bardzo aktywną postacią MS jest terapią o lepszej skuteczności względem terapii metyloprednizolonem. Otrzymane wyniki wskazują na to, że leczenie mitoksantronem mimo występujących AEs jest terapią bezpieczną i ogólnie dobrze tolerowaną.

#### **Populacja pacjentów z RRMS (MTX vs PL)**

51 pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania *Milefiorini 1997* losowo przydzielono do dwóch ramion terapeutycznych: 27 pacjentów do grupy MTX oraz 24 pacjentów do grupy PL. W ocenie progresji niepełnosprawności oraz aktywności rzutowej analiza ITT została zachowana, jednak w ocenie

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

parametrów MRI nie zachowano reguły ITT. Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla wszystkich pacjentów (bez odniesienia do podziału na grupy), jednakże opis autorów badania wskazuje, że zdarzenia niepożądane były obserwowane jedynie w grupie traktowanej MTX.

W ramach przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej wykazano, iż mitoksantron jest lekiem o lepszej skuteczności w porównaniu do PL w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego – **progresji niepełnosprawności**, definiowanej jako wzrost o co najmniej 1 punkt w skali EDSS, w 2 roku badania (OR = 0,05 (95% CI: 0; 0,98)) i dla 2 lat ogółem (OR = 0,13 (95% CI: 0,03; 0,7)). Ryzyko wystąpienia progresji niepełnosprawności w grupie MTX analizowane dla 2 roku i dla okresu dwóch lat stanowi odpowiednio 7% i 20% tego ryzyka w grupie PL. Oszacowane parametry NNT świadczą o istotności klinicznej wyników i wskazują, iż lecząc 4 pacjentów mitoksantronem zamiast PL należy się spodziewać jednego dodatkowego wystąpienia pogorszenia niepełnosprawności. Mitoksantron okazał się też skuteczniejszy od komparatora w ocenie wszystkich punktów końcowych dotyczących aktywności rzutowej (**ARR i niewystąpienie rzutu**) dla rocznego (I i II rok osobno) i 2-letniego okresu obserwacji. Różnice średnich końcowych ARR dla MTX vs PL analizowane w 1 i 2 roku oraz w obu latach leczenia, wyniosły odpowiednio: -1,02 (95% CI: -1,69; -0,35), -0,73 (95% CI: -1,31; -0,15) oraz -1,73 (95% CI: -2,83; -0,63) i były znamienne statystycznie i klinicznie. Szansa wystąpienia braku rzutów u pacjentów w grupie MTX dla 1 i 2 roku oraz 2 lat łącznie jest odpowiednio 7 razy, prawie 5 razy oraz 6,5 raza wyższa od analogicznej szansy w grupie PL. Korzyści względne dla pierwszego, drugiego roku badania oraz całego okresu badania wynoszą odpowiednio: 2,81 (95% CI: 1,35; 5,87), 1,87 (95% CI: 1,12; 3,12) oraz 3,02 (95% CI: 1,32; 6,94) i są znamienne statystycznie i klinicznie (na podstawie oszacowanych parametrów NNT = 3 (95% CI: 2; 10)) na korzyść MTX. Porównywalny profil skuteczności dla MTX vs PL otrzymano jedynie w ocenie **zmian w obrazie MRI** (liczby nowych zmian oraz liczby powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych).

Na podstawie przedstawionej analizy bezpieczeństwa MTX jest dobrze tolerowany. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym okazały się nudności o słabym stopniu nasilenia, które były leczone w prosty sposób poprzez zastosowanie środków przeciwwymiotnych. Dodatkowo, u 5 kobiet zaobserwowano wtórny brak miesiączki, mijający po zakończeniu terapii MTX. Autorzy publikacji podsumowując analizę bezpieczeństwa, informują, że podczas badania nie zaobserwowano u pacjentów żadnych zmian hematologicznych a także zmian w wynikach badania echokardiograficznego. Nie odnotowano arytmii. Ponadto nie zaobserwowano żadnych zmian w funkcji skurczowej lewej komory serca.

Przeprowadzona analiza świadczy o tym, iż leczenie mitoksantronem w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z RRMS jest terapią o lepszej skuteczności i dobrym profilu bezpieczeństwa względem placebo.

#### **Populacja pacjentów z rzutową postacią SPMS (MTX vs MP)**

łącznie analizą dotyczącą pacjentów z rzutową postacią SPMS (*van de Wyngaert 2001*) objęto 49 pacjentów, których losowo przypisano do dwóch grup: 28 pts – terapia mitoksantronem (MTX) oraz 21 pts do grupy metyloprednizolonu – BSC (MP). W analizie skuteczności klinicznej MTX nie zachowano reguły ITT (nie uwzględniono w analizie pacjentów utraconych z badania w kolejnych latach), natomiast w analizie bezpieczeństwa reguła ITT została zachowana.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
– analiza efektywności klinicznej

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że leczenie mitoksantronem w populacji dorosłych pacjentów z rzutową SPMS jest terapią o lepszej skuteczności w porównaniu do metyloprednizolonu w zakresie oceny **pierwszorzędowego punktu końcowego** (odsetka pacjentów z liczbą punktów EDSS  $\geq 5$ ) w okresie obserwacji zarówno 11 miesięcy (OR = 0,19 (95% CI: 0,05; 0,75)), jak i 36 miesięcy (na pograniczu istotności statystycznej: OR = 0,17 (95% CI: 0,03; 1,02)). Ryzyko wystąpienia omawianego punktu końcowego w 11-miesięcznym i 36-miesięcznym okresie obserwacji stanowi odpowiednio 53% i 42% analogicznego ryzyka w grupie MP. Oszacowane parametry NNT wskazują na istotność kliniczną otrzymanych wyników.

Analiza statystyczna wykazała także lepszy profil skuteczności mitoksantronu względem MP w ocenie: **rocznego wskaźnika rzutów** (p = 0,016 dla II roku oraz p = 0,029 dla III roku) oraz **aktywnych zmian w obrazie MRI** (p od 0,002 dla I i II roku oraz p = 0,03 dla III roku).

W ramach oceny bezpieczeństwa analizowanej terapii MTX istotny wynik na niekorzyść analizowanej interwencji względem MP uzyskano w ocenie przerwania badania/leczenia ogółem (OR = 3,60 (95% CI: 1,09; 11,86)) oraz w ocenie wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych, jak: nudności i wymioty (silny związek między interwencją a punktem końcowym) oraz łysienie.

Mitoksantron wykazuje porównywalny profil bezpieczeństwa względem grupy leczonej objawowo metyloprednizolonem w zakresie takich punktów końcowych, jak: przerwania badania/leczenia (z powodu AEs, z powodu braku skuteczności) oraz pozostałe zdarzenia niepożądane (infekcje, zmęczenie i zapalenie żyły).

W świetle przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że leczenie mitoksantronem w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z rzutową postacią SPMS jest terapią o lepszej skuteczności względem terapii metyloprednizolonem. Otrzymane wyniki wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa potwierdzający, iż leczenie mitoksantronem mimo występujących AEs jest terapią bezpieczną i ogólnie dobrze tolerowaną.

## Wnioski

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, iż leczenie mitoksantronem w populacji pacjentów z progresywną postacią MS (RRMS i SPMS) jest terapią o lepszej skuteczności w porównaniu do placebo

w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, jak i w ocenie większości punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej (progresji niepełnosprawności, liczby punktów w skali EDSS, AI, wszystkich punktów końcowych dotyczących aktywności rzutowej, nowych i aktywnych zmian w obrazie MRI oraz jakości życia). Jedynie w ocenie progresji niepełnosprawności związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego, stanu neurologicznego oraz odsetka pacjentów, u których wystąpiły zmiany wzmocnione gadolinem w obrazie MRI wykazano porównywalny profil skuteczności MTX i PL.

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii mitoksantronem istotny wynik na niekorzyść analizowanej interwencji względem placebo uzyskano w ocenie wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych, jak: leukopenia, nudności, łysienie, infekcje dróg moczowych, zaburzenia menstruacyjne oraz wzrost poziomu gamma-glutamylotranspeptydazy.

*Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej*

Oceniana interwencja (MTX) wykazuje jednak porównywalny profil bezpieczeństwa względem PL w zakresie oceny: przerwania badania/leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności), pozostałych zdarzeń niepożądanych (katar, bóle głowy, bóle pleców, zapalenie jamy ustnej, infekcje wirusowe, granulocytopenia, anemia, niemierności bicia serca, zaparcia, biegunka, zapalenie zatok, zapalenie gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, nieprawidłowości w moczu, brak menstruacji) oraz nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych i życiowych (poziom limfocytów, poziom aminotransferazy asparaginianowej, nieprawidłowy ECG).

Ponadto nie zaobserwowano żadnego przypadku wystąpienia zgonu, ani ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leku.

W świetle przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że leczenie mitoksantronem w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z progresywną postacią RRMS i SPMS jest terapią o lepszej skuteczności względem placebo. Otrzymane wyniki wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa potwierdzający, iż leczenie mitoksantronem mimo występujących AEs jest terapią bezpieczną i ogólnie dobrze tolerowaną.

## 2. WYNIK WYSZUKIWANIA PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO OPUBLIKOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono cztery randomizowane, opublikowane próby kliniczne z grupami równoległymi (podtyp II A):

- badanie *MIMS 2002 (Hartung 2002)* [1] – bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną terapii mitoksantronem (MTX) vs placebo (PL) u pacjentów z progresywną postacią MS (RRMS i SPMS),
- badanie *Edan 1997* [3] – bezpośrednio porównujące terapię skojarzoną MTX + metyloprednizolon (MP) vs MP u pacjentów z bardzo aktywną postacią MS (RRMS i SPMS);
- badanie *Millefiorini 1997* [5] – bezpośrednio porównujące leczenie MTX vs PL u pacjentów z RRMS;
- badanie *Van de Wyngaert 2001* [6] – bezpośrednio porównujące leczenie MTX vs MP u pacjentów z rzutową postacią SPMS.

Z uwagi, że w badaniach *Edan 1997* oraz *Millefiorini 1997* zastosowano niezgodne z PICO dawkowanie analizowanej interwencji (większe dawki niż zalecane w ChPL ale nie przekraczające maksymalnej dawki kumulacyjnej) postanowiono wyłączyć te badania z analizy głównej, podobnie jak badanie *van de Wyngaert 2001*, które wykluczono z uwagi na zastosowanie dawki początkowej MTX podawanej przez pierwsze 3 miesiące (12 mg/m<sup>2</sup> MTX co miesiąc). Te trzy powyższe badania uwzględniono natomiast w dodatkowej analizie skuteczności i bezpieczeństwa.

Zatem analiza główna niniejszego raportu (tj. przeglądu systematycznego opublikowanych badań pierwotnych) we wnioskowanej populacji pacjentów będzie składać się z:

- analizy porównawczej efektywności klinicznej MTX vs PL u pacjentów z progresywną postacią MS (RRMS i SPMS):
  - badanie *MIMS 2002* – okres obserwacji do 36 miesięcy (analiza główna),

oraz z dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa, gdzie znajdzie się:

- analiza porównawcza efektywności klinicznej leczenia MTX + MP vs MP u pacjentów z bardzo aktywną postacią MS:
  - badanie *Edan 1997* – okres obserwacji: 6 miesięcy;
- analiza porównawcza efektywności klinicznej leczenia MTX vs PL u pacjentów z RRMS:
  - badanie *Millefiorini 1997* – okres obserwacji: 24 miesiące.
- analiza porównawcza efektywności klinicznej MTX vs MP u pacjentów z rzutową postacią SPMS:
  - badanie *van de Wyngaert 2001* – okres obserwacji: 36 miesięcy.

### 3. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ MITOKSANTRONU Z PLACEBO W POPULACJI PACJENTÓW Z RRMS I SPMS

#### 3.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono jedno pierwotne badanie z randomizacją (podtyp II A w klasyfikacji wytycznych HTA):

- badanie III fazy porównujące leczenie mitoksantronem (MTX) z placebo (PL): *MIMS 2002*, u pacjentów ze stwierdzonym pogarszającym się RRMS lub SPMS;

Wyniki badania zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu (publikacja *Hartung z 2002 roku* [1]), odnaleziono również dodatkowe dane dotyczące wyników w publikacji *Krapf 2005* [2]. W niniejszej analizie w pierwszym rzędzie wykorzystywano wyniki zawarte w publikacji *Hartung 2002*, a dane z dodatkowej publikacji – w przypadku niedokładności lub braku poszukiwanych danych w wyjściowym artykule. A zatem, uwzględnione dane kliniczne należy traktować jako pochodzące z pełnotekstowej publikacji *Hartung 2002* [1], chyba że w analizie zaznaczono inaczej.

Badanie *MIMS 2002* jest wieloośrodkowym badaniem klinicznym III fazy z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem próby. W próbie tej zastosowano automatyczną (przy pomocy systemu komputerowego) blokową procedurę randomizacji bez stratyfikacji.

W badaniu *MIMS 2002* bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania MTX podawanego co 3 miesiące w postaci powolnych infuzji w dawce 12 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.) z PL w populacji dorosłych pacjentów z pogarszającą się nawracająco-zwalniającą lub wtórnie-postępującą postacią stwardnienia rozsianego. Celem badania była porównawcza ocena skuteczności MTX vs PL w 24-miesięcznym okresie obserwacji oraz bezpieczeństwa MTX vs PL w 36-miesięcznym okresie obserwacji. Trzecim ramieniem terapeutycznym w badaniu *MIMS 2002* była grupa otrzymująca MTX w dawce 5 mg/m<sup>2</sup>, nie będąca przedmiotem niniejszej analizy.

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę badania *MIMS 2002*.

Tabela 1. Charakterystyka badania włączonego do analizy: *MIMS 2002*.

Badanie	<i>MIMS 2002 (II A)</i>
Ocena w skali Jadad	5/5 <sup>^</sup>
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 17
typ badania	RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych HTA).
Metodyka	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1:1 do trzech grup interwencyjnych: PL, MTX 5 mg/m <sup>2</sup> , MTX 12 mg/m <sup>2</sup> (główna grupa eksperymentalna).
randomizacja	Zastosowano randomizację blokową z automatycznym (przy pomocy systemu komputerowego) przypisaniem numeru randomizacyjnego każdemu z pacjentów.



Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
 – analiza efektywności klinicznej

Badanie	MIMS 2002 (II A)
	Randomizacja była przeprowadzona bez stratyfikacji.
<b>zaslepienie</b>	Zastosowano procedury podwójnego zaślepienia (ang. <i>double-blind</i> ). Roztwór placebo mieszano z błękitem metylenowym, aby osiągnąć kolor odpowiadający aktywnemu leczeniu. Leczenie innymi substancjami immunomodulującymi lub cytotoksycznymi było zakazane podczas badania.
<b>hipoteza badawcza</b>	Badanie pierwotnie zaprojektowano w metodyce superiority umożliwiającej wykazanie wyższości MTX nad PL w ocenie skuteczności. Wielkość próby wyznaczono na 60 pts w jednej grupie, na podstawie średniego pogorszenia niepełnosprawności w skali EDSS wynoszącego 0,55 punktów w grupie PL w okresie 2 lat obserwacji, by z mocą statystyczną 90% wykryć średnią różnicę 0,5 punkta w skali EDSS w okresie 2 lat pomiędzy grupami przy użyciu jednostronnego testu na poziomie $\alpha=0,05$ . Wielkość próby w badaniu została osiągnięta.
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności:</u>          Ocena 5 parametrów po 24 miesiącach leczenia (1 złożona hipoteza stochastycznego porządku alternatyw):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• punkty w skali EDSS;</li> <li>• wskaźnik sprawności chodu (<i>ambulation index - AI</i>);</li> <li>• liczba rzutów leczonych kortykosteroidami,</li> <li>• czas do wystąpienia pierwszego leczonego rzutu;</li> <li>• stan neurologiczny oceniany w standaryzowanym badaniu neurologicznym (<i>standardised neurological status - SNS</i>)</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• progresja niesprawności (<math>EDSS \geq 1</math>);</li> <li>• potwierdzona progresja niepełnosprawności;</li> <li>• czas do wystąpienia pierwszego rzutu;</li> <li>• roczny wskaźnik rzutów ARR;</li> <li>• odsetek chorych bez rzutów;</li> <li>• hospitalizacja (z innego powodu niż w celu podania leku);</li> <li>• korzystanie z wózka inwalidzkiego;</li> <li>• jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza Stanford.</li> <li>• zmiany w obrazie MRI.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przerwanie badania/leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby);</li> <li>• zgony;</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious AEs</i>);</li> <li>• zdarzenia niepożądane (AEs);</li> <li>• parametry laboratoryjne i życiowe.</li> </ul>
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	<p>Informacje o utracie pacjentów z badania zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji. Randomizacji poddano 194 pacjentów: 65 pacjentów przydzielono do grupy PL, 66 pacjentów do grupy MTX 5 mg/m<sup>2</sup> oraz 63 pacjentów do grupy MTX 12 mg/m<sup>2</sup>. Leczenie otrzymało 188 pacjentów: 64 pacjentów z grupy PL, 64 pacjentów z grupy MTX 5 mg/m<sup>2</sup> oraz 60 pacjentów z grupy MTX 12 mg/m<sup>2</sup>. 6 pacjentów nie przyjęło żadnej dawki leku i zostało wyłączonych z analizy.</p> <p>Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio 21 pacjentów z grupy PL, 11 pacjentów z grupy MTX 5 mg/m<sup>2</sup> i 18 pacjentów z grupy MTX 12 mg/m<sup>2</sup>. Natomiast utrata pacjentów z leczenia wyniosła odpowiednio: 17 pacjentów z grupy PL, 10 pacjentów z grupy MTX 5 mg/m<sup>2</sup> i 12 pacjentów z grupy MTX 12</p>

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
 – analiza efektywności klinicznej

Badanie	MIMS 2002 (II A)
	mg/m <sup>2</sup> .
<b>Analiza ITT</b>	Nie zachowana, analizowano wyniki dla pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku
<b>Źródła finansowania</b>	Wyeth-Lederle
<b>Publikacje do badania/Inne źródła danych</b>	Hartung 2002[1], Krapf 2005 [2]

RCT – próba kliniczna z randomizacją

^Badanie uzyskało 5 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje wysoka wiarygodność.

\* Interwencja stosowana w nieadekwatnej dawce, nie będąca przedmiotem niniejszej analizy.

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi HTA w skali Jadad, badanie *MIMS 2002* jest wysoce wiarygodnym źródłem danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (5 punktów na 5 możliwych – dobrze opisane i prawidłowo przeprowadzone randomizacja i zaślepienie, dostępna dokładna informacja o utracie pacjentów z badania). Skala utraty pacjentów z badania była zrównoważona w porównywanych grupach.

W ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa podstawowym zbiorem danych była populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji do grup, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (nie zachowano reguły ITT (*intention-to-treat*)). W ocenie obrazu MRI autorzy badania *MIMS 2002* wyróżnili subpopulację, która obejmowała 110 pacjentów poddanych badaniu MRI: 36 z grupy PL, 40 pacjentów z grupy MTX 5 mg/m<sup>2</sup> oraz 34 pacjentów z grupy MTX 12 mg/m<sup>2</sup>.

Badanie *MIMS 2002* zaplanowano na okres 24 miesięcy leczenia, z następującym 12-miesięcznym wolnym od leczenia okresem obserwacji (*follow-up*), czyli łącznie 36 miesięcy.

W badaniu *MIMS 2002* zastosowano podwójne maskowanie próby (ang. *double-blind*) względem pacjenta i oceniających lekarzy, badaczy i sponsorów, co zapewnia jednakowe warunki leczenia i ocenę stanu pacjenta, pozwalając na uniknięcie błędów oraz kontrolę zakłócającego wpływu czynników psychologicznych wynikających z wiedzy o otrzymywanej interwencji. Aktywna interwencja była nie do odróżnienia od placebo (do roztworu placebo dodawano błękit metylenowy, aby osiągnąć kolor odpowiadający aktywnemu leczeniu). W eksperymencie podano informacje na temat utraty pacjentów z badania oraz leczenia. Skala utraty pacjentów z badania była zrównoważona w porównywanych grupach MTX vs PL.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy przepływ pacjentów w badaniu *MIMS 2002*.

**Tabela 2. Przepływ pacjentów w badaniu *MIMS 2002*.**

Populacje/zbiory danych do analizy statystycznej	MIMS 2002 (II A)	
	MTX 12 mg/m <sup>2</sup> n (%)	PL n (%)
<b>Pacjenci rozlosowani do grup (ang. <i>randomized</i>)</b>	63 (100 <sup>*</sup> )	65 (100 <sup>*</sup> )
<b>Pacjenci włączeni do analizy statystycznej wyników (ang. <i>analyzed</i>): AS-analiza skuteczności</b>	AS: 60 (95 <sup>*</sup> ); AB: 62 (98 <sup>*</sup> )	AS: 64 (98 <sup>*</sup> ); AB: 64 (98 <sup>*</sup> )

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Populacje/zbiory danych do analizy statystycznej	MIMS 2002 (II A)	
	MTX 12 mg/m <sup>2</sup> n (%)	PL n (%)
<b>leczenia; AB-analiza bezpieczeństwa</b>		
<b>Pacjenci, którzy brali udział w badaniu i leczeniu do jego ukończenia (ang. <i>completed treatment and follow-up</i>)</b>	42 (67 <sup>*</sup> )	43 (66 <sup>*</sup> )
<b>Pacjenci, którzy przegrali udział w badaniu przed jego ukończeniem (ang. <i>dropped out</i>)</b>	21 (33 <sup>*</sup> )	22 (34 <sup>*</sup> )

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 3.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania MIMS 2002.

Badanie	MIMS 2002 (II A)
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek pacjentów: od 18 – 55 r.ż.;</li> <li>pacjenci ze stwierdzonym stopniowym pogarszaniem się stanu sprawności między rzutami choroby (pogarszająca się postać rzutowo-remisyjna (RRMS)) lub stopniowym narastaniem inwalidztwa z rzutami lub bez (postać wtórnie postępująca (SPMS));</li> <li>wyjściowa liczba punktów w skali EDSS: 3 – 6;</li> <li>stwierdzony w wywiadzie wzrost o <math>\geq 1</math> punkt w skali EDSS w ciągu 18 miesięcy przed włączeniem do badania;</li> <li>pisemna zgoda na udział w badaniu</li> </ul>
<b>Kryteria wyłączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rzut choroby lub kortykoterapia w ciągu 8 tygodni przed kwalifikacją do badania;</li> <li>w przeszłości leczenie mitoksantronem, interferonem, octanem glatirameru, lekami cytotoksycznymi lub napromienianiem całego ciała;</li> <li>frakcja wyrzutowa lewej komory serca <math>\leq 50\%</math>;</li> <li>liczba leukocytów we krwi obwodowej <math>\leq 4000/\text{mm}^3</math>, neutrofilów <math>\leq 2000/\text{mm}^3</math>, płytek krwi <math>\leq 100\ 000/\text{mm}^3</math></li> </ul>

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania MIMS 2002 zostały precyzyjnie określone (pacjenci w wieku od 18 do 55 lat ze stwierdzoną pogarszającą się postacią RRMS lub postacią SPMS ze stopniem inwalidztwa w skali EDSS od 3 do 6 punktów oraz ze stwierdzonym wzrostem o co najmniej 1 punkt w skali EDSS w okresie 18 miesięcy przed włączeniem do badania). W MIMS 2002 194 pacjentów spełniających ww. kryteria włączenia losowo przydzielono do trzech ramion terapeutycznych: 65 pacjentów w grupie PL, 63 w grupie MTX 12 mg/m<sup>2</sup> oraz 66 w grupie MTX 5 mg/m<sup>2</sup> (nie będącej przedmiotem niniejszej analizy).

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 4. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanego badania MIMS 2002.

Cecha populacji/parametr	MIMS 2002 (II A)	
	MTX	PL
<b>Liczebność, N</b>	60 <sup>^</sup>	64 <sup>^</sup>
<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>	39,94 (6,85)	40,02 (7,88)
<b>Płeć żeńska (K), n (%)</b>	28* (47)	31* (48)
<b>Liczba osób z RRMS, n (%)</b>	28 (47)	29 (45)
<b>Liczba osób z SPMS, n (%)</b>	32 (53)	35 (55)
<b>Czas trwania choroby, średnia w latach (SD)</b>	9,63 (6,94)	10,27 (6,86)
<b>Wyjściowa liczba punktów w skali EDSS, średnia (SD)</b>	4,45 (1,05)	4,69 (0,97)
<b>Pogorszenie w skali EDSS w ciągu 18 miesięcy przed badaniem, średnia (SD)</b>	1,5 (0,77)	1,58 (0,85)
<b>Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed badaniem, średnia (SD)</b>	1,27 (1,12)	1,31 (1,14)
<b>Wskaźnik ambulatoryjny</b>	2,52 (1,14)	2,63 (1,02)
<b>Standaryzowany status neurologiczny (SNS)</b>	19,3 (8,46)	20,9 (7,67)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

N=63 w grupie MTX i N=65 w grupie PL: liczba pacjentów ujętych w charakterystyce nie uwzględnia 2 pacjentów utraconych z okresu obserwacji w grupie MTX; oraz 1 pacjenta z grupy MTX i 1 z grupy PL, którzy nie otrzymali leczenia.

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania MIMS 2002 można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanej grupie PL oraz MTX 12 mg/m<sup>2</sup> były do siebie zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych.

Populacja uwzględniona w badaniu obejmowała pacjentów z pogarszającym się RRMS (ok. 46%) oraz pacjentów z SPMS (ok. 54%). Populacja docelowa objęta wnioskiem refundacyjnym jest zgodna z populacją określoną w badaniu MIMS 2002. W obydwu grupach blisko 50% pacjentów było płci żeńskiej, a średnia wieku wynosiła ok. 40 lat. Wszyscy włączeni do próby klinicznej pacjenci chorowali od ok. 10 lat na stwardnienie rozsiane. W grupie aktywnej interwencji wyjściowo pacjenci mieli 4,5 punktów w skali EDSS, a w grupie PL 4,7 punktów. Pogorszenie niepełnosprawności w skali EDSS w okresie 18 miesięcy przed włączeniem do badania wyniosło 1,5 punktów w grupie MTX oraz 1,6 punktów w grupie komparatora. W obu ramionach liczba rzutów w ciągu ostatniego roku przed włączeniem do eksperymentu wynosiła 1,3.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

### 3.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji (MTX vs PL) zastosowanej w badaniu MIMS 2002.

Tabela 5. Charakterystyka interwencji w badaniu MIMS 2002.

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	MTX	12 mg/m <sup>2</sup> pc. co 3 miesiące*	Dożylnie (powolne infuzje)	2 lata
	PL	15 ml placebo (wymieszane z 3 mg błękitu metylenowego)		

\*1h przed infuzją MTX oraz 8 h po infuzji MTX podawano przeciwwymiotny ondansetron (8 mg) lub odpowiednie placebo doustnie.

Rozpoczęcie leczenia: pacjenci rozpoczynali leczenie od przyjmowania normalnej dawki MTX, tj. 12 mg/m<sup>2</sup>, z wyjątkiem osób, u których sytuacja wymagała rozpoczęcia leczenia od dawki mniejszej ze względu na wystąpienie powikłań hematologicznych lub zakażeń związanych z leukopenią.

W grupie MTX początkowa dawka leku mogła być zmniejszona do:

- 10 mg/m<sup>2</sup> u pacjentów z niehematologicznymi zdarzeniami toksycznymi stopnia 2-3 wg WHO;
- 9 mg/m<sup>2</sup> u pacjentów z przedinfuzyjną liczbą leukocytów poniżej 3,5 x 10<sup>9</sup>/L lub liczbą płytek mniejszą niż 100 x 10<sup>9</sup>/L;
- 6 mg/m<sup>2</sup> u pacjentów z przedinfuzyjną liczbą leukocytów poniżej 3 x 10<sup>9</sup>/L lub liczbą płytek mniejszą niż 75 x 10<sup>9</sup>/L.

W grupie MTX dla kolejnych dawek dawka leku mogła być zmniejszona do:

- 10 mg/m<sup>2</sup> u pacjentów z występującą infekcją w okresie 3 tygodni od poprzedniej infuzji, jeśli towarzyszył jej spadek liczby leukocytów poniżej 2 x 10<sup>9</sup>/L lub spadek liczby płytek poniżej 50 x 10<sup>9</sup>/L;
- 8 mg/m<sup>2</sup> u pacjentów z występującą infekcją, jeśli towarzyszył jej spadek liczby leukocytów poniżej 10<sup>9</sup>/L lub spadek liczby płytek poniżej 25 x 10<sup>9</sup>/L.

Leczenie z zastosowaniem początkowej mniejszej dawki zastosowano u 27 (45%) pacjentów z grupy MTX 12 mg/m<sup>2</sup>. Placebo było podawane w podobny sposób i było podobne w wyglądzie oraz objętości.

Na 1 h przed infuzją MTX oraz 8 h po infuzji podawano doustnie lek przeciwwymiotny ondansetron (8 mg) lub placebo.

Średnia skumulowana dawka leku po 24 miesiącach leczenia dla grupy MTX 12 mg/m<sup>2</sup> wynosiła 82,6 mg/m<sup>2</sup> (SD = 23,1).

Interwencję podawano w powolnych wlewach dożylnych.

W razie wystąpienia silnych rzutów choroby, pacjentów leczono przez 5 dni metyloprednizolonem w dawce 500 mg/dziennie podawanym dożylnie.

W czasie trwania badania zakazane było stosowanie innych leków immunomodulujących lub cytotoksycznych.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

### 3.4. Skuteczność kliniczna

W badaniu *MIMS 2002* autorzy jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniali pięć parametrów klinicznych po upływie 24 miesięcy leczenia testowanych w jednej hipotezie stochastycznych porządków alternatyw (przybliżenie Wei-Lachin). Były to: punkty w skali EDSS, wskaźnik sprawności chodu (*ambulation index - AI*), liczba rzutów leczonych kortykosteroidami, czas do wystąpienia pierwszego leczonego rzutu oraz stan neurologiczny oceniany w standaryzowanym badaniu neurologicznym (SNS). Dodatkowo jako drugorzędowe punkty końcowe skuteczności oceniano pogłębienie się niepełnosprawności ( $\geq 1$  pkt w skali EDSS), utrzymywanie się pogorszenia oceny w skali EDSS o  $\geq 1$  pkt po 3 i 6 miesiącach terapii, czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby, liczbę rzutów w ciągu roku, odsetek pacjentów bez rzutów, hospitalizację pacjentów wynikającą z innych powodów niż w celu podania leku, liczbę pacjentów z progresją choroby prowadzącą do konieczności korzystania z wózka inwalidzkiego, jakość życia ocenianą za pomocą kwestionariusza Stanford.

W analizowanym badaniu *MIMS 2002* skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano w oparciu o poniższe wybrane punkty końcowe:

Pierwszorzędowy punkt końcowy (punkty w skali EDSS, AI, liczba rzutów leczonych kortykosteroidami, czas do wystąpienia pierwszego leczonego rzutu, SNS);

Progresja niepełnosprawności:

- progresja niepełnosprawności;
- potwierdzona progresja niepełnosprawności;
- progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego;
- punkty w skali EDSS;
- wskaźnik sprawności chodu (AI);
- stan neurologiczny oceniany w standaryzowanym badaniu neurologicznym (SNS);

Aktywność rzutowa:

- ARR – roczny wskaźnik rzutów;
- niewystąpienie rzutu (w badaniu jako odsetek chorych bez rzutów);
- czas do wystąpienia pierwszego leczonego rzutu;
- liczba rzutów leczonych kortykosteroidami;

Zmiany w obrazie MRI:

- nowe zmiany w obrazie MRI;
- zwiększenie zmian w obrazie MRI;

oraz jakość życia (wg. kwestionariusza Stanford).

Definicje ocenianych punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 6. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej ; MTX vs PL (MIMS 2002).

<b>MIMS 2002 (II A)</b>		
<b>Punkt końcowy</b>	<b>Definicja/Sposób oceny</b>	<b>Sposób przedstawienia wyników</b>
<b>Pierwszorzędowy punkt końcowy</b>	Łączna ocena 5 parametrów klinicznych po upływie 24 miesięcy leczenia testowanych w jednej hipotezie stochastycznych porządków alternatyw (przybliżenie Wei-Lachin): punkty w skali EDSS, wskaźnik sprawności chodu (ambulation index - AI), liczba rzutów leczonych kortykosteroidami, czas do wystąpienia pierwszego leczonego rzutu oraz stan neurologiczny oceniany w standaryzowanym badaniu neurologicznym (SNS)	Całkowita różnica (test Wei-Lachin)
<b>Progresja niepełnosprawności</b>		
<b>Progresja niepełnosprawności</b>	Liczba i odsetek pacjentów z pogorszeniem oceny niepełnosprawności w skali EDSS o $\geq 1$ pkt	OR (95% CI)
<b>Potwierdzona progresja niepełnosprawności</b>	Liczba i odsetek pacjentów z potwierdzoną (po 3 m-cach) progresją niepełnosprawności	OR (95% CI)
<b>Progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego</b>	Liczba i odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 7$ pkt w skali EDSS w analizowanym okresie obserwacji	OR (95% CI)
<b>Punkty w skali EDSS</b>	Średnia zmiana liczby punktów w skali EDSS względem wartości wyjściowej w okresie do 2 lat. Skala EDSS zawiera 20 stopni oceny progresji od 0 (prawidłowa) do 10 pkt (śmierć wskutek MS), z progresją co 1 pkt lub co 0,5 pkt)	MD (95% CI)
<b>Wskaźnik sprawności chodu (AI)</b>	Średnia zmiana AI po 24 miesiącach obserwacji i leczenia względem wartości wyjściowej	MD (95% CI)
<b>Stan neurologiczny oceniany w standaryzowanym badaniu neurologicznym (SNS)</b>	Średnia zmiana liczby punktów w SNS po 24 miesiącach obserwacji i leczenia względem wartości wyjściowej	MD (95% CI)
<b>Aktywność rzutowa</b>		
<b>Roczny wskaźnik rzutów (ARR)</b>	Średni roczny wskaźnik rzutów dla 1, 2 roku leczenia oraz łącznie dla całego okresu 2 lat. Ciężki rzut definiowany jako pojawienie się lub ponowne pojawienie się nowych objawów trwających dłużej niż 48h ze zmianą 2 punktową w systemie funkcjonowania lub zmianą 1 punktową pogorszenia niepełnosprawności w co	p; MD (95% CI)

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
 – analiza efektywności klinicznej

<b>MIMS 2002 (II A)</b>		
<b>Punkt końcowy</b>	<b>Definicja/Sposób oceny</b>	<b>Sposób przedstawienia wyników</b>
	najmniej jednym z 4 wymienionych układów: piramidalnym, pnia mózgu, móżdżku lub wzrokowym.	
<b>Czas do wystąpienia pierwszego leczonego rzutu</b>	Mediana czasu, który upłynął do momentu pojawienia się pierwszego rzutu choroby wymagającego leczenia dla okresu 24 miesięcy oraz wartość dla 25 percentyla (log-rank test)	p
<b>Brak rzutów</b>	Liczba i odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły rzuty w ciągu 24 miesięcy	OR (95% CI)
<b>Liczba rzutów leczonych kortykosteroidami</b>	Całkowita liczba rzutów leczonych glikokortykosteroidami w analizowanym okresie 24 miesięcy	p
<b>Zmiany w obrazie MRI</b>		
<b>Nowe zmiany w obrazie MRI</b>	Średnia zmiana względem <i>baseline</i> dla okresu obserwacji 12 i 24 miesiące	MD (95% CI)
<b>Zmiany w obrazie MRI</b>	Liczba i odsetek osób, u których wystąpiły zmiany wzmocnione gadolinem w obrazie MRI w ciągu 24 miesięcy	OR (95% CI)
<b>Jakość życia</b>		
<b>Jakość życia wg kwestionariusza Stanford</b>	Średnia liczba punktów ogółem na wyjściu oraz średnia zmiana liczby punktów względem <i>baseline</i> po 24 miesiącach leczenia	MD (95% CI), p

EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej Kurtzke'go (EDSS, ang. *Expanded Disability Status Scare*) opierająca się na kombinacji systemu punktacji funkcjonowania i stopnia ruchomości pacjenta, potrzeby pomocy podczas chodzenia lub pomocy w codziennej aktywności życiowej.

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

### 3.4.1. Pierwszorzędowy punkt końcowy

Autorzy jako pierwszorzędowy punkt końcowy ocenili pięć parametrów klinicznych po upływie 24 miesięcy leczenia testowanych w jednej hipotezie stochastycznych porządków alternatyw (test Wei-Lachin). Były to: punkty w skali EDSS, wskaźnik sprawności chodu (*ambulation index - AI*), liczba rzutów leczonych kortykosteroidami, czas do wystąpienia pierwszego leczonego rzutu oraz stan neurologiczny oceniany w standaryzowanym badaniu neurologicznym (SNS).

Otrzymana przez autorów badania całkowita różnica (*Mann-Whitney difference*) dla pierwszorzędowego punktu końcowego wyniosła 0,30 (95% CI: 0,17; 0,44) i wykazała istotność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji (MTX) w porównaniu do PL ( $p < 0,0001$ ).



Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

### 3.4.2. Progresja niepełnosprawności

W badaniu *MIMS 2002* progresja niepełnosprawności definiowana była jako wzrost w skali EDSS o co najmniej 1 punkt względem wartości wyjściowej. Jeżeli chodzi o punkty końcowe rozważane w tym rozdziale analizy, poza progresją niepełnosprawności, zaliczono tutaj: liczbę i odsetek osób z potwierdzoną po 3 i 6 miesiącach progresją niepełnosprawności, liczbę i odsetek pacjentów, które uzyskały  $\geq 7$  pkt w skali EDSS, co jest związane z koniecznością korzystania z wózka inwalidzkiego oraz zmiany w ilości punktów EDSS pomiędzy wartością mierzoną po 24 miesiącach terapii a wartością wyjściową.

#### 3.4.2.1. Progresja niepełnosprawności (EDSS $\geq 1$ pkt)

Poniżej w tabeli zebrano wyniki wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego.

Tabela 7. Liczby i odsetki pacjentów oraz ilorazy szans wystąpienia progresji niepełnosprawności; MTX vs PL (*MIMS 2002*).

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>Progresja niepełnosprawności <math>\geq 1</math> pkt</b>							
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	<b>MTX</b>	60	5 (8)	0,27 (0,09; 0,80)	0,33 (0,13; 0,85)	6 (4; 26)	Średnia <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	64	16 (25)				

<sup>#</sup>Nie zachowana analiza ITT.

Odsetki pacjentów, u których nastąpiła progresja niepełnosprawności, w grupach MTX vs PL wyniosły odpowiednio 8% vs 25% i były wyższe w grupie PL. Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,27 (95% CI: 0,09; 0,80) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść MTX. Szansa wystąpienia omawianego negatywnego punktu końcowego w grupie MTX stanowi 27% tej szansy w grupie PL, z kolei ryzyko wystąpienia progresji niepełnosprawności w grupie MTX stanowi 33% ryzyka w grupie kontrolnej (RR = (95% CI: 0,13; 0,85)). Oszacowana wartość NNT [6 (95% CI: 4; 26)] wskazuje na istotność kliniczną uzyskanej różnicy.

#### 3.4.2.2. Potwierdzona progresja niepełnosprawności

Autorzy badań zaprezentowali liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano potwierdzoną po 3 miesiącach od stwierdzenia progresję niepełnosprawności. Szczegółowe dane wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności; MTX vs PL (*MIMS 2002*).

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>Potwierdzona progresja niepełnosprawności</b>							
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	<b>MTX</b>	60	5 (8)	0,32 (0,11; 0,97)	0,38 (0,15; 0,99)	8 (4; 82)	Średnia <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	64	14 (22)				

<sup>#</sup>Nie zachowana analiza ITT.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Odsetki pacjentów, u których nastąpiła potwierdzona progresja niepełnosprawności, w grupach MTX vs PL wyniosły odpowiednio 8% vs 22% i były wyższe w grupie PL. Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,32 (95% CI: 0,11; 0,97) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść MTX. Szansa wystąpienia omawianego negatywnego punktu końcowego w grupie MTX stanowi 32% tej szansy w grupie PL. Ryzyko względne wystąpienia potwierdzonej po 3 miesiącach progresji niepełnosprawności wynosi 0,38 (95% CI: 0,15; 0,99) i jest znamienne statystycznie na korzyść MTX w porównaniu do PL. A więc ryzyko wystąpienia tego punktu w grupie MTX stanowi 38% ryzyka w grupie PL. Oszacowana wartość NNT wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną oszacowanej różnicy.

### 3.4.2.3. Progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego

Poniżej w tabeli zebrano wyniki wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego.

Tabela 9. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia progresji niepełnosprawności związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego; MTX vs PL (MIMS 2002).

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>Progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego</b>							
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	<b>MTX</b>	60	3 (5)	0,43 (0,11; 1,74)	-	-	Średnia <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	64	7 (11)				

<sup>#</sup>Nie zachowana analiza ITT.

Odsetki pacjentów, u których nastąpiła progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego, w grupach MTX vs PL wyniosły odpowiednio 5% vs 11% i były wyższe w grupie PL. Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,43 (95% CI: 0,11; 1,74) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

### 3.4.2.4. Punkty w skali EDSS

Jednym z pamaterów wchodzących w ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego była średnia zmiana liczby punktów w skali EDSS po 24 miesiącach terapii względem wartości wyjściowych.

Poniżej w tabeli zebrano dane wraz z obliczoną różnicą średnich zmian dla ocenianego punktu końcowego.

Tabela 10. Punkty w skali EDSS po 24 miesiącach terapii; MTX vs PL (MIMS 2002).

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana* (SD) [pkt]	MD (95% CI)	p	GRADE
<b>Punkty w skali EDSS</b>						
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	<b>MTX</b>	60	-0,13 (0,90)	-0,36 (-0,70; -0,02)	0,0359	Średnia <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	64	0,23 (1,01)			

\*Zmiana względem wartości wyjściowej.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

\*Nie zachowana analiza ITT.

Obliczona różnica średnich zmian ilości punktów EDSS względem wartości wyjściowych dla porównania MTX vs PL wynosi: -0,36 (95% CI: -0,70; -0,02), a zatem jest istotna statystycznie, na korzyść omawianej interwencji – MTX (p=0,0359).

### 3.4.2.5. Wskaźnik sprawności chodu (AI)

Kolejnym z parametrów wchodzących w skład pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu *MIMS 2002* był wskaźnik sprawności chodu (*ambulation index*; AI) przedstawiony jako średnie zmiany AI względem wartości wyjściowych w okresie obserwacji i leczenia 24 miesięcy.

Poniżej zestawiono szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.

Tabela 11. Wskaźnik sprawności chodu (AI); 24 miesiące terapii; MTX vs PL (*MIMS 2002*).

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana* (SD)	MD (95% CI)	GRADE
<b>Wskaźnik sprawności chodu</b>					
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	<b>MTX</b>	60	0,30 (1,24)	-0,47 (-0,91; -0,03)	Średnia <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	64	0,77 (1,26)		

\*Zmiana względem wartości wyjściowej.

#Nie zachowana analiza ITT.

Obliczona na podstawie dostępnych danych różnica średnich zmian wskaźnika sprawności chodu po 24 miesiącach względem wartości wyjściowych wynosi -0,47 (95% CI: -0,91; -0,03) i jest istotna statystycznie na korzyść analizowanej interwencji (MTX) w porównaniu do PL.

### 3.4.2.6. Stan neurologiczny oceniany w standaryzowanym badaniu neurologicznym (SNS)

Innym z parametrów wchodzących w ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu *MIMS 2002* był stan neurologiczny oceniany w standaryzowanym badaniu neurologicznym (SNS). Wyniki przedstawiono jako średnie zmiany liczby punktów SNS względem wartości wyjściowych po 24 miesiącach leczenia i obserwacji.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. SNS; 24 miesiące terapii; MTX vs PL (*MIMS 2002*).

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana* (SD) [pkt]	MD (95% CI)	GRADE
<b>SNS</b>					
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	<b>MTX</b>	60	-1,07 (8,61)	-1,84 (-4,58; 0,90)	Średnia <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	64	0,77 (6,79)		

\*Zmiana względem wartości wyjściowej. #Nie zachowana analiza ITT.

Obliczona na podstawie dostępnych danych różnica średnich zmian liczby punktów w standaryzowanym badaniu neurologicznym po 24 miesiącach względem wartości wyjściowych wynosi -1,84 (95% CI: -4,58; 0,90) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

### 3.4.3. Aktywność rzutowa

#### 3.4.3.1. Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

Poniżej w tabeli zebrano wyniki wraz z obliczoną zmianą średnich końcowych i wartością p dla ocenianego punktu końcowego.

Tabela 13. Roczny wskaźnik rzutów (da dwóch lat terapii); MTX vs PL (MIMS 2002).

Badanie	Interwencja	N	Średni roczny wskaźnik rzutów	MD [pkt]	p	GRADE
<b>Roczny wskaźnik rzutów (ARR) w pierwszym roku leczenia</b>						
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	<b>MTX</b>	60	0,42	-0,73	<0,0001 <sup>^</sup>	Średnia <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	64	1,15			
<b>Roczny wskaźnik rzutów (ARR) w drugim roku leczenia</b>						
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	<b>MTX</b>	60	0,27	-0,58	0,0001 <sup>^</sup>	Średnia <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	64	0,85			
<b>Roczny wskaźnik rzutów (ARR) ogółem</b>						
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	<b>MTX</b>	60	0,35	-0,67	0,001 <sup>^</sup>	Średnia <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	64	1,02			

<sup>#</sup>Nie zachowana analiza ITT.

<sup>^</sup>Dane zaczerpnięte z badania (test Wilcozona).

Obliczona zmiana średnich końcowych rocznych wskaźników rzutów dla MTX i PL analizowana zarówno

w pierwszym, drugim roku leczenia, jak i dla obydwu lat terapii, wyniosła odpowiednio: -0,73, -0,58 oraz -0,67 i jest w opinii autorów badania istotna statystycznie na korzyść MTX (odpowiednio  $p < 0,0001$ ,  $p = 0,0001$  i  $p = 0,001$  dla pierwszego, drugiego roku i dla obu lat terapii łącznie). Powyższe wyniki wykazywały znamienność kliniczną otrzymanej różnicy.

#### 3.4.3.2. Czas do wystąpienia pierwszego leczonego rzutu

Poniżej w tabeli zebrano wyniki dla ocenianego punktu końcowego. Z uwagi, iż mediana czasu do wystąpienia pierwszego leczonego rzutu dla okresu 24 miesięcy nie została osiągnięta w grupie MTX, a w grupie PL wyniosła 14,2 miesięcy. Dla porównania dwóch grup podano wyniki dla 25 percentyla, w celu zweryfikowania różnicy pomiędzy grupami.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 14. Czas do wystąpienia pierwszego leczonego rzutu M5; MTX vs PL (MIMS 2002).

Badanie	Interwencja	N	Mediana czasu w miesiącach	p	GRADE
<b>Czas do wystąpienia pierwszego leczonego rzutu</b>					
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	<b>MTX</b>	60	20,4*	0,0004 <sup>^</sup>	Średnia <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	64	6,7*		

<sup>#</sup>Nie zachowana analiza ITT.

<sup>^</sup>Dane zaczerpnięte z badania; log-rank test.

<sup>\*</sup>Dane dla 25 percentyla (gdz mediana czasu w grupie MTX nie została osiągnięta w okresie 24 miesięcy).

Otrzymana dla 25 percentyla różnica mediany czasu do wystąpienia pierwszego leczonego rzutu dla MTX i PL jest istotna statystycznie na korzyść MTX i wynosi 13,7 miesięcy (p=0,0004). Wynik jest istotny klinicznie.

### 3.4.3.3. Niewystąpienie rzutu

Poniżej w tabeli zebrano wyniki wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego dla okresu obserwacji równego 24 miesiące.

Tabela 15. Liczba i odsetki pacjentów, u których nie wystąpiły rzuty choroby w okresie 24 miesięcy; MTX vs PL (MIMS 2002).

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>Niewystąpienie rzutu</b>							
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	<b>MTX</b>	60	34 (57)	2,33 (1,13; 4,80)	1,58 (1,06; 2,34)	5 (3; 29)	Średnia <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	64	23 (36)				

<sup>#</sup>Nie zachowana analiza ITT.

Odsetek pacjentów, u których nie zaobserwowano rzutów choroby przez 24 miesiące leczenia, był większy

w przypadku zastosowania omawianej interwencji i wyniósł w grupie MTX 57%, z kolei w grupie PL 36%. Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wystąpienia omawianego punktu końcowego wynosi 2,33 (95% CI: 1,13; 4,80) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść MTX. Szansa wystąpienia omawianego pozytywnego punktu końcowego w grupie MTX jest 2,33 razy wyższa od tej szansy w grupie PL. Z kolei obliczone RB wskazuje na ponad półtora razy (1,58) wyższą korzyść wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie MTX w porównaniu z grupą kontrolną. Oszacowana wartość NNT [5 (95% CI: 3; 29)] wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną wyniku.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

### 3.4.3.4. Liczba rzutów leczonych kortykosteroidami

Poniżej w tabeli zebrano wyniki dla ocenianego punktu końcowego w 24 miesięcznym okresie leczenia i obserwacji.

Tabela 16. Liczba rzutów leczonych glikokortykosteroidami; MTX vs PL (MIMS 2002).

Badanie	Interwencja	N	Skorygowana całkowita liczba rzutów	Mediana (zakres)/pacjenta	p	GRADE
<b>Liczba rzutów leczonych glikokortykosteroidami</b>						
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	<b>MTX</b>	60	24,08	0 (0-2)	0,0002 <sup>^</sup>	#niska <sup>^^</sup>
	<b>PL</b>	64	76,77	1 (0-5)		

\*Nie zachowana analiza ITT. <sup>^</sup>Dane zaczerpnięte z badania (test Wilcoxon-Mann-Whitney). <sup>^^</sup>Zbyt mała liczba danych.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić istotnie niższe liczby rzutów leczonych kortykosteroidami w grupie MTX (24 rzuty) w porównaniu do placebo, gdzie obserwowano blisko 77 rzutów w analizowanym okresie obserwacji. Obliczona różnica dla całkowitej liczby rzutów leczonych glikokortykosteroidami dla porównania MTX vs PL wynosi -52,69. Z uwagi na brak danych SD nie możliwe było obliczenie 95% przedziału ufności dla otrzymanej różnicy.

### 3.4.4. Zmiany w obrazie MRI

#### 3.4.4.1. Nowe zmiany w obrazie MRI

Analizowano również nowe zmiany w obrazie T2 zależnym przypadające na skan. Dane przedstawiono w postaci średnich zmian względem wartości wyjściowych dla okresu 12 miesięcznego i 24 miesięcznego.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Średnia zmiana dla nowych zmian w obrazie na skan względem wartości wyjściowych; MTX vs PL (MIMS 2002).

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana <sup>^</sup>	MD	p	GRADE
<b>Okres obserwacji 12 miesięcy</b>						
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	<b>MTX</b>	34	0,24	-0,93	0,069 <sup>^^</sup>	Średnia <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	36	1,17			
<b>Okres obserwacji 24 miesiące</b>						
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	<b>MTX</b>	34	0,29	-1,65	0,027 <sup>^^</sup>	Średnia <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	36	1,94			

\*Nie zachowana analiza ITT. <sup>^</sup>Względem wartości wyjściowych. <sup>^^</sup>Dane zaczerpnięte z badania (test Wilcoxon).

Obliczona różnica średnich zmian względem wartości wyjściowych dla 24 miesięcznego okresu obserwacji wykazuje znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji MTX (p=0,027): MD = -1,65.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

#### 3.4.4.2. Aktywne zmiany w obrazie MRI

W załączniku do publikacji autorzy przedstawiają wyniki dla liczby aktywnych zmian obserwowanych po 12 i 24 miesiącach. Wyniki dla 24 miesięcy przedstawiono w postaci średnich wraz z odchyleniem standardowym i obliczono różnice średnich końcowych (przedstawione poniżej).

Tabela 18. Średnia liczba aktywnych zmian w obrazie na skan w okresie 24 miesięcy; MTX vs PL (MIMS 2002).

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	p	GRADE
<b>Okres obserwacji 24 miesiące</b>						
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	<b>MTX</b>	34	0,71 (1,51)	-1,63 (-2,91; -0,35)	0,0128	Średnia <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	36	2,34 (3,61)			

<sup>#</sup>Nie zachowana analiza ITT.

Na podstawie powyższych danych stwierdza się iż różnica średnich końcowych wynosi -1,63 (95% CI: -2,91; -0,35) i wykazuje istotność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji – MTX (p=0,0128).

#### 3.4.4.3. Zmiany w obrazie MRI

Zmiany w obrazie MRI analizowano dla subpopulacji 110 pacjentów (36 pacjentów w grupie PL, 34 pacjentów w grupie MTX 12 mg/m<sup>2</sup> i 40 pacjentów w grupie MTX 5 mg/m<sup>2</sup> (nieadekwatna interwencja)) dla okresu wyjściowego i 12 miesięcy. Po 2 latach liczba obserwowanych zmian była mniejsza.

Poniżej w tabeli zebrano wyniki wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego w okresie obserwacji równym 2 lata.

Tabela 19. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zmiany wzmacniane gadolinem w obrazie MRI oraz ilorazy szans wystąpienia tych zmian w obrazie MRI; MTX vs PL (MIMS 2002).

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>Zmiany w obrazie MRI</b>							
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	<b>MTX 12 mg/m<sup>2</sup></b>	31	1 (3,2)	0,18 (0,02; 1,64)	-	-	Średnia <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	32	5 (15,6)				

<sup>†</sup>Obliczone na podstawie dostępnych danych.

<sup>#</sup>Nie zachowana ITT.

Odsetki pacjentów, u których zaobserwowano zmiany w obrazie MRI wzmacniane gadolinem, wyniosły 3,2% w grupie MTX i 15,6% w grupie PL. Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wyniósł 0,18 (95% CI: 0,02; 1,64) i nie wykazał znamienności statystycznej.

#### 3.4.5. Jakość życia

W badaniu MIMS 2002 analizowany punkt końcowy oceniano przy użyciu kwestionariusza Stanford *health assessment* na wejściu oraz w 2-letnim okresie obserwacji. Wyniki przedstawiono jako średnie zmiany względem wartości wyjściowej w analizowanym okresie obserwacji.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Poniżej w tabeli zestawiono szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego w okresie obserwacji do 2 lat.

Tabela 20. Ocena jakości życia wg Stanford: średnia zmiana liczby punktów względem *baseline* wraz z obliczoną różnicą średnich zmian względem wartości wyjściowych; MTX vs PL (MIMS 2002).

Badanie	Interwencja	N	Średnia początkowa [pkt]	Średnia zmiana liczby punktów [95% CI]	MD	p	GRADE <sup>#</sup>
MIMS 2002 (II A)*	MTX	60	0,78	0,09	-0,17	0,024 <sup>^</sup>	Średnia <sup>#</sup>
	PL	64	0,98	0,26			

<sup>#</sup>Nie zachowana analiza ITT.

<sup>^</sup>Dane zaczerpnięte z badania (test Wilcozona).

Obliczona na podstawie dostępnych danych różnica średnich zmian liczby punktów ocenianej jakości życia wg kwestionariusza Stanford wykazuje znamienność statystyczną w analizowanym okresie obserwacji (2 lata) na korzyść grupy leczonej mitoksantronem ( $p=0,024$ ) w porównaniu do grupy PL (MD = -0,17).

### 3.5. Bezpieczeństwo

W badaniu MIMS 2002 analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa, takie jak:

- przerwanie badania/leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby);
- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious* AEs);
- zdarzenia niepożądane (AEs);
- parametry laboratoryjne i życiowe.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na populacji niezgodnej z regułą ITT (*intention-to-treat*), ponieważ uwzględniono populację pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

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

Okres obserwacji dla parametrów oceny bezpieczeństwa wyniósł 36 miesięcy (2 lata terapii + 1 rok okresu obserwacji).

#### 3.5.1.1. Przerwanie badania/leczenia

We włączonym badaniu MIMS 2002 autorzy przedstawili dane odnoszące się do przerwania badania/leczenia przez pacjentów uczestniczących w eksperymencie ogółem, oraz przerwania badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AEs) i przerwania badania z powodu braku



Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

skuteczności leczenia/progresji choroby. Dane te odnoszą się do wszystkich pacjentów, którzy przegrali badanie/leczenie w okresie obserwacji równym 3 lata.

Liczy, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższych punktów końcowych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Liczy, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania badania/leczenia: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu braku skuteczności; MTX vs PL ( MIMS 2002).

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<b>Przerwanie badania/leczenia ogółem</b>						
<b>MIMS 2002</b>	<b>MTX</b>	62	14 (23 <sup>*</sup> )	0,81 (0,36; 1,82)	-	Wysoka <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	64	17 (27 <sup>*</sup> )			
<b>Przerwanie badania/leczenia z powodu AEs<sup>*</sup></b>						
<b>MIMS 2002</b>	<b>MTX</b>	62	5 (8 <sup>*</sup> )	2,72 (0,51; 14,57)	-	Wysoka <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	64	2 (3 <sup>*</sup> )			
<b>Przerwanie badania/leczenia z powodu braku skuteczności</b>						
<b>MIMS 2002</b>	<b>MTX</b>	62	4 (7 <sup>*</sup> )	0,48 (0,14; 1,69)	-	Wysoka <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	64	8 (13 <sup>*</sup> )			

<sup>\*</sup>Obliczono na podstawie dostępnych danych.

<sup>#</sup>Nie zachowana analiza ITT.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość przerwania leczenia ogółem oraz z powodu braku skuteczności terapii była niższa w grupie ocenianej interwencji względem PL. Obliczone ilorazy szans dla ww. punktów końcowych (tj. przerwania leczenia ogółem, przerwania leczenia z powodu AEs oraz z powodu braku skuteczności) nie wykazują znamienności statystycznej i wynoszą odpowiednio 0,81 (95% CI: 0,36; 1,82), 2,72 (95% CI: 0,51; 14,57) oraz 0,48 (95% CI: 0,14; 1,69).

### 3.5.1.2. Zgony

U żadnego z pacjentów włączonych do badania MIMS 2002 nie nastąpił zgon w 3-letnim okresie obserwacji.

### 3.5.1.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku

U żadnego z pacjentów włączonych do badania MIMS 2002 nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leku podczas 3-letniego okresu obserwacji.

### 3.5.1.4. Zdarzenia niepożądane ogółem

W analizowanym badaniu oceniano częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które były związane z leczeniem i występowały u  $\geq 5\%$  całej populacji pacjentów podczas okresu trwania badania (2 lata) i okresu obserwacji (1 rok). Dane zostały przedstawione jako liczba i odsetek osób, u których obserwowano dane zdarzenie niepożądane w okresie obserwacji równym 3 lata. Na potrzeby niniejszej analizy zdarzenia niepożądane podzielono zgodnie z klasyfikacją układów i

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

narzędów MedDRA.

### 3.5.1.4.1. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Szczegółowe dane odnośnie zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń ogólnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla zaburzeń ogólnych; MTX vs PL (MIMS 2002).

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<b>Katar</b>						
<i>MIMS 2002 (II A)</i>	MTX	62	5 (8)	0,54 (0,17; 1,70)	-	Wysoka <sup>#</sup>
	PL	64	9 (14)			
<b>Bóle głowy</b>						
<i>MIMS 2002 (II A)</i>	MTX	62	4 (6)	1,40 (0,30; 6,54)	-	Wysoka <sup>#</sup>
	PL	64	3 (5)			
<b>Bóle pleców</b>						
<i>MIMS 2002 (II A)</i>	MTX	62	5 (8)	1,78 (0,41; 7,81)	-	Wysoka <sup>#</sup>
	PL	64	3 (5)			
<b>Zapalenie jamy ustnej</b>						
<i>MIMS 2002 (II A)</i>	MTX	62	12 (19)	2,83 (0,93; 8,59)	-	Wysoka <sup>#</sup>
	PL	64	5 (8)			
<b>Infekcje wirusowe</b>						
<i>MIMS 2002 (II A)</i>	MTX	62	4 (6)	1,03 (0,25; 4,33)	-	Wysoka <sup>#</sup>
	PL	64	4 (6)			

<sup>#</sup>Nie zachowana analiza ITT.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość występowania zdarzeń niepożądanych w postaci zaburzeń ogólnych takich jak: katar, bóle głowy, bóle pleców, zapalenie jamy ustnej czy infekcje wirusowe była porównywalna w obu grupach. Obliczone ilorazy szans dla ww. punktów końcowych nie wykazały znamienności statystycznej.

### 3.5.1.4.2. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Szczegółowe dane odnośnie zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń krwi i układu chłonnego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń krwi i układu chłonnego; MTX vs PL (MIMS 2002).

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>Leukopenia</b>							
<i>MIMS 2002 (II A)</i>	MTX	62	12 (19)	31,93 (1,85; 552,37)	25,79 (1,56; 426,48)	6 (4; 11)	Wysoka <sup>#^A</sup>
	PL	64	0 (0)				
<b>Granulocytopenia</b>							

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
 – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	<b>MTX</b>	62	4 (6)	4,34 (0,47; 40,01)	-	-	Wysoka <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	64	1 (2)				
<b>Anemia</b>							
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	<b>MTX</b>	62	4 (6)	4,34 (0,47; 40,01)	-	-	Wysoka <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	64	1 (2)				

<sup>#</sup>Nie zachowana analiza ITT.

<sup>^</sup>Silny lub bardzo silny związek między interwencją a punktem końcowym.

Odsetki pacjentów, u których wystąpiła leukopenia, wyniosły 19% w grupie MTX i 0% w grupie PL. Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wyniósł 31,93 (95% CI: 1,85; 552,37) i wykazał znamienność statystyczną na korzyść PL. Szansa wystąpienia omawianego negatywnego punktu końcowego w grupie MTX jest prawie 32 razy większa od tej szansy w grupie PL, a oszacowany parametr NNH wykazuje istotność kliniczną obserwowanej różnicy w przypadku ocenianego punktu końcowego. W przypadku granulocytopenii oraz anemii, odsetki pacjentów w grupie MTX były nieznacznie większe od odsetków w grupie PL, a ilorazy szans obliczane dla omawianych punktów końcowych okazały się nieistotne statystycznie.

#### 3.5.1.4.3. Zaburzenia serca

Szczegółowe dane odnośnie zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń serca dla 36 miesięcy obserwacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń serca; MTX vs PL (MIMS 2002).

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<b>Niemiarowość</b>						
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	<b>MTX</b>	62	11 (18)	2,55 (0,83; 7,81)	-	Wysoka <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	64	5 (8)			

<sup>#</sup>Nie zachowana analiza ITT.

Odsetki pacjentów, u których wystąpiła niemiarowość, wyniosły odpowiednio: 18% i 8% w grupie MTX i PL, jednak obliczony dla niemiarowości iloraz szans okazał się nieistotny statystycznie.

#### 3.5.1.4.4. Zaburzenia żołądka i jelit

Szczegółowe dane odnośnie zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń żołądka i jelit dla 36 miesięcy obserwacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit; MTX vs PL (MIMS 2002).

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>Zaparcia</b>							
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	<b>MTX</b>	62	6 (10)	1,61 (0,43; 6,00)	-	-	Wysoka <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	64	4 (6)				
<b>Nudności</b>							

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>Zaparcia</b>							
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	<b>MTX</b>	62	47 (76)	12,29 (5,30; 28,53)	3,73 (2,25; 6,19)	2 (2; 3)	Wysoka <sup>#^</sup>
	<b>PL</b>	64	13 (20)				
<b>Biegunka</b>							
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	<b>MTX</b>	62	10 (16)	1,57 (0,56; 4,41)	-	-	Wysoka <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	64	7 (11)				

<sup>#</sup>Nie zachowana analiza ITT.

<sup>^</sup>Silny lub bardzo silny związek między interwencją a punktem końcowym.

W przypadku zaburzeń żołądka i jelit, nudności wystąpiły najczęściej (u 76% osób w grupie MTX oraz 20% osób z grupy PL). Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wyniósł 12,29 (95% CI: 5,30; 28,53) i wykazał znamienność statystyczną na korzyść PL. Szansa wystąpienia omawianego negatywnego punktu końcowego w grupie MTX jest ponad 12 razy większa od tej szansy w grupie PL, a biorąc pod uwagę analizę parametru NNH można stwierdzić, że wykazano istotność kliniczną. W przypadku zaparcia oraz biegunki, odsetki pacjentów w grupie MTX były nieznacznie większe od odsetek w grupie PL, a ilorazy szans obliczone dla omawianych punktów końcowych nie wykazały istotności statystycznej.

#### 3.5.1.4.5. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Szczegółowe dane odnośnie zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia dla 36-miesięcznego okresu obserwacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; MTX vs PL (MIMS 2002).

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<b>Zapalenie zatok</b>						
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	<b>MTX</b>	62	4 (6)	4,34 (0,47; 40,01)	-	Wysoka <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	64	1 (2)			
<b>Zapalenie gardła</b>						
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	<b>MTX</b>	62	4 (6)	0,67 (0,18; 2,49)	-	Wysoka <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	64	6 (9)			
<b>Infekcje górnych dróg oddechowych</b>						
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	<b>MTX</b>	62	33 (53%)	1,07 (0,53; 2,15)	-	Wysoka <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	64	33 (52%)			

<sup>#</sup>Nie zachowana analiza ITT.

W ocenie żadnego z ww. punktów końcowych w przypadku zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia nie wykazano znamienności statystycznej na korzyść którejkolwiek z dwóch analizowanych grup. Zdarzenia niepożądane dotyczące infekcji górnych dróg oddechowych były częste (występowały

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

u ponad 50% pacjentów w każdej z grup), jednak nie zauważono znaczących różnic ich występowania pomiędzy grupami (OR = 1,07 (95% CI: 0,53; 2,15)).

#### 3.5.1.4.6. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Szczegółowe dane odnośnie zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń skóry i tkanki podskórnej dla 36 miesięcy obserwacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń skóry i tkanki podskórnej; MTX vs PL (MIMS 2002).

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>Łysienie</b>							
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	<b>MTX</b>	62	38 (61)	3,48 (1,67; 7,27)	1,96 (1,30; 2,97)	4 (3; 8)	Wysoka <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	64	20 (31)				

<sup>#</sup>Nie zachowana analiza ITT.

Podczas badania zauważono zwiększoną częstość występowania łysienia u osób z grupy MTX w porównaniu

z grupą PL, która wynosiła odpowiednio 61% i 31%. Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wynosi 3,48 (95% CI: 1,67; 7,27) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PL. Szansa wystąpienia omawianego negatywnego punktu końcowego w grupie MTX jest prawie 3,5 razy większa od tej szansy w grupie PL, a parametr NNH wskazuje na istotność kliniczną otrzymanego wyniku.

#### 3.5.1.4.7. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Szczegółowe dane odnośnie zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń nerek i dróg moczowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń nerek i dróg moczowych; MTX vs PL (MIMS 2002).

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>Infekcje dróg moczowych</b>							
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	<b>MTX</b>	62	20 (32)	3,33 (1,34; 8,30)	2,58 (1,23; 5,42)	6 (3; 18)	Wysoka <sup>#^</sup>
	<b>PL</b>	64	8 (13)				
<b>Nieprawidłowości w moczu</b>							
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	<b>MTX</b>	62	7 (11)	1,91 (0,53; 6,88)	-	-	Wysoka <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	64	4 (6)				

<sup>#</sup>Nie zachowana analiza ITT.

<sup>^</sup>Silny lub bardzo silny związek między interwencją a punktem końcowym.

W przypadku zaburzeń nerek i dróg moczowych, infekcje dróg moczowych wystąpiły u 32% osób w grupie MTX oraz 13% osób z grupy PL. Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wyniósł 3,33 (95% CI: 1,34; 8,30) i wykazał znamienność statystyczną na korzyść PL. Szansa wystąpienia omawianego negatywnego punktu końcowego w grupie MTX jest więc ponad 3 razy większa od tej szansy w grupie PL, a parametr NNH wskazuje na istotność kliniczną otrzymanego wyniku. W przypadku wystąpienia nieprawidłowości w moczu, odsetek pacjentów w grupie MTX był nieznacznie

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

większy od odsetka w grupie PL (11% vs 6%), a iloraz szans obliczony dla omawianego punktu końcowego okazał się nieistotny statystycznie.

#### 3.5.1.4.8. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Szczegółowe dane odnośnie zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń układu rozrodczego i piersi dla 36 miesięcy obserwacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń układu rozrodczego i piersi; MTX vs PL (MIMS 2002).

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>Zaburzenia menstruacyjne</b>							
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	<b>MTX</b>	28*	17 (61)	4,44 (1,47; 13,42)	2,35 (1,21; 4,58)	3 (2; 9)	Wysoka#^
	<b>PL</b>	31*	8 (26)				
<b>Brak menstruacji</b>							
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	<b>MTX</b>	28*	5 (18^^)	14,74 (0,78; 280,02)	-	-	Wysoka#
	<b>PL</b>	31*	0 (0)				

\*Nie zachowana analiza ITT.

^Z uwagi na specyfikę AEs, które dotyczy jedynie kobiet, podczas obliczeń pod uwagę brano tylko liczbę kobiet w danej grupie.

^^Obliczenie własne; w publikacji obliczony odsetek pacjentów nie zgadzał się z resztą danych.

^Silny lub bardzo silny związek między interwencją a punktem końcowym.

W przypadku zaburzeń układu rozrodczego, zaburzenia menstruacji zaobserwowano u 61% kobiet w grupie MTX oraz 26% kobiet z grupy PL. Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wyniósł 4,44 (95% CI: 1,47; 13,42) i wykazał znamienność statystyczną na korzyść PL. A więc szansa wystąpienia zaburzeń menstruacyjnych w grupie MTX jest 4,44 razy większa od tej szansy w grupie PL, a parametr NNH wskazuje na istotność kliniczną otrzymanego wyniku (NNH = 3 (95% CI: 2; 9)). W przypadku braku menstruacji, odsetki pacjentek w grupie MTX wyniosły 18%, a w grupie PL 0%. Iloraz szans obliczony dla omawianego punktu końcowego nie wykazał istotności statystycznej (OR = 14,74 (95% CI: 0,78; 280,02)).

#### 3.5.1.5. Parametry laboratoryjne i życiowe

Szczegółowe dane odnośnie parametrów laboratoryjnych zaprezentowane w publikacji MIMS 2002 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń parametrów laboratoryjnych; MTX vs PL (MIMS 2002).

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>Nieodpowiednia liczba krwinek białych</b>							
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	<b>MTX</b>	62	4 (6)	4,34 (0,47; 40,01)	-	-	Wysoka#
	<b>PL</b>	64	1 (2)				
<b>Wzrost poziomu gamma-glutamylotranspeptydazy</b>							
<b>MIMS 2002 (II A)</b>	<b>MTX</b>	62	9 (15)	5,26 (1,09; 25,44)	4,65 (1,04; 20,65)	9 (5; 61)	Wysoka# ^
	<b>PL</b>	64	2 (3)				
<b>Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej</b>							
<b>MIMS 2002</b>	<b>MTX</b>	62	5 (8)	1,04 (0,28; 3,77)	-	-	Wysoka#

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
 – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>Nieodpowiednia liczba krwinek białych</b>							
<b>(II A)</b>	<b>PL</b>	64	5 (8)				
<b>Nieprawidłowy elektrokardiograf</b>							
<b>MIMS 2002</b>	<b>MTX</b>	62	7 (11)	3,95 (0,79; 19,80)	-	-	Wysoka <sup>#</sup>
<b>(II A)</b>	<b>PL</b>	64	2 (3)				

<sup>#</sup>Nie zachowana analiza ITT.

<sup>^</sup>Silny lub bardzo silny związek między interwencją a punktem końcowym.

Biorąc pod uwagę sprawdzane podczas badania parametry laboratoryjne i życiowe, nie wykazano znaczących różnic oraz istotności statystycznych pomiędzy grupą MTX a PL w przypadku zaburzeń liczby krwinek białych, poziomu aminotransferazy asparaginianowej czy nieprawidłowości w elektrokardiografie. W przypadku pomiaru poziomu gamma-glutamylotranspeptydazy zaobserwowano większy wzrost poziomu tego enzymu w grupie MTX w porównaniu z grupą PL (15% vs 3%). Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wyniósł 5,26 (95% CI: 1,09; 25,44) i wykazał znamienność statystyczną na korzyść PL. Szansa wystąpienia wzrostu enzymu w grupie MTX jest ponad 5 razy większa od tej szansy w grupie PL, ale parametr NNH wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną otrzymanego wyniku.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o eksperyment *MIMS 2002* wskazuje, że w grupie pacjentów poddanych leczeniu mitoksantronem znacząco częściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w porównaniu z grupą PL są: nudności, łysienie, infekcje dróg moczowych, zaburzenia menstruacyjne, leukopenia oraz wzrost poziomu gamma-glutamylotranspeptydazy. Spośród ww. zdarzeń niepożądanych silny (\*) lub bardzo silny (\*\*) związek między interwencją a punktem końcowym odnotowano w przypadku: leukopenii\*\*, zaburzeń menstruacyjnych\*, infekcji dróg moczowych\*, nudności\* oraz wzrostu poziomu gamma-glutamylotranspeptydazy\*.

## 4. DODATKOWA ANALIZA SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA

### 4.1. Analiza porównawcza efektywności klinicznej mitoksantronu podawanego z metyloprednizolonem vs metyloprednizolon w populacji pacjentów z bardzo aktywną postacią stwardnienia rozsianego

#### 4.1.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono jedno pierwotne badanie z randomizacją (podtyp II A w klasyfikacji wytycznych HTA):

- badanie II fazy porównujące leczenie mitoksantronem (MTX) podawanym w skojarzeniu z metyloprednizolonem (MP) z grupą leczoną jedynie metyloprednizolonem (MP) z uwagi na aktywną postać choroby (względy etyczne): *Edan 1997*, u pacjentów z bardzo aktywną postacią RRMS lub SPMS.

Wyniki badania zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu (publikacja *Edan z 1997 roku* [3]). Dodatkowo odnaleziono dokument FDA, w którym opisano analizowane badanie (*P&CNS Advisory Committee Briefing Document*) [4]. Z dodatkowych danych korzystano jedynie w przypadku uzupełnienia informacji z publikacji głównej do badania.

Badanie *Edan 1997* jest wieloośrodkowym otwartym badaniem klinicznym II fazy z randomizacją. W próbie tej zastosowano kod randomizacji centralnej (przy użyciu faksu).

W badaniu *Edan 1997* bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania MTX podawanego co miesiąc w dawce 20 mg dożylnie łącznie z metyloprednizolonem w dawce 1 g (MTX + MP) z metyloprednizolonem w tej samej dawce (MP) w populacji dorosłych pacjentów z bardzo aktywną postacią stwardnienia rozsianego. Celem badania była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa MTX + MP vs MP w 6-miesięcznym okresie obserwacji.

Należy zauważyć, iż choć dawka zastosowana w badaniu jest większa od zalecanej w ChPL (przy założeniu, że powierzchnia ciała wynosi średnio 1,7 m<sup>2</sup>, dawka wg. ChPL wynosi 20,4 mg podawane co 3 miesiące), badanie było zaprojektowane na krótszy okres leczenia i dotyczyło specjalnej grupy pacjentów z bardzo aktywną postacią MS (zgodna z ChPL dawka kumulacyjna nie została przekroczona w badaniu).

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę badania *Edan 1997*.

Tabela 31. Charakterystyka badania włączonego do analizy: *Edan 1997*.

Badanie	<i>Edan 1997 (II A)</i>
Ocena w skali Jadad	3/5 <sup>^</sup>



Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
 – analiza efektywności klinicznej

<b>Badanie</b>		<b>Edan 1997 (II A)</b>	
<b>Liczba ośrodków</b>		Wieloośrodkowe: 5 szpitali we Francji	
<b>typ badania</b>		RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych HTA).	
<b>randomizacja</b>		Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: MTX (20 mg/m-c) + MP (1 g/ m-c) vs MP (1 g/m-c). Zastosowano randomizację centralną (przy pomocy faksu).	
<b>Metodyka</b>		<b>zaślepienie</b>	
		Brak zaślepienia pacjentów i lekarza	
<b>hipoteza badawcza</b>		Oszacowana wielkość próby została osiągnięta (44 pacjentów losowo przypisano do grup terapeutycznych) i wystarczająca by z mocą statystyczną 90%, przy użyciu 2-stronnego testu $\alpha=0,05$ , wykazać 50% zmniejszenie odsetka pacjentów z nowymi zmianami wzmocnionymi Gd w okresie 6 miesięcy leczenia*	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetki pacjentów bez nowych zmian wzmocnionych gadolinem;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• progresja niesprawności w skali EDSS (pogorszenie, stabilność, poprawa);</li> <li>• liczba punktów w skali EDSS;</li> <li>• aktywność rzutowa (ARR, liczba rzutów, brak rzutów);</li> <li>• nowe zmiany w obrazie MRI (liczba zmian/m-c/pt, liczba zmian w obrazie T2-zależnym);</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przerwanie badania/leczenia;</li> <li>• zgony;</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious AEs);</li> <li>• zdarzenia niepożądane (AEs);</li> </ul>	
<b>Utrata pacjentów z badania</b>		<p>Informacje o utracie pacjentów z badania zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji. Z 85 pacjentów, którzy spełnili kryteria kliniczne włączenia do badania 43 pacjentów wykluczono (36 pts nie miało nowych zmian w obrazie MRI, 3 pts z uwagi na nieprawidłowości laboratoryjne echokardiografii, 3 pts którzy mieli inne kliniczne AEs przed włączeniem i 1 pt z ciężkim rzutem podczas włączenia. Randomizacji poddano więc 42 pacjentów: 21 pacjentów przydzielono do grupy MTX+MP, 21 pacjentów do grupy MP. W grupie MTX+MP żaden z pacjentów nie przerwał badania, natomiast w grupie MP 5 pts przerwało badanie w 3 (1 pt), 4 (3 pts) i 5 (1 pt) miesiącu z powodu wyraźnego pogorszenia (braku efektywności).</p>	
<b>Analiza ITT</b>		Zachowana za wyjątkiem oceny parametrów MRI (brak 1 pt dla którego otrzymano nieinterpretowalny wynik) oraz punktów w skali EDSS (nie uwzględniono 5 pacjentów utraconych z badania w grupie MP)	
<b>Źródła finansowania</b>		Brak informacji	
<b>Publikacje do badania/Inne źródła danych</b>		<p>Edan 1997 [3]</p> <p>P&amp;CNS Advisory Committee Briefing Document [4]</p>	

RCT – próba kliniczna z randomizacją.

\*Badanie uzyskało 3 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje średnia wiarygodność (brak zaślepienia próby).

†Zaczerpnięte z dokumentu FDA [4].

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi HTA w skali Jadad, badanie Edan 1997 jest badaniem o średniej wiarygodności w zakresie efektywności klinicznej

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

oceniającej terapii (3 punkty na 5 możliwych – opisana i prawidłowo przeprowadzona randomizacja, dostępna dokładna informacja o utracie pacjentów z badania, lecz brak zaślepienia próby).

W badaniu *Edan 1997* nie zastosowano zaślepienia próby (*open*) względem pacjenta i oceniających lekarzy, i badaczy. W opinii autorów zaślepienie pacjentów i badaczy w eksperymencie nie było możliwe z uwagi na występujące zdarzenia niepożądane w grupie MTX+MP, które wystąpiły u prawie wszystkich pacjentów w tej grupie. Zaślepienie lekarza było trudne z uwagi na oceniane parametry laboratoryjne (spadek liczby limfocytów w grupie MTX+MP). Z przyczyn ekonomicznych obserwatorzy również nie byli zaślepieni.

Jedynie w grupie MP odnotowano utraty pacjentów z badania (5 pts z uwagi na wyraźne pogorszenie choroby).

W ocenie bezpieczeństwa podstawowym zbiorem danych była populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji do grup (zachowana reguła ITT (*intention-to-treat*)). W ocenie skuteczności klinicznej do 3 miesiąca analiza ITT była zachowana, natomiast w 4, 5 i 6 miesiącu nie uwzględniono w analizie pacjentów, których utracono z badania.

Badanie *Edan 1997* zaplanowano na okres 6 miesięcy leczenia, który był poprzedzony 2-miesięcznym okresem wyjściowym, w którym wszystkim pacjentom podawano MP (w dawce 1g po każdym miesięcznym skanie MRI). Z okresu wyjściowego do badania włączono jedynie tych pacjentów, u których odnotowano co najmniej 1 aktywną zmianę w obrazie MRI.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy przepływ pacjentów w badaniu *Edan 1997*.

Tabela 32. Przepływ pacjentów w badaniu *Edan 1997*.

Populacje/zbiory danych do analizy statystycznej	<i>Edan 1997 (II A)</i>	
	MTX + MP	MP
<b>Pacjenci rozlosowani do grup (ang. <i>randomized</i>)</b>	21 (100)	21 (100)
<b>Pacjenci włączeni do analizy statystycznej wyników (ang. <i>analyzed</i>): AS-analiza skuteczności leczenia; AB-analiza bezpieczeństwa</b>	AS <sup>^^</sup> : 21 (100 <sup>*</sup> ); AB: 21 (100 <sup>*</sup> )	AS <sup>^^</sup> : 16 <sup>^</sup> (76 <sup>*</sup> ); AB: 21 (100 <sup>*</sup> )
<b>Pacjenci, którzy brali udział w badaniu i leczeniu do jego ukończenia (ang. <i>completed treatment and follow-up</i>)</b>	21 (100 <sup>*</sup> )	16 (76 <sup>*</sup> )
<b>Pacjenci, którzy przerwali udział w badaniu przed jego ukończeniem (ang. <i>dropped out</i>)</b>	0 (0 <sup>*</sup> )	5 (24 <sup>*</sup> )

<sup>\*</sup>Obliczono na podstawie dostępnych danych.

<sup>^</sup>Dla 6-miesięcznego okresu obserwacji dla punktów w skali EDSS ( brak 5 pacjentów).

<sup>^^</sup>Dla p.k. oceniających zmiany w obrazie MRI populacja pacjentów obejmowała 20 pts w każdej z grup (95%).

#### 4.1.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
 – analiza efektywności klinicznej

Tabela 33. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *Edan 1997*.

Badanie	<i>Edan 1997 (II A)</i>
<b>Kryteria włączenia</b>	<p><u>Kryteria kliniczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek pacjentów: od 18 - 45 r.ż.;</li> <li>• pacjenci ze stwierdzonym stwardnieniem rozsianym (kryteria Posera) trwającym mniej niż 10 lat: RRMS definiowane jako występowanie rzutów z następującymi całkowitymi lub częściowymi remisjami, ale bez powolnej progresji choroby pomiędzy rzutami; SPMS definiowane jako występowanie powolnego pogorszenia niepełnosprawności trwającego ponad 6 miesięcy z występującymi rzutami lub bez u pacjentów, którzy wcześniej mieli RRMS;</li> <li>• bardzo aktywna postać choroby definiowana jako wystąpienie dwóch rzutów z następstwami w okresie ostatnich 12 miesięcy, lub u pacjentów z SPMS progresja w skali EDSS o 2 punkty w okresie ostatnich 12 miesięcy;</li> <li>• EDSS do 6 punktów;</li> <li>• wymagane stosowanie efektywnej antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym ;</li> </ul> <p><u>Kryteria MRI</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• co najmniej 1 aktywna zmiana w obrazie MRI w 2 miesięcznym okresie obserwacji przed badaniem</li> </ul>
<b>Kryteria wyłączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• intensywne leczenie steroidowe trwające co najmniej miesiąc w okresie selekcji pacjentów do badania, lub terapia immunosupresyjna w okresie ostatnich trzech miesięcy;</li> <li>• współistniejące choroby systemowe, choroba serca lub zaburzenia psychiczne.</li> </ul>

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *Edan 1997* zostały precyzyjnie określone. Pacjentów włączano dwuetapowo, najpierw zgodnie z kryteriami klinicznymi, a następnie wg kryteriów MRI. Do badania włączano pacjentów w wieku 18-45 lat z RRMS, zdefiniowanym jako: pacjenci, u których występowały rzuty z następującymi całkowitymi lub częściowymi remisjami (bez powolnej progresji choroby między rzutami) lub z SPMS zdefiniowanym jako: pacjenci z występującym powolnym pogorszeniem niepełnosprawności potwierdzonym w okresie ponad 6-miesięcznym z występującymi rzutami lub bez. Pacjenci włączani do badania musieli mieć stwardnienie rozsiane trwające krócej niż 10 lat z bardzo aktywną postacią choroby (2 rzuty w okresie ostatnich 12 miesięcy lub u pacjentów z SPMS progresja choroby definiowana jako wzrost liczby punktów w skali EDSS o 2 w okresie ostatnich 12 miesięcy). Liczba punktów w skali EDSS na wyjściu musiała wynosić do 6 punktów. U pacjentów spełniających powyższe kryteria kliniczne (85 pacjentów) w 2-miesięcznym okresie wyjściowym wykonano 3 (co miesiąc) wzmocnione gadolinem skany MRI. W tym czasie wszystkim pacjentom podawano MP (1g po każdym skanie MRI) ze względów etycznych (bardzo aktywna postać choroby). Do badania zrandomizowano jedynie tych pacjentów, u których odnotowano co najmniej 1 aktywną zmianę w obrazie MRI w okresie wyjściowym: 42 pacjentów (21 pts do grupy MTX + MP oraz 21 pts do grupy MP). Z badania wyłączono 36 pts, u których nie odnotowano nowych zmian w obrazie MRI, 3 pts z nieprawidłowościami w badaniu ECG, 3 pts z innymi klinicznymi zdarzeniami niepożądanymi przed włączeniem i 1 pt, który doznał ciężkiego rzutu na wejściu i nie był w stanie uczestniczyć w badaniu.

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 34. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanego badania *Edan 1997*.

Cecha populacji/parametr	<i>Edan 1997 (II A)</i>	
	MTX + MP	MP
Liczebność, N	21	21
Wiek, średnia w latach (SD)	31,4 (8,3)	32,2 (8,1)
Płeć żeńska (K), n (%)	15 (71,4 <sup>*</sup> )	11 (52,4 <sup>*</sup> )
Liczba osób z RRMS, n (%)	17 (81 <sup>*</sup> )	15 (71,4 <sup>*</sup> )
Liczba osób z SPMS, n (%)	4 (19 <sup>*</sup> )	6 (28,6 <sup>*</sup> )
Czas trwania choroby, średnia w latach (SD)	6,9 (3,6)	5,7 (4,0)
Wyjściowa** liczba punktów w skali EDSS, średnia (SD)	4,4 (1,8)	4,7 (1,5)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed badaniem, średnia (SD)	3,1 (1,8)	2,4 (1,7)

<sup>\*</sup>Obliczono na podstawie dostępnych danych.

<sup>\*\*</sup>W 2 miesiącu przed randomizacją.

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania *Edan 1997* można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach MTX + MP oraz MP były do siebie zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych.

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż populacja uwzględniona w badaniu zawierała w większości pacjentów z bardzo aktywną postacią RRMS (ponad 71%). Czas trwania choroby w grupie MTX + MP wynosił prawie 7 lat, a w grupie MP prawie 6 lat. Liczba rzutów w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do próby wynosiła 2,4 w grupie MP i 3,1 w grupie MTX + MP. Wyjściowe liczby punktów w skali EDSS wynosiły 4,4 - 4,7 i świadczyły o umiarkowanej do ciężkiej niepełnosprawności w obydwu grupach. W populacji włączonych przeważały kobiety (ok 52% w grupie MP i 71% w grupie MTX + MP).

#### 4.1.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji (MTX + MP vs MP) zastosowanej w *Edan 1997*.

Tabela 35. Charakterystyka interwencji w badaniu *Edan 1997*.

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
<i>Edan 1997 (II A)</i>	MTX + MP	20 mg mitoksantronu co miesiąc oraz 1g metyloprednizolonu co miesiąc	Infuzje dożylnie	6 miesięcy
	MP	Metyloprednizolon w dawce 1g		

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

W okresie skryningu 2 miesiące przed randomizacją podczas wykonywania skanów MRI pacjentom podawano metyloprednizolon z uwagi na bardzo aktywną postać choroby (1g/miesiąc dożylnie).

W grupie MTX + MP stosowano mitoksantron w dawce 20 mg/miesiąc oraz metyloprednizolon w dawce 1g/miesiąc w postaci dożylnych infuzji. W grupie komparatora podawano jedynie metyloprednizolon w dawce 1g/miesiąc w tej samej postaci.

W razie wystąpienia rzutów choroby, dozwolone było dodatkowe leczenie metyloprednizolonem w dawce 1g/dziennie podawanym dożylnie przez okres 3 dni.

W okresie skryningu w grupie MTX + MP wystąpiło 12 rzutów, a w grupie MP 9 rzutów, co w przeliczeniu na roczny wskaźnik rzutów dało odpowiednio 3,4 oraz 2,6. W okresie trwania badania podano 5 dodatkowych terapii sterydowych wysokich dawek w grupie leczonych MTX + MP w porównaniu z 19 takimi terapiami w grupie MP.

U 9 pacjentów podczas badania zastosowano dodatkowe leczenie nudności przed otrzymaniem terapii MTX w postaci granisetronu w dawce 3 mg dożylnie.

#### 4.1.4. Skuteczność kliniczna

W badaniu *Edan 1997* autorzy jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniali odsetki pacjentów bez nowych zmian wzmocnionych gadolinem w badaniu MRI wykonywanym co miesiąc. Ponadto oceniano: progresję niepełnosprawności w skali EDSS (odsetki pacjentów z pogorszeniem, stabilnością i poprawą), średnią liczbę punktów w skali EDSS, liczbę rzutów choroby, roczny wskaźnik rzutów oraz niewystąpienie rzutu, a także średnią liczbę nowych zmian wzmocnionych kontrastem/miesiąc/pacjenta oraz średnią liczbę nowych zmian w obrazie T2-zależnym MRI.

Analizy MRI były wykonywane w centrum badawczym NMR Instytutu Neurologii w Londynie niezależnie przez dwóch całkowicie zaślepionych obserwatorów (odnośnie klinicznego statusu pacjentów, randomizacji, schematów leczenia), którzy przez okres trwania badania nie mieli kontaktu z pacjentami włączonymi do eksperymentu. Ocenę parametrów klinicznych przeprowadzano w każdym centrum co miesiąc podczas skryningu oraz do ukończenia badania (6 miesięcy). Wyniki oceny klinicznej były zaślepione względem wyników z MRI, ale nie były zaślepione względem zastosowanego leczenia.

Co miesiąc przeprowadzano również testy hematologiczne i funkcjonowania wątroby, a także ECG.

A więc w analizowanym badaniu *Edan 1997* skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano

w oparciu o poniższe punkty końcowe:

Progresja niepełnosprawności:

- punkty w skali EDSS (nie zachowana analiza ITT);
- progresja niepełnosprawności (pogorszenie i poprawa) – zachowana analiza ITT;

Aktywność rzutowa (zachowana ITT):

- ARR - roczny wskaźnik rzutów;
- liczba rzutów;

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

- niewystąpienie rzutu (w badaniu jako odsetek chorych bez rzutów);

Zmiany w obrazie MRI (nie zachowana analiza ITT):

- brak nowych zmian wzmocnionych gadolinem (pierwszorzędowy punkt końcowy);
- liczba nowych zmian wzmocnionych gadolinem /m-c/pt;
- liczba nowych zmian w obrazie T2-zależnym.

Definicje ocenianych punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej ; MTX + MP vs MP (Edan 1997).

Edan 1997 (II A)		
Punkt końcowy	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
<b>Progresja niepełnosprawności</b>		
<b>Progresja niepełnosprawności w skali EDSS</b>	Liczba i odsetek pacjentów z pogorszeniem oceny niepełnosprawności w skali EDSS o co najmniej 1 pkt (0,5 punkta w przypadku wyjściowego EDSS 6 lub 6,5). Liczba i odsetek pacjentów z poprawą w skali EDSS o co najmniej 1 punkt. ITT zachowana.	OR (95% CI)
<b>Punkty w skali EDSS</b>	Średnia zmiana liczby punktów w skali EDSS względem wartości wyjściowej w 6 miesiącu próby/leczenia. Skala EDSS zawiera 20 stopni oceny progresji od 0 (prawidłowa) do 10 pkt (śmierć wskutek MS), z progresją co 1 pkt lub co 0,5 pkt). ITT nie zachowana.	MD (95% CI)
<b>Aktywność rzutowa</b>		
<b>Roczny wskaźnik rzutów (ARR)</b>	Roczny wskaźnik rzutów przypadający na pacjenta dla okresu 0-6 miesięcy leczenia. Rzut definiowany jako pojawienie objawów neurologicznej dysfunkcji trwających dłużej niż 48h i poprzedzonych stabilnością lub poprawą stanu w okresie co najmniej 30 dni. ITT zachowana.	p; MD (95% CI)
<b>Liczba rzutów</b>	Całkowita liczba rzutów występująca w okresie 0 – 6 miesięcy leczenia. ITT zachowana.	MD (95% CI)
<b>Niewystąpienie rzutu</b>	Liczba i odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły rzuty w ciągu 6 miesięcy badania. ITT zachowana.	OR (95% CI)
<b>Zmiany w obrazie MRI</b>		
<b>Brak nowych zmian wzmocnionych Gd (pierwszorzędowy punkt końcowy)</b>	Liczba i odsetek pacjentów u których nie wystąpiły nowe zmiany wzmocnione kontrastem na co miesięcznych skanach MRI w okresie końcowym badania (6 miesiąc). ITT nie zachowana.	OR (95% CI)
<b>Liczba nowych zmian wzmocnionych Gd/m-c/pt</b>	Średnia liczba nowych zmian wzmocnionych kontrastem przypadająca na miesiąc/pt w okresie 6 miesięcy leczenia oraz na wejściu do badania (2	MD (95% CI)

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Edan 1997 (II A)		
Punkt końcowy	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawiania wyników
	miesiące przed włączeniem). ITT nie zachowana.	
<b>Liczba nowych zmian w obrazie T2-zależnym</b>	Średnia liczba nowych zmian w obrazie T2-zależnym MRI w okresie 0 - 6 miesięcy. ITT nie zachowana.	MD (95% CI)

EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej Kurtzke'go (EDSS, ang. *Expanded Disability Status Scare*) opierająca się na kombinacji systemu punktacji funkcjonowania i stopnia ruchomości pacjenta, potrzeby pomocy podczas chodzenia lub pomocy w codziennej aktywności życiowej.

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

#### 4.1.4.1. Progresja niepełnosprawności

##### 4.1.4.1.1. Progresja niepełnosprawności w skali EDSS

W badaniu *Edan 1997* autorzy przedstawili liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie (*detrrioration*) oraz poprawa (*improvement*) o co najmniej 1 punkt w skali EDSS w okresie pomiędzy 6 miesiącem leczenia a okresem wyjściowym (2 miesiące przed włączeniem). Zmiany w skali EDSS od 6 do 6,5 oraz od 6,5 do 7 były rozważane jako równoważne zmianie o 1 punkt dla pozostałych wartości.

Szczegółowe dane odnośnie tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Liczby i odsetki pacjentów oraz ilorazy szans wystąpienia pogorszenia i poprawy w skali EDSS; MTX + MP vs MP (*Edan 1997*).

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)/ RB (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>Pogorszenie w skali EDSS ≥ 1 pkt</b>							
<b>Edan 1997 (II A)</b>	<b>MTX + MP</b>	21	1 (4,8)	0,13 (0,01; 1,15)	-	-	Wysoka
	<b>MP</b>	21	6 (28,6)				
<b>Poprawa w skali EDSS ≥ 1 pkt</b>							
<b>Edan 1997 (II A)</b>	<b>MTX + MP</b>	21	12 (57,1)	8,00 (1,79; 35,75)	4,00 (1,32; 12,15)	3 (2; 6)	Wysoka*
	<b>MP</b>	21	3 (14,3)				

\*Silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż w grupie leczonych mitoksantronem + MP mniejszy odsetek pacjentów doznał pogorszenia w skali EDSS (prawie 5%) względem 29% pacjentów leczonych jedynie objawowo (MP). Obliczony iloraz szans wystąpienia pogorszenia w skali EDSS wyniósł 0,13 (95% CI: 0,01; 1,15), jednak nie wykazał istotności statystycznej.

Jednocześnie u większego odsetka pacjentów w grupie MTX + MP odnotowano poprawę w skali EDSS o co najmniej 1 punkt (blisko 60% pts) w porównaniu do blisko 15% pacjentów z poprawą w grupie MP. Obliczony iloraz szans dla tego punktu końcowego w okresie 6 miesięcy badania względem okresu wyjściowego wyniósł 8 (95% CI: 1,79; 35,75) i wykazał znamienność statystyczną na korzyść ramienia terapeutycznego MTX + MP. Zatem szansa wystąpienia poprawy w skali EDSS w grupie

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

leczonych MTX + MP była 8 razy wyższa od tej szansy w grupie komparatora. Obliczony parametr RB wynosi 4 (95% CI: 1,32; 12,15), a zatem korzyść względna wystąpienia poprawy w skali EDSS o co najmniej 1 punkt jest 4 razy wyższa w grupie MTX + MP w porównaniu z analogiczną korzyścią w grupie MP (odnotowano więc silny związek pomiędzy zastosowaną terapią, a punktem końcowym). Oszacowany parametr NNT równy 3 (95% CI: 2; 6) wskazuje na istotność kliniczną otrzymanej różnicy.

#### 4.1.4.1.2. Punkty w skali EDSS

Autorzy eksperymentu *Edan 1997* przedstawili również wyniki dla co miesięcznych wartości średniej liczby punktów w skali EDSS wraz z odchyleniem standardowym (SD). Na potrzeby niniejszej analizy poniżej w tabeli przedstawiono dane średniej zmiany liczby punktów dla 6 miesięcy obserwacji względem wartości początkowych. Nie uwzględniono dla tego okresu 5 pacjentów, których utracono z badania w grupie MP.

Tabela 38. Średnie zmiany liczby punktów w skali EDSS w 6 miesiącu terapii względem wartości wyjściowej; MTX + MP vs MP (*Edan 1997*).

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana* (SD) [pkt]	MD (95% CI)	GRADE
<b>Edan 1997 (II A)</b>	<b>MTX + MP</b>	21	-1,1 (1,1)	-1,00 (-1,72; -0,28)	Średnia <sup>#</sup>
	<b>MP</b>	16	-0,1 (1,1)		

\*Zmiana względem wartości wyjściowej.

<sup>#</sup>Nie zachowana analiza ITT.

Obliczona na podstawie powyższych danych różnica średnich zmian liczby punktów w skali EDSS wynosi -1,00 (95% CI: -1,72; -0,28) i jest istotna statystycznie na korzyść grupy leczonej MTX + MP w okresie obserwacji równym 6 miesięcy. Autorzy podają, iż dla 4 i 5 miesiąca leczenia obserwowano również istotne zmiany na korzyść analizowanej interwencji w porównaniu do grupy MP.

#### 4.1.4.2. Aktywność rzutowa

##### 4.1.4.2.1. Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

W próbie klinicznej *Edan 1997* rzut definiowano jako pojawienie się objawów neurologicznej dysfunkcji trwających dłużej niż 48h i poprzedzonych stabilnością lub poprawą stanu w okresie co najmniej 30 dni. W eksperymencie podano roczny wskaźnik rzutów przypadający na pacjenta dla okresu od 0 do 6 miesięcy terapii. Nie podano wartości SD, a jedynie p dla różnicy pomiędzy grupami MTX + MP vs MP w analizowanym okresie obserwacji. Podano także dane dla okresu wyjściowego (2 miesiące przed włączeniem).

Poniżej w tabeli zestawiono dane dotyczące omawianego punktu końcowego dla 6-miesięcznego okresu obserwacji.

Tabela 39. Roczny wskaźnik rzutów/pacjenta w okresie 0 - 6 miesięcy terapii; MTX + MP vs MP (*Edan 1997*).

Badanie	Interwencja	N	ARR/pt wyjściowy	ARR/pt końcowy	MD	p	GRADE
<b>Edan 1997 (II A)</b>	<b>MTX + MP</b>	21	3,4	0,7	-2,3	<0,01 <sup>*</sup>	Wysoka
	<b>MP</b>	21	2,6	3,0			

\*dane z badania *Edan 1997*.



Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

W okresie wyjściowym w grupie MTX + MP obserwowano więcej rzutów/pt/rok (3,4) względem grupy komparatora, dla której ARR na wyjściu wyniósł 2,6. Po 6 miesiącach leczenia obserwuje się znaczne obniżenie ARR/pt w grupie MTX + MP do 0,7 względem grupy leczonej objawowo, dla której obserwuje się wzrost ARR/pt do 3.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, obliczone przez autorów próby klinicznej, istotne statystycznie różnice na korzyść analizowanej interwencji w ARR/pt ocenianym dla okresu obserwacji 0 – 6 miesiąca terapii ( $p < 0,01$ ). Obliczona różnica MD wynosi -2,3, wskazując tym samym na obniżenie rocznego wskaźnika rzutów w grupie MTX + MP względem grupy MP.

#### 4.1.4.2.2. Liczba rzutów

Autorzy próby klinicznej *Edan 1997* podają również liczbę rzutów występujących łącznie w okresie od 0 do 6 miesiąca leczenia/badania. W grupie aktywnej interwencji (MTX + MP) zaobserwowano 7 rzutów w analizowanym okresie, natomiast w grupie komparatora aż 31 rzutów. Autorzy badania zwracają uwagę, że otrzymany efekt był nawet bardziej widoczny podczas ostatnich 4 miesięcy leczenia, dla których obserwowano 1 rzut vs 18 rzutów w grupach odpowiednio MTX + MP vs MP.

#### 4.1.4.2.3. Niewystąpienie rzutu

W badaniu *Edan 1997* podano liczby i odsetki pacjentów, u których nie zaobserwowano wystąpienia rzutu w analizowanym okresie leczenia (6 miesięcy). Szczegółowe dane wraz z obliczonymi wartościami ilorazu szans przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 40. Liczby i odsetki pacjentów oraz ilorazy szans wystąpienia braku rzutu po 6 m-ch; MTX + MP vs MP (*Edan 1997*).

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>Niewystąpienie rzutu</b>							
<b>Edan 1997 (II A)</b>	<b>MTX + MP</b>	21	14 (66,7*)	4,00 (1,11; 14,43)	2,00 (1,02; 3,93)	3 (2; 21)	Wysoka
	<b>MP</b>	21	7 (33,3*)				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Na podstawie danych zaprezentowanych powyżej widać, iż dwukrotnie więcej pacjentów nie doznało rzutu w grupie leczonych MTX + MP w porównaniu do grupy MP. Obliczony iloraz szans wystąpienia analizowanego punktu końcowego w okresie 6 miesięcy wynosi 4 (95% CI: 1,11; 14,43) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ramienia poddanego terapii MTX + MP. A zatem szansa niewystąpienia rzutu w badanej populacji pacjentów z bardzo aktywną postacią choroby leczonych mitoksantronem w połączeniu z metyloprednizolonem jest 4 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie poddanych jedynie leczeniu metyloprednizolonem. Obliczona korzyść względna wynosi 2 (95% CI: 1,02; 3,93) i jest istotna na korzyść analizowanej interwencji. Więc korzyść względna dla niewystąpienia rzutu w grupie MTX + MP jest 2 razy większa od tej korzyści w grupie MP w analizowanym okresie obserwacji. Oszacowany parametr NNT wynosi 3 (95% CI: 2; 21) i wskazuje na istotność kliniczną wyniku.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

#### 4.1.4.3. Zmiany w obrazie MRI

##### 4.1.4.3.1. Brak nowych zmian wzmocnionych gadolinem

W próbie klinicznej *Edan 1997* jako pierwszorzędowy punkt końcowy rozważano brak nowych zmian wzmocnionych gadolinem w obrazie MRI w okresie obserwacji do 6 miesięcy. Dane w publikacji przedstawiono jako liczbę i odsetki pacjentów, u których nie zaobserwowano nowych aktywnych zmian w comiesięcznym obrazie MRI wykonywanym po dożyłnej iniekcji lekowej.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej w tabeli.

**Tabela 41. Liczby i odsetki pacjentów oraz ilorazy szans wystąpienia braku nowych aktywnych zmian po 6 m-ch terapii; MTX + MP vs MP (*Edan 1997*).**

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>Brak nowych zmian wzmocnionych Gd</b>							
<b><i>Edan 1997</i></b> <b>(II A)</b>	<b>MTX + MP</b>	21	19* (90,5)	20,90 (3,45; 126,46)	2,90 (1,38; 6,07)	2 (2; 4)	Średnia <sup>#</sup>
	<b>MP</b>	16	5* (31,3)				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

<sup>#</sup>Nie zachowana analiza ITT.

W ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim był brak nowych aktywnych zmian w obrazie MRI wzmocnionym kontrastem w okresie do 6 miesięcy leczenia uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść analizowanej interwencji (OR = 20,90 (95% CI: 3,45; 126,46)). A zatem szansa wystąpienia braku nowych zmian wzmocnionych Gd w obrazie MRI w grupie leczonych MTX + MP jest blisko 21 razy wyższa od tej szansy w grupie MP. Obliczone parametry RB i NNT wynoszą odpowiednio 2,90 (95% CI: 1,38; 6,07) oraz 2 (95% CI: 2; 4) i świadczą o tym, że korzyść względna niewystąpienia nowych zmian wzmocnionych kontrastem w okresie 6 miesięcy leczenia w grupie MTX + MP jest blisko 3 razy większa od tej korzyści w grupie komparatora. Należy leczyć dodatkowo 2 pacjentów MTX + MP zamiast MP aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek braku nowych zmian w obrazie MRI (wynik istotny klinicznie).

Autorzy w publikacji pokazali również, że odsetki pacjentów, u których obserwowano brak nowych zmian w obrazie MRI rosły w grupie MTX + MP od 1 miesiąca terapii i w 2, 3 i 5 miesiącu leczenia otrzymane różnice pomiędzy grupami terapeutycznymi w ocenie tego punktu końcowego wykazały znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (p wynosiło odpowiednio <0,01, <0,05 i <0,05).

##### 4.1.4.3.2. Liczba nowych zmian wzmocnionych gadolinem/m-c/pt

W badaniu *Edan 1997* oceniano również średnią liczbę nowych zmian wzmocnionych kontrastem przypadającą na miesiąc/pacjenta. Średnia liczba nowych zmian w okresie wyjściowym wynosiła od 4,6 do 9,1, natomiast w kolejnych miesiącach terapii (1-6) wahała się od 0,1 do 2,6 w grupie MTX + MP i od 2,9 do 12,3 w grupie MP. Wg autorów badania istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami otrzymano dla wszystkich wyników od 1 do 6 miesiąca. Poniżej w tabeli zestawiono dane dotyczące 6 miesiąca terapii dla średnich liczb nowych zmian/m-c/pt, a także dane dla średniej liczby nowych zmian/skan dla okresu od 1-6 miesięcy oraz dla okresu wyjściowego.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 42. Nowe zmiany wzmocnione gadolinem; 0 - 6 miesięcy terapii; MTX + MP vs MP (Edan 1997).

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD) wyjściowo	Średnia (SD) końcowa	MD (95% CI)	GRADE
<b>Liczba nowych zmian wzmocnionych Gd/m-c/pt: 6 miesiąc terapii</b>						
<b>Edan 1997 (II A)</b>	<b>MTX + MP</b>	21*	4,6 (4,6)	0,1 (0,5)	-2,80 (-4,38; -1,22)	Średnia <sup>#</sup>
	<b>MP</b>	16*	5,1 (5,7)	2,9 (3,2)		
<b>Liczba nowych zmian wzmocnionych Gd/skan: okres od 1-6 miesiąca</b>						
<b>Edan 1997 (II A)</b>	<b>MTX + MP</b>	21*	5,6 (6,7)	1,2 (2,9)	-6,3 (-15,35; 2,75)	Średnia <sup>#</sup>
	<b>MP</b>	16*	7,0 (13,0)	7,5 (18,3)		

\*Dla okresu wyjściowego liczba pacjentów w obu grupach wynosiła 20 – 1 MRI nie nadawał się do interpretacji.

<sup>#</sup>Nie zachowana analiza ITT.

Obliczona na podstawie dostępnych danych różnica średnich końcowych dla wystąpienia nowych zmian wzmocnionych Gd/mc/pt w 6 miesiącu terapii wynosi -2,80 (95% CI: -4,38; -1,22) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść grupy leczonej MTX + MP.

Obliczona różnica średnich końcowych dla wystąpienia nowych zmian wzmocnionych Gd/skan w okresie łącznym od 1 do 6 miesiąca wynosi -6,3 (-15,35; 2,75), lecz nie wykazuje znamienności statystycznej.

#### 4.1.4.3.3. Liczba nowych zmian w obrazie T2-zależnym

Autorzy badania Edan 1997 oceniają również średnią liczbę nowych zmian w obrazie T2-zależnym MRI w okresie od włączenia do 6 miesiąca terapii. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Nowe zmiany wzmocnione gadolinem; 0 - 6 miesięcy terapii; MTX + MP vs MP (Edan 1997).

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	GRADE
<b>Liczba nowych zmian w obrazie T2-zależnym: okres obserwacji 0-6 miesięcy</b>					
<b>Edan 1997 (II A)</b>	<b>MTX + MP</b>	20*	1,1 (1,4)	-4,4 (-8,39; -0,41)	Średnia <sup>#</sup>
	<b>MP</b>	20*	5,5 (9,0)		

\*Jeden obraz MRI nie nadawał się do interpretacji.

<sup>#</sup>Nie zachowana analiza ITT.

Obliczona różnica średnich końcowych dla liczby nowych zmian w obrazie T2-zależnym MRI otrzymana w okresie obserwacji od wyjściowego do 6 miesiąca terapii wynosi -4,4 (95% CI: -8,39; -0,41) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (MTX + MP).

### 4.1.5. Bezpieczeństwo

W badaniu Edan 1997 analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa takie jak:

- przerwanie badania/leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności);
- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane (AEs)†

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

- Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na populacji zgodnej z regułą ITT (*intention-to-treat*), uwzględniając wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.

Okres obserwacji dla parametrów oceny bezpieczeństwa wyniósł 6 miesięcy.

#### 4.1.5.1. Przerwanie badania/leczenia

We włączonym badaniu *Edan 1997* autorzy przedstawili dane odnoszące się do przerwania badania/leczenia przez pacjentów uczestniczących w eksperymencie ogółem. Dane te odnoszą się do wszystkich pacjentów, którzy przegrali badanie/leczenie w okresie obserwacji równym 6 miesięcy.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania badania/leczenia; okres obserwacji: 6 miesięcy; MTX vs MP (*Edan 1997*).

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>Przerwanie badania/leczenia</b>						
<b><i>Edan 1997</i></b> <b>(II A)</b>	<b>MTX + MP</b>	21	0 (0,0)	0,07 (0,00; 1,35)	-	Wysoka
	<b>MP</b>	21	5 (23,8*)			

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Jedynie w grupie MP odnotowano przerwanie badania/leczenia z powodu wyraźnego pogorszenia. 1 pt przerwał badanie w trzecim miesiącu, 3 pts w czwartym oraz 1 pt w piątym miesiącu. Obliczony metodą Mantela-Haenszela iloraz szans dla ww. punktu końcowego wynosi: 0,07 (95% CI: 0; 1,35) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

#### 4.1.5.2. Zgony

W publikacji autorzy nie podali informacji odnośnie wystąpienia zgonu w badaniu *Edan 1997* w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (krótki okres obserwacji). Na podstawie dostępnych informacji można wnioskować, iż w eksperymencie nie było żadnego przypadku zgonu w analizowanej populacji pacjentów w żadnej z grup terapeutycznych.

#### 4.1.5.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

Autorzy badania *Edan 1997* nie odnotowali żadnego przypadku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w żadnej z ocenianych grup w analizowanym okresie obserwacji równym 6 miesięcy. W szczególności nie wystąpiło SAE dotyczące kardiotoxyczności.

#### 4.1.5.4. Zdarzenia niepożądane (AEs)

W badaniu *Edan 1997* zaprezentowano liczby pacjentów, u których odnotowano co najmniej jedno AE oraz poszczególne AEs w okresie obserwacji i leczenia równym 6 miesięcy.

Szczegółowe dane dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaprezentowano w poniższej tabeli.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
 – analiza efektywności klinicznej

Tabela 45. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych; MTX + MP vs MP (Edan 1997).

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>Co najmniej 1 AE</b>						
<b>Edan 1997 (II A)</b>	<b>MTX + MP</b>	21	18 (85,7*)	15,00 (3,20; 70,39)	2 (2; 4)	Wysoka^€
	<b>MP</b>	21	6 (28,6*)			
<b>Łysienie</b>						
<b>Edan 1997 (II A)</b>	<b>MTX + MP</b>	21	7 (33,3*)	22,24 (1,18; 420,39)	3 (2; 8)	Wysoka
	<b>MP</b>	21	0 (0,0)			
<b>Inne dolegliwości skórne</b>						
<b>Edan 1997 (II A)</b>	<b>MTX + MP</b>	21	5 (23,8*)	2,97 (0,51; 17,42)	-	Wysoka
	<b>MP</b>	21	2 (9,5*)			
<b>Nudności, wymioty</b>						
<b>Edan 1997 (II A)</b>	<b>MTX + MP</b>	21	6 (28,6*)	18,03 (0,94; 344,42)	-	Wysoka
	<b>MP</b>	21	0 (0,0)			
<b>Inne dolegliwości układu trawiennego</b>						
<b>Edan 1997 (II A)</b>	<b>MTX + MP</b>	21	6 (28,6*)	8,00 (0,87; 73,69)	-	Wysoka
	<b>MP</b>	21	1 (4,8*)			
<b>Astenia</b>						
<b>Edan 1997 (II A)</b>	<b>MTX + MP</b>	21	5 (23,8*)	14,33 (0,74; 278,08)	-	Wysoka
	<b>MP</b>	21	0 (0,0)			
<b>Infekcje górnych dróg oddechowych</b>						
<b>Edan 1997 (II A)</b>	<b>MTX + MP</b>	21	5 (23,8*)	2,97 (0,51; 17,42)	-	Wysoka
	<b>MP</b>	21	2 (9,5*)			
<b>Infekcje dróg moczowych</b>						
<b>Edan 1997 (II A)</b>	<b>MTX + MP</b>	21	4 (19,1*)	4,71 (0,48; 46,23)	-	Wysoka
	<b>MP</b>	21	1 (4,8*)			
<b>Częstoskurcz, palpacja</b>						
<b>Edan 1997 (II A)</b>	<b>MTX + MP</b>	21	1 (4,8*)	1,00 (0,06; 17,12)	-	Wysoka
	<b>MP</b>	21	1 (4,8*)			
<b>Zapalenie wątroby</b>						
<b>Edan 1997 (II A)</b>	<b>MTX + MP</b>	21	0 (0,0)	0,14 (0,00; 6,82)^^^	-	Wysoka
	<b>MP</b>	21	1 (4,8*)			
<b>Ból głowy</b>						
<b>Edan 1997 (II A)</b>	<b>MTX + MP</b>	21	0 (0,0)	0,14 (0,00; 6,82)^^^	-	Wysoka
	<b>MP</b>	21	1 (4,8*)			
<b>Inne dolegliwości neurologiczne</b>						
<b>Edan 1997 (II A)</b>	<b>MTX + MP</b>	21	3 (14,3*)	8,19 (0,80; 83,35)^^^	-	Wysoka
	<b>MP</b>	21	0 (0,0)			
<b>Leukopenia (&lt;3000/mm<sup>3</sup>)</b>						

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
 – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>Edan 1997 (II A)</b>	<b>MTX + MP</b>	21	2 (9,5*)	7,77 (0,47; 128,55) <sup>^^</sup>	-	Wysoka
	<b>MP</b>	21	0 (0,0)			
<b>Krwotok miesięczkowy</b>						
<b>Edan 1997 (II A)</b>	<b>MTX + MP</b>	15 <sup>**</sup>	1 (4,8 <sup>*</sup> )	5,66 (0,11; 299,04) <sup>^^</sup>	-	Średnia <sup>#</sup>
	<b>MP</b>	11 <sup>**</sup>	0 (0,0)			
<b>Brak menstruacji</b>						
<b>Edan 1997 (II A)</b>	<b>MTX + MP</b>	15 <sup>**</sup>	8 (53,3 <sup>*</sup> )	26,07 (1,30; 521,94)	2 (2; 4)	Średnia <sup>#</sup>
	<b>MP</b>	11 <sup>**</sup>	0 (0,0)			
<b>Anemia</b>						
<b>Edan 1997 (II A)</b>	<b>MTX + MP</b>	21	4 (19,1 <sup>*</sup> )	4,71 (0,48; 46,23)	-	Wysoka
	<b>MP</b>	21	1 (4,8 <sup>*</sup> )			
<b>Inne AEs</b>						
<b>Edan 1997 (II A)</b>	<b>MTX + MP</b>	21	4 (19,1 <sup>*</sup> )	4,71 (0,48; 46,23)	-	Wysoka
	<b>MP</b>	21	1 (4,8 <sup>*</sup> )			

<sup>#</sup>Nie zachowana analiza ITT.

<sup>\*</sup>Obliczono na podstawie dostępnych danych.

<sup>\*\*</sup>Wyniki analizowano jedynie w populacji kobiet, z uwagi na specyfikę AE, które dotyczy jedynie kobiet.

<sup>^</sup>Silny lub bardzo silny związek między interwencją a punktem końcowym; ERR (95% CI) = 3,00 (1,49; 6,03).

<sup>^^</sup>Obliczono metodą Peto.

Obliczony iloraz szans wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego u pacjenta wynosi 15 (95% CI: 3,20; 70,39) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść komparatora (MP). A zatem szansa wystąpienia co najmniej 1 AE w grupie leczonej MTX + MP jest 15 razy wyższa od tej szansy w grupie MP. Oszacowany parametr NNH = 2 (95% CI: 2; 4) wskazuje na istotność kliniczną wyniku.

Obliczone ilorazy szans dla poszczególnych AEs wykazały znamienność statystyczną na korzyść MP jedynie w ocenie wystąpienia braku menstruacji (OR = 26,07 (95% CI: 1,30; 521,94)) i łysienia (OR = 22,24 (95% CI: 1,18; 420,39)). Oszacowane parametry NNH wskazują na istotność kliniczną obu otrzymanych różnic (odpowiednio NNH = 2 (95% CI: 2; 4) i NNH = 3 (95% CI: 2; 8)).

W ocenie pozostałych AEs nie wykazano istotności statystycznej wyniku dla porównania MTX + MP vs MP.

## 4.2. Analiza porównawcza efektywności klinicznej mitoksantronu z placebo w populacji pacjentów z RRMS

### 4.2.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono pierwotne badanie z randomizacją (podtyp II A w klasyfikacji wytycznych HTA):

- badanie porównujące leczenie mitoksantronem (MTX) z grupą, w której zastosowano placebo (PL): *Millefiorini 1997*, u pacjentów z RRMS.

Wyniki badania zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu (publikacja *Millefiorini z 1997 roku* [5]).

Badanie *Millefiorini z 1997 roku* jest wielośrodkowym badaniem klinicznym z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (ang. *double-blind*). W próbie tej przeprowadzono randomizację blokową ze stratyfikacją w zależności od wieku, płci i oceny w skali EDSS, wskutek której 27 pacjentów przypisano do grupy poddanej terapii mitoksantronem (MTX) a 24 pacjentów do grupy leczonej PL.

W badaniu *Millefiorini 1997* bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania MTX podawanego dożylnie co miesiąc w dawce 8 mg/m<sup>2</sup> pc. przez rok z PL w postaci roztworu soli podawanego również dożylnie co miesiąc przez ten sam okres czasu, w populacji dorosłych pacjentów z RRMS. Celem badania była porównawcza ocena skuteczności MTX vs PL w 12-miesięcznym okresie terapii oraz 12-miesięcznym okresie obserwacji.

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę badania *Millefiorini 1997*.

Tabela 46. Charakterystyka badania włączonego do analizy: *Millefiorini 1997*.

Badanie	<i>Millefiorini 1997 (II A)</i>
Ocena w skali Jadad	4/5 <sup>^</sup>
Liczba ośrodków	Wielośrodkowe (8 ośrodków we Włoszech)
typ badania	RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych HTA)
randomizacja	Pacjentów poddano randomizacji do dwóch grup interwencyjnych: MTX (8 mg/m <sup>2</sup> pc.) vs PL; obie interwencje podawano dożylnie w ciągu 30 minut co miesiąc (12 infuzji w okresie 12 miesięcy). Zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją.
Metodyka	Zastosowano procedury podwójnego zaślepienia (ang. <i>double-blind</i> ) <sup>*</sup> . Przyrządy, którymi posługiwano się podczas podawania pacjentom interwencji, a także opakowania, w których znajdowały się interwencje, były czarne, aby zachować zaślepienie. Ponadto lekarze oceniający stan neurologiczny pacjentów nie mogli rozmawiać z nimi na tematy dotyczące jakichkolwiek innych zaobserwowanych stanów poza zmianami neurologicznymi.
zaślepienie	
hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> , by wykazać wyższość terapii MTX nad PL.
Oceniane punkty końcowe	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pogorszenie w skali EDSS o <math>\geq 1</math> pkt.</li> </ul>

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Millefiorini 1997 (II A)
	<p><u>Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• roczny wskaźnik rzutów (ARR);</li> <li>• niewystąpienie rzutu;</li> <li>• średnia liczba nowych lub powiększających się zmian w T2-zależnym obrazie MRI po 12 i 24 miesiącach badania</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane (AEs);</li> <li>• parametry życiowe i laboratoryjne.</li> </ul>
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Brak informacji
<b>Analiza ITT</b>	Zachowana, z wyjątkiem analizy wyników dla badania MRI
<b>Źródła finansowania</b>	Brak informacji
<b>Publikacje do badania/Inne źródła danych</b>	Millefiorini 1997 [5]

RCT – próba kliniczna z randomizacją.

\*Zaślepienie dotyczyło pacjentów oraz lekarzy przeprowadzających ocenę stanu neurologicznego chorych; lekarze, którzy monitorowali ogólny stan pacjentów, zdarzenia niepożądane i rzuty choroby, oraz ewentualnie przepisywali odpowiednie leki w sytuacjach wymagających interwencji, nie byli zaślepieni.

^Badanie uzyskało 4 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje wysoka wiarygodność; jeden punkt został odjęty w związku z brakiem informacji o utracie pacjentów z badania.

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi HTA w skali Jadad, badanie *Millefiorini 1997* jest wysoce wiarygodnym źródłem danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (4 punkty na 5 możliwych – dobrze opisane i prawidłowo przeprowadzone randomizacja i zaślepienie, jednakże brak informacji o utracie pacjentów z badania).

W badaniu *Millefiorini 1997* zastosowano podwójne maskowanie próby (ang. *double-blind*), co zapewnia jednakowe warunki leczenia i ocenę stanu pacjenta, pozwalając na uniknięcie błędów oraz kontrolę zakłócającego wpływu czynników psychologicznych wynikających z wiedzy o otrzymywanej interwencji\*. Oceniana interwencja (MTX) była nie do odróżnienia od PL (opakowania interwencji oraz narzędzia, którymi dokonywano iniekcji, były czarne). W publikacji nie podano informacji na temat utraty pacjentów z badania oraz leczenia.

W ocenie skuteczności klinicznej podstawowym zbiorem danych była populacja wszystkich pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do danej grupy terapeutycznej, a więc zachowano regułę ITT – istota randomizacji nie została naruszona. Wyjątkiem były punkty końcowe związane ze zmianami w obrazie MRI, dla których analizę przeprowadzono tylko w grupach pacjentów, którzy zostali poddani wszystkim badaniom MRI w 24-miesięcznym okresie badania.

W ocenie bezpieczeństwa, analizę zdarzeń niepożądanych przeprowadzono dla całkowitej populacji 51 osób (czyli dla wszystkich pacjentów poddanych procesowi losowego przydziału do grup terapeutycznych).

Badanie *Millefiorini 1997* zaplanowano na okres 12 miesięcy leczenia (12 infuzji), z następującym 12-miesięcznym wolnym od leczenia okresem obserwacji (*follow-up*), czyli łącznie 24 miesiące.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy przepływ pacjentów w badaniu *Millefiorini 1997*.



Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 47. Przepływ pacjentów w badaniu *Millefiorini 1997*.

Populacje/zbiory danych do analizy statystycznej	<i>Millefiorini 1997 (II A)</i>	
	MTX	PL
Pacjenci rozlosowani do grup (ang. <i>randomized</i> )	27 (100)	24 (100)
Pacjenci włączeni do analizy statystycznej wyników (ang. <i>analyzed</i> )	27 <sup>^</sup> (100)	24 <sup>^</sup> (100)
Pacjenci, którzy brali udział w badaniu i leczeniu do jego ukończenia (ang. <i>completed treatment and follow-up</i> )	27 (100)	24 (100)
Pacjenci, którzy przegrali udział w badaniu przed jego ukończeniem (ang. <i>dropped out</i> )	0 (0*)	0 (0*)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

<sup>^</sup>ITT zachowane za wyjątkiem oceny parametrów MRI: 9 pts nie ukończyło MRI: 4 pts z grupy MTX i 5 pts z grupy PL.

#### 4.2.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 48. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *Millefiorini 1997*.

Badanie	<i>Millefiorini 1997 (II A)</i>
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek pacjentów: od 18 - 45 r.ż.;</li> <li>pacjenci ze stwierdzonym klinicznie lub potwierdzonym laboratoryjnie RRMS;</li> <li>wyjściowa liczba punktów w skali EDSS: 2 – 5;</li> <li>≥ 2 rzuty w ciągu ostatnich dwóch lat;</li> <li>czas trwania choroby od 1 do 10 lat.</li> </ul>
<b>Kryteria wyłączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nosiciele wirusa HIV;</li> <li>wcześniejsze choroby układu sercowo-naczyniowego;</li> <li>frakcja wyrzutowa lewej komory serca mniejsza niż 50% (badanie echokardiograficzne)</li> <li>zaburzenia funkcjonowania nerek, wątroby lub dróg oddechowych</li> <li>cukrzyca</li> <li>nowotwory złośliwe</li> <li>choroby psychiatryczne</li> <li>ciąża</li> <li>kobiety nie stosujące antykoncepcji</li> <li>pacjenci, którzy przyjmowali steroidy w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania</li> <li>pacjenci, którzy przyjmowali wcześniej leki immunosupresyjne</li> </ul>

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *Millefiorini 1997* zostały precyzyjnie określone. 51 pacjentów spełniających ww. kryteria włączenia (dorośli z RRMS i stopniem niepełnosprawności w skali EDSS 2-5 punktów oraz co najmniej 2 rzutami choroby w ciągu ostatnich dwóch lat, chorujący przez 1-10 lat) losowo przydzielono do dwóch ramion terapeutycznych: 27 pacjentów do grupy MTX oraz 24 pacjentów do grupy PL.

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 49. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanego badania *Millefiorini 1997*.

Cecha populacji/parametr	<i>Millefiorini 1997 (II A)</i>		
	MTX	PL	
<b>Liczebność, N (mężczyźni/kobiety)</b>	27 (10/17)	24 (6/18)	
<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>	30,9 (6)	28,7 (6,5)	
<b>Wiek w momencie zachorowania, średnia w latach (SD)</b>	23,7 (5,6)	24,3 (5,3)	
<b>Czas trwania MS, średnia w latach (SD)</b>	5,7 (3)	5 (3)	
<b>Wyjściowa liczba punktów w skali EDSS</b>	średnia (SD)	3,6 (0,9)	3,5 (1,2)
	zakres	2-5	2-5
	mediana	3,5	3,5
<b>Liczba rzutów w ciągu ostatnich 2 lat, średnia (SD)</b>	2,8 (1,2)	2,8 (1,1)	

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania *Millefiorini 1997* można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanej grupie MTX oraz PL były do siebie zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych.

Średni wiek w obu grupach był zbliżony i wynosił około 30 lat, a kobiety stanowiły większą część obu grup terapeutycznych. Czas trwania choroby wynosił od 5 do 5,7 lat. Wyjściowy, średni wskaźnik niepełnosprawności w skali EDSS wyniósł w obu ramionach terapeutycznych 3,6 oraz 3,5 punkta (odpowiednio w grupie MTX oraz PL). Średnia liczba rzutów w ciągu ostatnich 24 miesięcy wynosiła w obu grupach 2,8.

#### 4.2.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji (MTX vs PL) zastosowanej w badaniu *Millefiorini 1997*.

Tabela 50. Charakterystyka interwencji w badaniu *Millefiorini 1997*.

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
<b><i>Millefiorini 1997 (II A)</i></b>	<b>MTX</b>	8 mg/m <sup>2</sup> co miesiąc	Dożylnie (30-minutowa infuzja)	12 miesięcy
	<b>PL</b>	roztwór soli co miesiąc	Dożylnie (30-minutowa infuzja)	

#### Dodatkowe leczenie

W trakcie trwania badania pacjenci mogli przyjmować leki rozkurczowe i cholinergiczne lub krótkotrwałe terapie steroidami (1 g metyloprednizolonu dziennie, podawany dożylnie przez 6 dni) w przypadku wystąpienia rzutów.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

#### 4.2.4. Skuteczność kliniczna

W badaniu *Millefiorini 1997* autorzy jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniali wpływ mitoksantronu na zmianę liczby punktów w skali EDSS. Zaostrzenie choroby definiowano jako wzrost liczby punktów w skali EDSS o co najmniej 1 pkt. Jako drugorzędowe punkty końcowe oceniano roczny wskaźnik rzutów, odsetek osób, u których nie zaobserwowano rzutów, zmiany w ocenie według skali EDSS względem wartości wyjściowych oraz średnie liczby nowych oraz wzmocnionych zmian T2-zależnych w obrazie MRI.

Ocena kliniczna EDSS, ocena występowania rzutów, a także zmian w obrazie MRI była przeprowadzana na początku badania oraz po 12 i 24 miesiącach trwania badania.

Dodatkowo w subpopulacji pacjentów, składającej się z 13 pacjentów z grupy MTX oraz 12 pacjentów z grupy PL, badania MRI przeprowadzono na początku badania oraz w 2, 4, 6 i 12 miesiącu trwania badania. Wyniki badań dla subpopulacji nie znajdowały się w publikacji *Millefiorini 1997* i nie zostały włączone do niniejszej analizy.

Definicje ocenianych punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; MTX vs PL (*Millefiorini 1997*).

Punkt końcowy	Millefiorini 1997 (II A)	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
<b>Progresja niepełnosprawności</b>		
<b>Progresja niepełnosprawności</b>	Odsetek pacjentów, u których ocena w skali EDSS wzrosła o $\geq 1$ pkt	OR (95% CI)
<b>Aktywność rzutowa</b>		
<b>Roczny wskaźnik rzutów (ARR)</b>	Średnia liczba rzutów/pacjenta/rok w 1, 2 oraz w obu latach leczenia łącznie	MD (95% CI)
<b>Niewystąpienie rzutu</b>	Odsetek osób, u których nie wystąpiły rzuty	OR (95% CI)
<b>Zmiany w obrazie MRI</b>		
<b>Zmiany w obrazie MRI</b>	Średnia liczba nowych zmian w T2-zależnych obrazach MRI Średnia liczba powiększających się zmian w T2-zależnych obrazach MRI	MD (95% CI)

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

##### 4.2.4.1. Progresja niepełnosprawności

W badaniu *Millefiorini 1997* jako pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący progresji niepełnosprawności oceniano odsetki pacjentów, u których doszło do wzrostu o  $\geq 1$  pkt oceny w skali EDSS w 1 i 2 roku badania oraz łącznie w ciągu 2 lat. W tym przypadku analiza ITT została zachowana – w analizie brano pod uwagę wszystkich przydzielonych losowo do grup pacjentów.

Poniżej w tabeli zestawiono wyniki dotyczące ocenianego punktu końcowego w 1 i 2 roku trwania badania oraz łącznie po 2 latach.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 52. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia progresji niepełnosprawności w 1 i 2 roku badania oraz po 2 latach łącznie; MTX vs PL (*Millefiorini 1997*).

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95%)	GRADE
<b>I rok</b>							
<i>Millefiorini 1997 (II A)</i>	MTX	27	2 (7 <sup>*</sup> )	0,24 (0,04; 1,33)	-	-	Wysoka <sup>#</sup>
	PL	24	6 (25 <sup>*</sup> )				
<b>II rok</b>							
<i>Millefiorini 1997 (II A)</i>	MTX	27	0 (0 <sup>*</sup> )	0,05 (0; 0,98)	0,07 (0; 1,16)	4 (3; 14)	Wysoka <sup>#</sup>
	PL	24	6 (25 <sup>*</sup> )				
<b>2 lata łącznie</b>							
<i>Millefiorini 1997 (II A)</i>	MTX	27	2 (7 <sup>*</sup> )	0,13 (0,03; 0,7)	0,20 (0,05; 0,83)	4 (2; 12)	Wysoka <sup>#</sup>
	PL	24	9 (37 <sup>*</sup> )				

<sup>\*</sup>Obliczone przez autorów badania.

<sup>#</sup>Silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym.

Odsetki pacjentów, u których nastąpiła potwierdzona progresja niepełnosprawności, w grupach MTX vs PL wyniosły odpowiednio w pierwszym roku badania: 7% vs 25%; w drugim roku badania: 0% vs 25%; łącznie w ciągu dwóch lat badania: 7% i 37%. Zatem w każdym z rozważanych przypadków odsetki te były wyższe w grupie PL. Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, że znamienne statystycznie na korzyść MTX iloraz szans dla omawianego punktu końcowego został osiągnięty 24 miesiące po rozpoczęciu badania. Wartości OR wskazują, że szansa wystąpienia progresji niepełnosprawności w grupie pacjentów traktowanych MTX w drugim roku leczenia stanowi 5% tej szansy w grupie kontrolnej. Biorąc pod uwagę dwuletni okres badania, szansa wystąpienia progresji niepełnosprawności w grupie eksperymentalnej wynosi 13% tej szansy w grupie kontrolnej. Ryzyko względne wystąpienia progresji niepełnosprawności wynosi 0,07 (95% CI: 0; 1,16) w drugim roku badania oraz 0,20 (95% CI: 0,05; 0,83) w przypadku dwuletniego okresu leczenia i jest znamienne statystycznie na korzyść MTX w porównaniu do PL. Ryzyko wystąpienia progresji niepełnosprawności w grupie MTX analizowane dla okresu dwóch lat stanowi 20% tego ryzyka w grupie PL. Oszacowana wartość NNT wskazuje na istotność kliniczną wyniku – w związku z tym lecząc 4 pacjentów MTX zamiast PL, należy się spodziewać jednego dodatkowego wystąpienia pogorszenia niepełnosprawności.

#### 4.2.4.2. Aktywność rzutowa

##### 4.2.4.2.1. Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

W badaniu *Millefiorini 1997* autorzy prezentują jako jeden z drugorzędowych punktów końcowych ocenę aktywności rzutowej – przedstawiając dane jako średnie liczby rzutów przypadające na pacjenta w ciągu roku (roczny wskaźnik rzutów – ARR) w pierwszym, drugim oraz łącznie w obu latach badania. Korzystając z danych dotyczących ARR oraz SD, autorzy niniejszej analizy policzyli wartości dla różnic średnich wraz z przedziałami ufności.

Poniżej w tabeli zestawiono średnie liczby rzutów /pacjenta/rok w 1, 2 oraz łącznie w obu latach terapii oraz obliczone różnice średnich końcowych wraz z przedziałami ufności.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 53. Roczny wskaźnik rzutów; MTX vs PL (Millefiorini 1997).

Badanie	Interwencja	N	Średnia liczba rzutów/pt/rok (SD)	MD (95% CI)	GRADE
<b>I rok</b>					
<i>Millefiorini 1997 (II A)</i>	<b>MTX</b>	27	0,52 (1,1)	-1,02 (-1,69; -0,35)	Wysoka <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	24	1,54 (1,3)		
<b>II rok</b>					
<i>Millefiorini 1997 (II A)</i>	<b>MTX</b>	27	0,37 (1)	-0,73 (-1,31; -0,15)	Wysoka <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	24	1,1 (1,1)		
<b>2 lata łącznie</b>					
<i>Millefiorini 1997 (II A)</i>	<b>MTX</b>	27	0,89 (2,1)	-1,73 (-2,83; -0,63)	Wysoka <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	24	2,62 (1,9)		

\* Silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym.

Obliczona różnica średnich końcowych rocznych wskaźników rzutów dla MTX i PL analizowana zarówno w 1, jak i 2 roku leczenia, a także w obu latach łącznie, wyniosła odpowiednio: -1,02 (-1,69; -0,35), -0,73 (-1,31; -0,15) oraz -1,73 (-2,83; -0,63) i okazała się w każdym przypadku istotna statystycznie na korzyść MTX. Powyższe wyniki wskazują na znamienność kliniczną otrzymanej różnicy.

#### 4.2.4.2.2. Niewystąpienie rzutu

Kolejnym drugorzędowym punktem końcowym zaprezentowanym w badaniu *Millefiorini 1997* jest odsetek pacjentów, u których nie zaobserwowano rzutów choroby podczas 1, 2 oraz obu lat leczenia łącznie.

Poniżej w tabeli zestawiono liczby i odsetki pacjentów, u których nie zaobserwowano rzutów oraz obliczone wartości OR (95% CI), RR (95% CI) i NNT (95% CI).

Tabela 54. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans obliczone dla pacjentów, u których nie zaobserwowano rzutów; MTX vs PL (Millefiorini 1997).

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95%)	GRADE
<b>I rok</b>							
<i>Millefiorini 1997 (II A)</i>	<b>MTX</b>	27	19 (70 <sup>*</sup> )	7,13 (2,06; 24,61)	2,81 (1,35; 5,87)	3 (2; 5)	Wysoka <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	24	6 (25 <sup>*</sup> )				
<b>II rok</b>							
<i>Millefiorini 1997 (II A)</i>	<b>MTX</b>	27	21(78 <sup>*</sup> )	4,90 (1,45; 16,55)	1,87 (1,12; 3,12)	3 (2; 10)	Wysoka <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	24	10 (42 <sup>*</sup> )				
<b>2 lata łącznie</b>							
<i>Millefiorini 1997 (II A)</i>	<b>MTX</b>	27	17 (63 <sup>*</sup> )	6,46 (1,84; 22,71)	3,02 (1,32; 6,94)	3 (2; 6)	Wysoka <sup>#</sup>
	<b>PL</b>	24	5 (21 <sup>*</sup> )				

\*Obliczone przez autorów badania; #silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym.

Odsetki pacjentów, u których nie zaobserwowano rzutów choroby, w grupach MTX vs PL wyniosły odpowiednio: 70% vs 25% w pierwszym roku leczenia; 78% vs 42% w drugim roku trwania badania

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
 – analiza efektywności klinicznej

oraz 63% vs 21% po okresie dwóch lat trwania badania. Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans po roku terapii wynosi 7,13 (95% CI: 2,06; 24,61) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść MTX. Szansa wystąpienia omawianego pozytywnego punktu końcowego w grupie MTX jest ponad 7 razy wyższa od tej szansy w grupie PL. Korzyść względna braku rzutów choroby w pierwszym roku badania wynosi 2,81 (1,35; 5,87) i jest znamienna statystycznie na korzyść MTX w porównaniu do PL. A więc korzyść względna wystąpienia tego punktu w grupie MTX jest prawie 3 razy wyższa od korzyści w grupie kontrolnej. Oszacowana wartość NNT wskazuje na istotność kliniczną wyników.

W przypadku drugiego roku badania iloraz szans obliczony dla omawianego punktu końcowego wynosi 4,90 (1,45; 16,55) i wskazuje na znamienność statystyczną na korzyść MTX, podobnie jak w przypadku ilorazu szans obliczonego dla dwuletniego okresu badania, który wynosi 6,46 (1,84; 22,71) i również wskazuje na znamienność statystyczną na korzyść omawianej interwencji. Szansa braku rzutów u pacjentów w grupie MTX jest odpowiednio prawie 5 razy oraz 6,5 raza wyższa od tej szansy w grupie PL. Korzyści względne dla drugiego roku badania oraz całego okresu badania wynoszą odpowiednio: 1,87 (1,12; 3,12) oraz 3,02 (1,32; 6,94) i są znamienne statystycznie na korzyść MTX. Oszacowane wartości NNT również wskazują na istotność kliniczną wyników.

#### 4.2.4.3. Zmiany w obrazie MRI

Autorzy eksperymentu *Millefiorini 1997* przedstawiają wyniki dla średniej liczby nowych oraz powiększających się zmian w T2-zależnych obrazach MRI obserwowanych w 1, 2 oraz w trakcie obu lat badania. Korzystając z danych dotyczących średniej liczby zmian oraz SD, autorzy niniejszej analizy policzyli wartości dla różnic średnich wraz z przedziałami ufności. Wyniki zestawiono w tabelach poniżej.

Tabela 55. Średnia liczba nowych zmian w T2-zależnym obrazie MRI; MTX vs PL (*Millefiorini 1997*).

Badanie	Interwencja	N	Średnia liczba nowych zmian (SD)	MD (95% CI)	GRADE
<b>I rok</b>					
<i>Millefiorini 1997 (II A)</i>	MTX	23	2,5 (2,3)	-1,10 (-3,17; 0,97)	Średnia <sup>#</sup>
	PL	19	3,6 (4,1)		
<b>II rok</b>					
<i>Millefiorini 1997 (II A)</i>	MTX	23	1,8 (3)	-1,50 (-3,71; 0,71)	Średnia <sup>#</sup>
	PL	19	3,3 (4,1)		
<b>2 lata łącznie</b>					
<i>Millefiorini 1997 (II A)</i>	MTX	23	3,5 (3,4)	-3,80 (-7,66; 0,06)	Średnia <sup>#</sup>
	PL	19	7,3 (8)		

#Nie zachowana analiza ITT.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 56. Średnia liczba powiększających się zmian w T2-zależnym obrazie MRI; MTX vs PL (*Millefiorini 1997*).

Badanie	Interwencja	N	Średnia liczba zmian powiększających się (SD)	MD (95% CI)	GRADE
<b>I rok</b>					
<i>Millefiorini 1997 (II A)</i>	MTX	23	1,8 (2,1)	0 (-1,49; 1,49)	Średnia#
	PL	19	1,8 (2,7)		
<b>II rok</b>					
<i>Millefiorini 1997 (II A)</i>	MTX	23	2,8 (3,8)	0,20 (-1,72; 2,12)	Średnia#
	PL	19	2,6 (2,5)		
<b>2 lata łącznie</b>					
<i>Millefiorini 1997 (II A)</i>	MTX	23	4,3 (4,7)	0 (-2,86; 2,86)	Średnia#
	PL	19	4,3 (4,7)		

#Nie zachowana analiza ITT.

Obliczone różnice zmian liczby aktywnych oraz powiększających się zmian w T2-zależnych obrazach MRI wyniosły odpowiednio w 1 i 2 oraz obu latach badania łącznie odpowiednio: -1,10 (-3,17; 0,97), -1,50 (-3,71; 0,71) i -3,80 (-7,66; 0,06) w przypadku nowych zmian aktywnych oraz: 0 (-1,49; 1,49), 0,20 (-1,72; 2,12) i 0 (-2,86; 2,86) dla zmian powiększających się. Żaden z wyników nie wykazał istotności statystycznej.

#### 4.2.5. Bezpieczeństwo

W badaniu *Millefiorini 1997* analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa takie jak:

- zdarzenia niepożądane (AEs);
- parametry laboratoryjne i życiowe.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla wszystkich pacjentów (bez odniesienia do podziału na grupy – odsetki osób, u których zaobserwowano AEs były policzone względem wszystkich 51 pacjentów), jednakże opis autorów badania wskazuje, że zdarzenia niepożądane były obserwowane jedynie w grupie traktowanej MTX.

Okres obserwacji dla parametrów oceny bezpieczeństwa wyniósł 24 miesiące (12 miesięcy terapii + 12 miesięcy okresu obserwacji).

##### 4.2.5.1. Zdarzenia niepożądane

We włączonym badaniu *Millefiorini 1997* autorzy przedstawili dane odnoszące się do zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u pacjentów leczonych MTX - dane te przeliczone zostały jako odsetki całkowitej populacji 51 osób, które brały udział w badaniu (czyli dla wszystkich pacjentów poddanych procesowi losowego przydziału do grup terapeutycznych).

W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki dla zaobserwowanych podczas badania zdarzeń niepożądanych.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 57. Liczby i odsetki dla zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych; MTX vs PL (*Millefiorini 1997*).

Badanie	AEs	Całkowita liczba AEs, n (%)	Stopień nasilenia AEs		
			Słaby*, n (%)	Umiarkowany**, n (%)	Silny***, n (%)
<i>Millefiorini 1997 (II A)</i>	Nudności/wymioty	9 (18)	7 (14)	2 (4)	0 (0)
	Infekcje górnych dróg oddechowych	2 (4)	1 (2)	1 (2)	0 (0)
	Infekcje dróg moczowych	3 (6)	1 (2)	2 (4)	0 (0)
	Bóle głowy	3 (6)	3 (6)	0 (0)	0 (0)
	Biegunka	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)

\*AEs nie wymagały zastosowania leków; \*\*AEs wymagały zastosowania leczenia; \*\*\*Brak podanej definicji.

Na podstawie powyższych danych autorzy badania stwierdzili, że MTX jest dobrze tolerowany. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym okazały się nudności o słabym stopniu nasilenia, które były leczone w prosty sposób poprzez zastosowanie środków przeciwwymiotnych. Dodatkowo autorzy badania podali informacje o 5 kobietach, u których zaobserwowano wtórny brak miesiączki, mijający po zakończeniu terapii MTX.

#### 4.2.5.2. Parametry laboratoryjne i życiowe

Podczas badania *Millefiorini 1997* u pacjentów co miesiąc pobierano i badano próbki krwi i moczu oraz przeprowadzano badanie echokardiograficzne na początku badania oraz w 6 i 12 miesiącu jego trwania. Autorzy publikacji podsumowując analizę bezpieczeństwa, informują, że podczas badania nie zaobserwowano u pacjentów żadnych zmian hematologicznych, a także zmian w wynikach badania echokardiograficznego. Nie odnotowano arytmii. Ponadto nie zaobserwowano żadnych zmian w funkcji skurczowej lewej komory serca.



Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozlanego – analiza efektywności klinicznej

### 4.3. Analiza porównawcza efektywności klinicznej mitoksantronu z metyloprednizolonem w populacji pacjentów z rzutową SPMS

#### 4.3.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono jedno pierwotne badanie z randomizacją (podtyp II A w klasyfikacji wytycznych HTA):

- badanie III fazy porównujące leczenie mitoksantronem (MTX) z grupą leczoną metyloprednizolonem (MP): *van de Wyngaert 2001*, u pacjentów z rzutową wtórnie-postępującą postacią stwardnienia rozlanego (rzutowa SPMS).

Wyniki badania zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu (publikacja *van de Wyngaert z 2001 roku* [6]).

Badanie *van de Wyngaert z 2001* jest dwuośrodkowym badaniem klinicznym III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (ang. *double-blind*). Pacjentów rekrutowano od czerwca 1992 roku do grudnia 1994 roku. W próbie tej randomizację przeprowadzono przy użyciu tablic liczb losowych, przypisując 28 pacjentów do grupy poddanej terapii mitoksantronem (MTX) oraz 21 pacjentów do grupy leczonej metyloprednizolonem (MP).

W badaniu *van de Wyngaert 2001* bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania MTX podawanego dożylnie co trzy miesiące w dawce 12 mg/m<sup>2</sup> pc. z MP podawanym również dożylnie co 3 miesiące w dawce 1g/100 ml roztworu soli w populacji dorosłych pacjentów z rzutową postacią SPMS. Celem badania była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa MTX vs MP w 36-miesięcznym okresie obserwacji.

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę badania *van de Wyngaert 2001*.

Tabela 58. Charakterystyka badania włączonego do analizy: *van de Wyngaert 2001*.

Badanie		<i>van de Wyngaert 2001 (II A)</i>
Ocena w skali Jadad		5/5 <sup>^</sup>
Liczba ośrodków		Dwuośrodkowe (Belgia)
typ badania		RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych HTA).
Metodyka	randomizacja	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku do dwóch grup interwencyjnych: MTX (12 mg/m <sup>2</sup> pc.) vs MP (1 g) oba leki podawane dożylnie w ciągu godziny co 3 miesiące (13 infuzji w okresie 32 miesięcy)*. Zastosowano randomizację przy użyciu tablic liczb losowych.
	zaślepienie	Zastosowano procedury podwójnego zaślepienia (ang. <i>double-blind</i> ). Roztwór soli mieszano z 5 mg błękitu metylenowego, aby osiągnąć kolor odpowiadający aktywnemu leczeniu, który podano w ciągu godziny z infuzją MP.
	hipoteza badawcza	Brak opisu. W opinii autorów prawdopodobnie badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> , by wykazać wyższość terapii MTX nad MP.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	van de Wyngaert 2001 (II A)
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pogorszenie w skali EDSS w 36 miesiącu badania**;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba rzutów</li> <li>• liczba aktywnych zmian wzmacnianych gadolinem w obrazie MRI</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przerwanie badania/leczenia ogółem;</li> <li>• zgony;</li> <li>• zdarzenia niepożądane (AEs);</li> <li>• parametry laboratoryjne i życiowe</li> </ul>
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	<p>Informacje o utracie pacjentów z badania zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji. Randomizacji poddano 49 pacjentów: 28 pacjentów przydzielono do grupy MTX, 21 pacjentów do grupy MP. Utrata pacjentów z badania/leczenia wyniosła:</p> <p>w pierwszym roku 4 pacjentów z grupy MTX i 2 pacjentów z grupy MP;</p> <p>w drugim roku 11 pts z grupy MTX i 1 pt z grupy MP;</p> <p>w trzecim roku 3 pts z grupy MTX i 4 pts z grupy MP.</p> <p>A więc łącznie 18 pts utracono z badania z grupy MTX oraz 7 pts z grupy MP. W grupie MTX z powodu: przyczyn medycznych<sup>^^</sup> (4 pts), AEs (4 pts), Braku skuteczności (4 pts), innych przyczyn (4 pts) oraz 2 pts bez podania przyczyny utracono z 3 i 17 miesiąca. W grupie MP z powodu: depresji (2 pts), reakcji anafilaktoidalnej (1 pt), braku skuteczności (2 pts), 1 pt bez przyczyny oraz chęci udziału w innym badaniu (1 pt)</p>
<b>Analiza ITT</b>	Nie zachowana w ocenie skuteczności i zachowana w ocenie bezpieczeństwa
<b>Źródła finansowania</b>	Wspierane przez „Fondation Charcot Belgique”
<b>Publikacje do badania/Inne źródła danych</b>	van de Wyngaert 2001 [6]

RCT – próba kliniczna z randomizacją.

<sup>^</sup>Badanie uzyskało 5 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje wysoka wiarygodność.

<sup>^^</sup>rak piersi (1 pt), zawałowa frakcja wyrzutowa <50% (2 pts), rozległe zapalenie żyły ramiennej z zatorowością płucną (1 pt).

<sup>\*</sup>Dawka początkowa MTX wynosiła 12 mg/m<sup>2</sup> raz na miesiąc dożylnie w ciągu godziny przez okres 3 miesięcy.

<sup>\*\*</sup>Pogorszenie definiowane jako wzrost punktów w skali EDSS o 0,5 jeśli wyjściowe EDSS wynosiło ≥5,5 oraz o 1 punkt jeśli wyjściowe EDSS było mniejsze niż 5,5.

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi HTA w skali Jadad, badanie *van de Wyngaert 2001* jest wysoce wiarygodnym źródłem danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (5 punktów na 5 możliwych – dobrze opisane i prawidłowo przeprowadzone randomizacja i zaślepienie, dostępna dokładna informacja o utracie pacjentów z badania).

W badaniu *van de Wyngaert 2001* zastosowano podwójne maskowanie próby (ang. *double-blind*), co zapewnia jednakowe warunki leczenia i ocenę stanu pacjenta, pozwalając na uniknięcie błędów oraz kontrolę zakłócającego wpływu czynników psychologicznych wynikających z wiedzy o otrzymywanej interwencji. Oceniana interwencja (MTX) była nie do odróżnienia od MP (do roztworu soli podczas infuzji MP dodawano błękit metylenowy, aby osiągnąć kolor odpowiadający aktywnemu leczeniu). W eksperymencie podano informacje na temat utraty pacjentów z badania oraz leczenia. Skala utraty pacjentów z badania była zrównoważona w pierwszym roku badania, natomiast po drugim roku już ponad 50% pacjentów utracono z grupy MTX w porównaniu z 14% utraconymi w grupie MP. Po 3

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
 – analiza efektywności klinicznej

latach odnotowano 2 krotnie większą utratę pacjentów w grupie MTX w porównaniu do MP (64% vs 33%).

W ocenie skuteczności klinicznej podstawowym zbiorem danych była populacja wszystkich pacjentów, którzy ukończyli kolejne lata badania (24 pts w 1 roku, 13 pts w drugim roku oraz 10 pts w trzecim roku w grupie MTX oraz 19 pts w pierwszym roku, 18 pts w drugim roku oraz 14 pts w trzecim roku w grupie MP). Z uwagi na wykluczenie pacjentów utraconych z badania w kolejnych latach istota randomizacji została naruszona (nie zachowana reguła ITT, *intention-to-treat*). W ocenie bezpieczeństwa, poza oceną parametrów laboratoryjnych i życiowych, analizę przeprowadzono zachowując regułę ITT (czyli dla wszystkich pacjentów poddanych procesowi losowego przydziału do grup terapeutycznych).

Badanie *van de Wyngaert 2001* zaplanowano na okres 32 miesięcy leczenia (13 infuzji z uwzględnieniem dawki początkowej podawanej co miesiąc przez 3 pierwsze miesiące), z następującym 4-miesięcznym wolnym od leczenia okresem obserwacji (*follow-up*), czyli łącznie 36 miesięcy.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy przepływ pacjentów w badaniu *van de Wyngaert 2001*.

Tabela 59. Przepływ pacjentów w badaniu *van de Wyngaert 2001*.

Populacje/zbiory danych do analizy statystycznej	<i>van de Wyngaert 2001 (II A)</i>	
	MTX	MP
<b>Pacjenci rozlosowani do grup (ang. <i>randomized</i>), n (%)</b>	28 (100)	21 (100)
	<b>1 rok</b>	19 (91*)
	<b>2 rok</b>	18 (86*)
	<b>3 rok</b>	14 (67*)
<b>Pacjenci włączeni do analizy skuteczności (ang. <i>analyzed</i>), n (%)</b>		
	28 (100) <sup>^</sup>	21 (100) <sup>^</sup>
<b>Pacjenci włączeni do analizy bezpieczeństwa (ang. <i>analyzed</i>), n (%)</b>		
<b>Pacjenci, którzy brali udział w badaniu i leczeniu do jego ukończenia (ang. <i>completed treatment and follow-up</i>), n(%)</b>	10 (36*)	14 (67*)
<b>Pacjenci, którzy przegrali udział w badaniu przed jego ukończeniem (ang. <i>dropped out</i>), n(%)</b>	18 (64*)	7 (33*)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

<sup>^</sup>Z wyjątkiem oceny parametrów laboratoryjnych i życiowych, które uwzględniały pacjentów z analizy skuteczności.

#### 4.3.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 60. Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania van de Wyngaert 2001.

Badanie		van de Wyngaert 2001 (II A)
<b>Kryteria włączenia</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek pacjentów: od 18 - 50 r.ż.;</li> <li>pacjenci ze stwierdzonym klinicznie stwardnieniem rozsianym (Poser et al. 1983) oraz rzutową postacią SPMS;</li> <li>wyjściowa liczba punktów w skali EDSS: 3 – 6;</li> <li>co najmniej częściowy powrót do zdrowia po poprzednim rzucie choroby w okresie co najmniej 1 miesiąca przed włączeniem do badania;</li> <li>stwierdzone pogorszenie - wzrost o 1 punkt w skali EDSS w ciągu ostatnich 12 miesięcy</li> <li>wymagane stosowanie efektywnej antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym oraz zamężnych do 2 lat po zakończeniu badania;</li> <li>Prawidłowe wyniki badań krwi oraz izotopowej wentrykulografii serca podczas skryningu</li> </ul>
<b>Kryteria wyłączenia</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>zwalniająca postać MS, pierwotnie progresywna postać MS (PPMS) oraz SPMS bez rzutów;</li> <li>wcześniejsze poważne choroby (inne niż MS) w okresie 3 lat przed włączeniem do badania;</li> <li>wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych (innych niż kortykosteroidy) w okresie 3 lat przed włączeniem do badania;</li> </ul>

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania van de Wyngaert 2001 zostały precyzyjnie określone.

49 pacjentów spełniających ww. kryteria włączenia (dorośli z rzutową SPMS i stopniem niepełnosprawności

w skali EDSS 3-6 punktów oraz stwierdzonym pogorszeniem w ostatnim roku) losowo przydzielono do dwóch ramion terapeutycznych: 28 pacjentów do grupy MTX oraz 21 pacjentów do grupy MP.

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 61. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanego badania van de Wyngaert 2001.

Cecha populacji/parametr	van de Wyngaert 2001 (II A)	
	MTX	MP
<b>Liczebność, N</b>	28	21
<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>	38,3 (6,9)	39,2 (7,8)
<b>Płeć żeńska (K), n (%)</b>	20 (71,4 <sup>†</sup> )	15 (71,4 <sup>†</sup> )
<b>Czas trwania MS, średnia w latach (SD)</b>	9,1 (5,4)	10,1 (5,9)
<b>Liczba punktów w skali EDSS, n (%)</b>	3	2
	3,5	0
	4	5
	4,5	1
	5	5
	5,5	7
	6	8
<b>Liczba punktów w skali EDSS, średnia (SD)<sup>*</sup></b>	5,07 (0,92) <sup>*</sup>	5,05 (1,08) <sup>*</sup>

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Cecha populacji/parametr	van de Wyngaert 2001 (II A)	
	MTX	MP
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed badaniem, średnia (SD)	2,3 (1,0) (całkowita = 61)	2,2 (1,2) (całkowita = 43)
Liczba aktywnych zmian wzmocnionych gadolinem na skanie MRI, średnia (SD)	2,5 (4,8) (całkowita = 70)	2,9 (4,1) (całkowita = 62)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania *van de Wyngaert 2001* można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanej grupie MTX oraz MP były do siebie zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych.

Średni wiek w obu grupach wynosił około 39 lat i większość pacjentów (71,4%) stanowiły kobiety. Czas trwania choroby wynosił od 9 do 10 lat. Obliczony przez autorów niniejszego przeglądu średni wskaźnik niepełnosprawności w skali EDSS wyniósł w obu ramionach terapeutycznych 5,1 punkta. Średnia liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy wynosiła od 2,2 do 2,3, a średnia liczba aktywnych zmian wzmocnionych gadolinem w obrazie MRI wyniosła od 2,5 w grupie MTX do 2,9 w grupie MP.

#### 4.3.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji (MTX vs MP) zastosowanej w badaniu *van de Wyngaert 2001*.

Tabela 62. Charakterystyka interwencji w badaniu *van de Wyngaert 2001*.

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia i obserwacji
<b>van de Wyngaert 2001 (II A)</b>	<b>MTX</b>	12 mg/m <sup>2</sup> co 3 m-ce* (poprzedzony podaniem leku przeciwwymiotnego – 3 fiołki alizaprydu w 100 ml roztworu soli)	Dożylnie (godzinna infuzja)	32 miesiące leczenia + 4 miesiące obserwacji
	<b>MP</b>	1g rozpuszczony w 100 ml roztworu soli izotonicznej (wymieszane z 5 mg błękitu metylenowego) co 3 m-ce**	Dożylnie w godzinach między 8:00 a 10:00 (godzinna infuzja)	

\*Dawka początkowa MTX podawana przez pierwsze 3 miesiące wynosiła 12 mg/m<sup>2</sup> MTX co miesiąc.

\*\*Dawka początkowa MP podawana przez pierwsze 3 miesiące wynosiła 1g/100 ml (łącznie z błękitem metylenowym) co miesiąc.

#### Rozpoczęcie leczenia

Pacjenci rozpoczynali leczenie MTX od przyjmowania leku w dawce 12 mg/m<sup>2</sup> pc. w postaci comiesięcznych infuzji dożylnych trwających przez godzinę i poprzedzonych podaniem leku przeciwwymiotnego – 3 fiołek alizaprydu rozpuszczonych w 100 ml roztworu soli.

W grupie MP lek rozpoczęto podawać w dawce 1g/100 ml soli izotonicznej w postaci comiesięcznych infuzji dożylnych trwających godzinę w godzinach rannych 8:00-10:00 łącznie z 5 mg błękitu metylenowego w celu utrzymania zaślepienia próby.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
– analiza efektywności klinicznej

#### Podtrzymanie leczenia

Obie terapie (MTX i MP) w dawkach wymienionych wyżej były podawane co 3 miesiące podczas godzinnych dożylnych infuzji (10 infuzji) do 32 miesiąca badania.

A więc łącznie wszyscy pacjenci otrzymali 13 infuzji odpowiedniego leczenia zgodnie z przypisaniem do danej grupy terapeutycznej.

Bezpośrednio przed każdym podaniem leku oraz 10 dni po podaniu wykonywano badania hematologiczne w celu zweryfikowania liczby neutrofilii i płytek krwi. Jeśli liczba neutrofilii była wyższa niż  $1,5 \times 10^9$  L, a liczba płytek krwi wynosiła ponad  $100 \times 10^9$  L pacjenci mogli przyjmować całkowitą dawkę MTX ( $12 \text{ mg/m}^2$ ). Dawkę MTX zredukowano do  $6 \text{ mg/m}^2$  w przypadku obniżonych parametrów hematologicznych do  $1-1,5 \times 10^9$  L dla liczby neutrofilii oraz  $75 - 100 \times 10^9$  L dla liczby płytek krwi. W przypadku jeszcze niższych wartości ww. parametrów nie podawano aktywnego leczenia, a jedynie błąkit metylenowy w celu utrzymania zaślepienia próby.

W trakcie trwania badania jedynie jeden pacjent w grupie MTX wymagał obniżenia dawki do  $6 \text{ mg/m}^2$  pc. (dwukrotnie) z powodu utrzymującej się neutropenii.

Wentrykulografia sercowa w celu obliczenia frakcji wyrzutowej lewej komory była wykonywana na początku badania oraz później co 6 miesięcy. W przypadku odnotowania frakcji wyrzutowej serca mniejszej niż 50% leczenie MTX przerywano.

W razie wystąpienia rzutów choroby dozwolone było podawanie dożylnych lub doustnych kortykosteroidów z odnotowaniem takich zdarzeń.

#### **4.3.4. Skuteczność kliniczna**

W badaniu *van de Wyngaert 2001* autorzy jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniali wpływ mitoksantronu na zmianę liczby punktów w skali EDSS w 36 miesiącu badania (4 miesiące po ostatniej dawce leku). Zaostrzenie definiowano jako wzrost liczby punktów w skali EDSS o 0,5 jeśli wyjściowe EDSS wynosiło  $\geq 5,5$ , a o 1 punkt jeśli wyjściowe EDSS było mniejsze od 5,5 punktów. Jako drugorzędowe punkty końcowe oceniano liczbę rzutów w 3-letnim okresie obserwacji oraz liczbę aktywnych zmian wzmacnianych gadolinem w obrazach MRI zbieranych przez okres trwania badania.

Ocena kliniczna EDSS oraz występowania rzutów była przeprowadzona na wyjściu oraz co 3 miesiące przez tego samego zaślepionego neurologa przed wykonaniem dożylnego cewnikowania do iniekcji. Ocena zmian w obrazie MRI była oceniana przez innego neuroradiologa po wykonaniu skanów na wyjściu oraz w miesiącach: 5, 11, 17, 23, 29 i 36.

Definicje ocenianych punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 63. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej ; MTX vs MP (*van de Wyngaert 2001*).

Punkt końcowy	<i>van de Wyngaert 2001 (II A)</i>	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
<b>Progresja niepełnosprawności</b>		
<b>Pacjenci z EDSS ≥ 5 punktów</b>	Odsetek pacjentów z liczbą punktów w skali EDSS równą lub większą od 5 na wyjściu oraz w po 11, 23 i 36 miesiącu badania	OR (95% CI)
<b>Aktywność rzutowa</b>		
<b>Roczny wskaźnik rzutów (ARR)</b>	Średnia liczba rzutów/pacjenta/rok w 1, 2 i 3 roku badania	p; MD
<b>Zmiany w obrazie MRI</b>		
<b>Liczba aktywnych zmian wzmacnionych Gd</b>	Średnia liczba całkowita aktywnych zmian wzmacnionych gadolinem w obrazie MRI na wyjściu oraz po 11, 23 i 36 miesiącem badania	p; TD

EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej Kurtzke'go (EDSS, ang. *Expanded Disability Status Scare*) opierająca się na kombinacji systemu punktacji funkcjonowania i stopnia ruchomości pacjenta, potrzeby pomocy podczas chodzenia lub pomocy w codziennej aktywności życiowej; MD- różnica średnich końcowych; TD – różnica całkowitych zmian.

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

#### 4.3.4.1. Progresja niepełnosprawności

W badaniu *van de Wyngaert 2001* jako pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący progresji niepełnosprawności oceniano odsetki pacjentów z liczbą punktów w skali EDSS  $\geq 5$  w 36 miesiącu badania. Dane przedstawiono również po 11 i 23 miesiącu. Analiza ITT nie została zachowana, gdyż w kolejnych latach z analizy wykluczano pacjentów, którzy przegrali badanie.

Poniżej w tabeli zestawiono wyniki dotyczące ocenianego punktu końcowego na wyjściu oraz po 11, 23 i 36 miesiącach obserwacji.

Tabela 64. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia liczby punktów w skali EDSS  $\geq 5$  na wyjściu i po 11, 23 i 36 miesiącach; MTX vs MP (*van de Wyngaert 2001*).

Badanie	Interwencja	N	n* (%) na wyjściu	n* (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>Okres obserwacji: 11 miesięcy</b>								
<i>van de Wyngaert 2001 (II)</i>	MTX	24	17 (70,8)	10 (41,7)	0,19 (0,05; 0,75)	0,53 (0,31; 0,89)	3 (2; 10)	Średnia <sup>#</sup>
	MP	19	12 (63,2)	15 (78,9)				
<b>Okres obserwacji: 23 miesiące</b>								
<i>van de Wyngaert 2001 (II)</i>	MTX	13	8 (61,5)	5 (38,5)	0,24 (0,05; 1,10)	-	-	Średnia <sup>#</sup>
	MP	18	12 (66,6)	13 (72,2)				
<b>Okres obserwacji: 36 miesięcy</b>								
<i>van de</i>	MTX	10	6 (60)	3 (30)	0,17 (0,03; 0,75)	0,42 (0,15; 1,10)	3 (2; 23)	Średnia <sup>#</sup>

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	n* (%) na wyjściu	n* (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>Wyngaert 2001 (II)</b>	<b>MP</b>	14	10 (71,4)	10 (71,4)	1,02)	1,15)		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

\*Nie zachowana analiza ITT.

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, że wśród pacjentów, którzy ukończyli pierwszy rok terapii odsetek z liczbą punktów w skali EDSS  $\geq 5$  wzrósł w grupie MP względem wartości wyjściowych z 63% do 79%, natomiast w grupie poddanej leczeniu MTX odsetek ten istotnie się zmniejszył względem *baseline* z 71% do 42%. Podobnie w dłuższych okresach obserwuje się tę samą tendencję wzrostu odsetka pacjentów z EDSS  $\geq 5$  w grupie MP (choć po 36 miesiącach nie zaobserwowano zmiany w odsetku), oraz prawie dwukrotnego spadku tego odsetka pacjentów w grupie leczonej MTX.

Obliczony iloraz szans wystąpienia omawianego punktu końcowego po 11 miesiącach okresu obserwacji wynosi 0,19 (95% CI: 0,05; 0,75) i jest istotny na korzyść ramienia MTX. A zatem szansa wystąpienia liczby punktów w skali EDSS  $\geq 5$  w grupie ocenianej interwencji stanowi 19% tej szansy w grupie MP. Obliczone ryzyko względne wynosi 0,53 (95% CI: 0,31; 0,89) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść MTX. A zatem ryzyko wystąpienia omawianego punktu końcowego w 11-miesięcznym okresie obserwacji stanowi 53% analogicznego ryzyka w grupie MP. Oszacowany parametr NNT (3 (95% CI: 2; 10)) wskazuje na istotność kliniczną otrzymanej różnicy. W związku z tym lecząc 3 pacjentów MTX zamiast komparatorem, należy się spodziewać jednego dodatkowego wystąpienia pogorszenia niepełnosprawności (liczby punktów w skali EDSS  $\geq 5$ ).

Po 23 miesiącach terapii nie odnotowano istotności statystycznej w otrzymanym ilorazie szans wystąpienia tego punktu końcowego pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi. Natomiast w 3 letnim okresie obserwacji obliczony iloraz szans wystąpienia EDSS  $\geq 5$  u pacjentów jest na pograniczu istotności statystycznej i wynosi 0,17 (95% CI: 0,03; 1,02). A więc szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w 3 letnim okresie obserwacji w grupie MTX stanowi 17% tej szansy w grupie MP. Obliczone parametry RR i NNT wynoszą odpowiednio 0,42 (95% CI: 0,15; 1,15) oraz 3 (95% CI: 2; 23).

Autorzy w badaniu przedstawili również wyniki dla okresów obserwacji 11 i 23 miesiące w mniejszych populacjach (jedynie pacjentów leczonych 2 i 3 lata, które potwierdzają, iż korzystny efekt mitoksantronu utrzymuje się w kolejnych latach obserwacji).

#### 4.3.4.2. Aktywność rzutowa (ARR)

W badaniu *van de Wyngaert 2001* autorzy prezentują jako jeden z drugorzędowych punktów końcowych ocenę aktywności rzutowej – przedstawiając dane jako średnie liczby rzutów przypadające na pacjenta w ciągu roku (roczny wskaźnik rzutów – ARR) w pierwszym, drugim i trzecim roku badania. Z uwagi na brak podanego odchylenia standardowego oraz p obliczone testem Wilcozona nie możliwe było obliczenie przedziałów ufności dla różnicy średnich końcowych ARR.

Poniżej w tabeli zestawiono średnie liczby rzutów/pacjenta/rok w 1, 2 i 3 roku terapii oraz obliczone zmiany średnich końcowych dla kolejnych lat.



Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 65. Roczny wskaźnik rzutów; MTX vs MP (van de Wyngaert 2001).

Badanie	Interwencja	N	Średnia liczba rzutów/pt/rok	MD	p	GRADE
<b>I rok</b>						
<i>van de Wyngaert 2001 (II A)</i>	MTX	24	0,4	-0,30	ns <sup>^</sup>	Niska <sup>^^#</sup>
	MP	19	0,7			
<b>II rok</b>						
<i>van de Wyngaert 2001 (II A)</i>	MTX	13	0,3	-0,80	0,016 <sup>^</sup>	Niska <sup>^^#</sup>
	MP	18	1,1			
<b>III rok</b>						
<i>van de Wyngaert 2001 (II A)</i>	MTX	10	0,2	-0,90	0,029 <sup>^</sup>	Niska <sup>^^#</sup>
	MP	14	1,1			

<sup>^</sup>Nie możliwe było policzenie 95% CI ze względu na zbyt małą liczbę danych.

<sup>#</sup>Nie zachowana analiza ITT.

<sup>^</sup>Dane zaczerpnięte z badania (test Wilcozona).

<sup>^^</sup>Zbyt mała liczba danych.

ns – nieistotne statystycznie w opinii autorów badania.

Obliczona różnica średnich końcowych rocznych wskaźników rzutów dla MTX i MP analizowana zarówno w drugim, jak i trzecim roku leczenia wyniosła odpowiednio: -0,80 oraz -0,90 i jest istotna statystycznie na korzyść MTX (odpowiednio p=0,016 i p=0,029 dla drugiego i trzeciego roku). Dla I roku terapii obliczony MD = -0,30 wskazuje na brak znamienności statystycznej tego wyniku (obliczenia autorów badania).

#### 4.3.4.3. Aktywne zmiany w obrazie MRI

Autorzy eksperymentu *van de Wyngaert 2001* przedstawiają wyniki dla całkowitej liczby aktywnych zmian wzmocnionych gadolinem obserwowanych na wyjściu oraz po 11, 23 i 36 miesiącach na skanach MRI. Z uwagi na brak podanego odchylenia standardowego oraz p obliczone testem Wilcozona nie możliwe było obliczenie przedziałów ufności dla różnicy całkowitej zmiany liczby obserwowanych aktywnych zmian w obrazie MRI.

Wyniki zestawiono poniżej w tabeli.

Tabela 66. Całkowita liczba aktywnych zmian wzmocnionych Gd w obrazie MRI; MTX vs MP (van de Wyngaert 2001).

Badanie	Interwencja	N	Całkowita liczba zmian na wyjściu	Całkowita liczba zmian	Całkowita zmiana *	TD	p	GRADE
<b>Okres obserwacji: 11 miesięcy</b>								
<i>van de Wyngaert 2001 (II A)</i>	MTX	24	70	15	-55	-140	0,002 <sup>^</sup>	Niska <sup>^^#</sup>
	MP	19	61	146	85			
<b>Okres obserwacji: 23 miesięcy</b>								
<i>van de Wyngaert 2001 (II A)</i>	MTX	13	33	10	-23	-23	0,002 <sup>^</sup>	Niska <sup>^^#</sup>
	MP	18	59	59	0			

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	Całkowita liczba zmian na wyjściu	Całkowita liczba zmian	Całkowita zmiana *	TD	p	GRADE
<b>Okres obserwacji: 36 miesięcy</b>								
<b>van de Wyngaert 2001 (II A)</b>	<b>MTX</b>	10	32	6	-26	-3	0,03 <sup>^</sup>	Niska <sup>^^#</sup>
	<b>MP</b>	14	43	20	-23			

TD – total difference.

<sup>^</sup>Dane zaczerpnięte z badania (test Wilcoxon).

<sup>^^</sup>Zbyt mała liczba danych.

\*Nie zachowana analiza ITT.

<sup>^</sup>Względem wartości wyjściowej.

Na podstawie całkowitej liczby zmian na wyjściu oraz całkowitej liczby zmian w danym okresie obserwacji (11, 23 i 36 miesięcy) można było obliczyć całkowitą zmianę liczby zmian względem *baseline*. Obliczone różnice całkowitych zmian liczby aktywnych zmian wzmocnionych gadolinem wyniosły -140 po 11-miesięcznym okresie obserwacji, -23 po 23-miesięcznym okresie obserwacji oraz -3 po 36-miesięcznym okresie obserwacji (badania) i w opinii autorów w każdym przypadku wykazały istotność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji (odpowiednio  $p=0,002$  dla pierwszych dwóch lat i  $p=0,03$  dla całego okresu trwania badania).

#### 4.3.5. Bezpieczeństwo

W badaniu *van de Wyngaert 2001* analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa takie jak:

- przerwanie badania/leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności);
- zgony;
- zdarzenia niepożądane (AEs);
- parametry laboratoryjne i życiowe.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na populacji zgodnej z regułą ITT (*intention-to-treat*), uwzględniając wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, za wyjątkiem oceny parametrów laboratoryjnych i życiowych, gdzie analizowano jedynie populacje pacjentów, którzy pozostali w badaniu odpowiednio po 1, 2 i 3 roku leczenia.

Okres obserwacji dla parametrów oceny bezpieczeństwa wyniósł 36 miesięcy (32 miesiące terapii + 4 miesiące okresu obserwacji).

##### 4.3.5.1. Przerwanie leczenia/badania

We włączonym badaniu *van de Wyngaert 2001* autorzy przedstawili dane odnoszące się do przerywania badania/leczenia przez pacjentów uczestniczących w eksperymencie ogółem, oraz przerywania badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AEs) i przerywania badania z powodu braku skuteczności leczenia. Dane te odnoszą się do wszystkich pacjentów, którzy przegrali badanie/leczenie w okresie obserwacji równym 3 lata.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższych punktów końcowych zestawiono w poniższej tabeli.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 67. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania badania/leczenia: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu braku skuteczności; MTX vs MP (*van de Wyngaert 2001*).

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>Przerwanie badania/leczenia ogółem</b>						
<i>van de Wyngaert 2001 (II A)</i>	MTX	28	18 (64,3 <sup>*</sup> )	3,60 (1,09; 11,86)	4 (2; 25)	Wysoka
	MP	21	7 (33,3 <sup>*</sup> )			
<b>Przerwanie badania/leczenia z powodu AEs</b>						
<i>van de Wyngaert 2001 (II A)</i>	MTX	28	4 (14,3 <sup>*</sup> )	3,33 (0,34; 32,27)	-	Wysoka
	MP	21	1 (4,8 <sup>*</sup> )			
<b>Przerwanie badania/leczenia z powodu braku skuteczności</b>						
<i>van de Wyngaert 2001 (II A)</i>	MTX	28	4 (14,3 <sup>*</sup> )	1,58 (0,26; 9,59)	-	Wysoka
	MP	21	2 (9,5 <sup>*</sup> )			

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość przerwania leczenia/badania ogółem była istotnie niższa w grupie MP. Obliczony iloraz szans dla ww. punktu końcowego wykazuje znamienność statystyczną na korzyść MP i wynosi 3,60 (95% CI: 1,09; 11,86). A więc, szansa wystąpienia przerwania badania ogółem w grupie ocenianej interwencji jest 3,6 razy większa od analogicznej szansy w grupie MP. Oszacowana wartość parametru NNH wynosi 4 (95% CI: 2; 25).

#### 4.3.5.2. Zgony

Autorzy badania *van de Wyngaert 2001* nie przedstawiają danych odnośnie wystąpienia zgonów wśród analizowanej populacji pacjentów, ale na podstawie utraty pacjentów z badania, można stwierdzić, że takie przypadki nie wystąpiły w żadnej z grup terapeutycznych w analizowanym okresie obserwacji równym 36 miesięcy.

#### 4.3.5.3. Zdarzenia niepożądane

Autorzy *van de Wyngaert 2001* zestawili liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły najczęściej odnotowywane zdarzenia niepożądane w 3-letnim okresie obserwacji.

Poniżej w tabeli zestawiono dane dotyczące poszczególnych zdarzeń niepożądanych (najczęściej występujących) u pacjentów w grupie MTX i MP w analizowanym okresie obserwacji.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 68. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych najczęstszych zdarzeń niepożądanych w 3 letnim okresie obserwacji; MTX vs MP (*van de Wyngaert 2001*).

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>Nudności i wymioty</b>							
<i>van de Wyngaert 2001 (II A)</i>	MTX	28	24 (85,7)	12,0 (2,98; 48,38)	2,57 (1,38; 4,80)	2 (2; 4)	Wysoka <sup>^</sup>
	MP	21	7 (33,3)				
<b>Łysienie</b>							
<i>van de Wyngaert 2001 (II A)</i>	MTX	28	15 (53,6)	3,69 (1,06; 12,87)	2,25 (0,97; 5,21)	4 (2; 27)	Wysoka
	MP	21	5 (23,8)				
<b>Infekcje</b>							
<i>van de Wyngaert 2001 (II A)</i>	MTX	28	16 (57,1)	1,47 (0,47; 4,57)	-	-	Wysoka
	MP	21	10 (47,6)				
<b>Zmęczenie</b>							
<i>van de Wyngaert 2001 (II A)</i>	MTX	28	7 (25)	1,07 (0,29; 3,99)	-	-	Wysoka
	MP	21	5 (23,8)				
<b>Zapalenie żyły</b>							
<i>van de Wyngaert 2001 (II A)</i>	MTX	28	4 (14,3)	3,33 (0,34; 32,27)	-	-	Wysoka
	MP	21	1 (4,8)				

<sup>^</sup>Silny związek między interwencją a punktem końcowym.

Na podstawie powyższej tabeli można podsumować, iż w odniesieniu do każdego ocenianego zdarzenia niepożądanego wyższe częstości występowania odnotowywano w grupie MTX w porównaniu do MP. Istotnie statystycznie różnice na korzyść MP uzyskano jedynie dla wystąpienia nudności i wymiotów (OR= 12 (95% CI: 2,98; 48,38)) oraz łysienia (OR = 3,69 (95% CI: 1,06; 12,87)). W ocenie pozostałych AEs nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi ramionami terapeutycznymi.

A więc szansa wystąpienia nudności i wymiotów w grupie pacjentów leczonych MTX jest 12 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie poddanej terapii MP. Obliczony parametr RR wynosi 2,57 (95% CI: 1,38; 4,80) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść MP, a także świadczy o silnym związku pomiędzy interwencją, a punktem końcowym. Oszacowany parametr NNH (2 (95% CI: 2; 4)) wskazuje na istotność kliniczną uzyskanej różnicy.

Szansa wystąpienia łysienia wśród pacjentów leczonych MTX jest 3,69 razy wyższa od tej szansy w grupie MP. Obliczony parametr ryzyka względnego nie wykazuje znamienności statystycznej (2,25 (95% CI: 0,97; 5,21)). Obliczony parametr NNH wynosi 4 (95% CI: 2; 27) i wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną wyniku.

#### 4.3.5.4. Parametry laboratoryjne i życiowe

W eksperymencie *van de Wyngaert 2001* przedstawiono również wyniki badań laboratoryjnych dotyczących średniej liczby limfocytów oraz średnich poziomów immunoglobulin typu M, G i A przed zastosowaniem kolejnej dawki (infuzji) na wyjściu oraz w 11, 23 i 36 miesiącu badania.

Wyniki poszczególnych parametrów zestawiono poniżej.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 69. Średnie wartości limfocytów i IgM na wyjściu oraz w 11, 23 i 36 miesiącu badania; MTX vs MP (*van de Wyngaert 2001*).

Badanie	Interwencja	N	Średnia na wyjściu (SD)	Średnia (SD)	MD (95% CI)	GRADE
<b>Liczba limfocytów/μL: 11 miesięcy</b>						
<i>van de Wyngaert 2001 (II A)</i>	MTX	24	1581 (545)	1200 (316)	-476,00 (-806,04; -145,96)	Średnia <sup>#</sup>
	MP	19	1581 (601)	1676 (678)		
<b>Liczba limfocytów/μL: 23 miesiące</b>						
<i>van de Wyngaert 2001 (II A)</i>	MTX	13	1493 (650)	1169 (288)	-410,00 (-672,84; -147,16)	Średnia <sup>#</sup>
	MP	18	1612 (606)	1579 (457)		
<b>Liczba limfocytów/μL: 36 miesięcy</b>						
<i>van de Wyngaert 2001 (II A)</i>	MTX	10	1520 (714)	1127 (380)	-330,00 (-618,78; -41,22)	Średnia <sup>#</sup>
	MP	14	1601 (677)	1457 (319)		
<b>Poziom IgM (mg/dL): 11 miesięcy</b>						
<i>van de Wyngaert 2001 (II A)</i>	MTX	24	203 (106)	142 (85)	-77,00 (-136,65; -17,35)	Średnia <sup>#</sup>
	MP	19	211 (104)	219 (109)		
<b>Poziom IgM (mg/dL): 23 miesiące</b>						
<i>van de Wyngaert 2001 (II A)</i>	MTX	13	187 (101)	116 (78)	-90,00 (-155,13; -24,87)	Średnia <sup>#</sup>
	MP	18	217 (105)	206 (107)		
<b>Poziom IgM (mg/dL): 36 miesięcy</b>						
<i>van de Wyngaert 2001 (II A)</i>	MTX	10	195 (110)	87 (46)	-68,00 (-110,82; -25,18)	Średnia <sup>#</sup>
	MP	14	210 (115)	155 (61)		

<sup>†</sup>Obliczono na podstawie dostępnych danych.

<sup>#</sup>Nie zachowana analiza ITT.

Na podstawie powyższej tabeli obserwuje się duży spadek liczby limfocytów w grupie leczonych mitoksantronem (utrzymujący się przez 3 lata terapii) w porównaniu z początkowym wzrostem (11 miesięcy), a następnie (23 i 36 miesięcy) nieco mniejszym spadkiem tej liczby w grupie poddanych terapii metyloprednizolonem.

Poziom IgM znacząco spadł w grupie MTX względem grupy MP przez 36 miesięcy badania (osiągając ok. 50% wartości początkowej).

Obliczone różnice średnich końcowych dla liczby limfocytów wykazały znamienności statystyczne na korzyść PL zarówno dla 11, 23, jak i 36 miesięcy obserwacji. Jednak należy zauważyć, iż we wszystkich okresach obserwacji poziomy w obu grupach mieściły się w granicach normy. W ocenie poziomu IgM obliczone różnice średnich końcowych wykazały znamienności statystyczne dla wszystkich 3 okresów

*Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
– analiza efektywności klinicznej*

obserwacji na korzyść MTX. Należy jednak mieć na uwadze różnice w wartościach wyjściowych tych parametrów dla różnej liczby analizowanych pacjentów.

Dodatkowo autorzy badania podają, iż nie odnotowano znaczących różnic pomiędzy analizowanymi ramionami terapeutycznymi w ocenie takich parametrów jak poziom IgG i IgA.

## 5. WNIOSKI

### 5.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego uwzględniono badanie z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem, porównujące mitoksantron (MTX) z placebo (PL) i przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) lub wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS).

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 opublikowaną, randomizowaną próbę kliniczną (*MIMS 2002*), z grupą równoległą (podtyp II A) spełniającą kryteria PICOS włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego. W badaniu *MIMS 2002* bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania mitoksantronu podawanego co 3 miesiące w postaci powolnych infuzji w dawce 12 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.) z PL w populacji dorosłych pacjentów z pogarszającą się nawracająco-zwalniającą lub wtórnie-postępującą postacią stwardnienia rozsianego w okresie obserwacji 2 lat (skuteczność) i 3 lat (bezpieczeństwo).

Analizowana próba kliniczna jest wieloośrodkowym, randomizowanym, poprawnie zaprojektowanym eksperymentem klinicznym (podtyp II A) przeprowadzonym w schemacie grup równoległych, który otrzymał 5 pkt. w skali Jadad (na 5 możliwych do zdobycia), co świadczy o jego bardzo wysokiej wiarygodności wewnętrznej.

Długość okresu leczenia (24 miesiące) oraz liczebność badanej populacji pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

#### **Populacja pacjentów z progresywną postacią MS (MTX vs PL)**

Łącznie analizą dotyczącą pacjentów z progresywną postacią MS (*MIMS 2002*) objęto 126 pacjentów ze 128 pts zrandomizowanych do grup: 63 pts - terapia mitoksantronem (12 mg/m<sup>2</sup>), oraz 65 pts do grupy placebo. W analizie nie uwzględniono 2 pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia (po jednym w każdej z grup). A więc w ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa podstawowym zbiorem danych była populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji do grup, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (nie zachowano reguły ITT). W ocenie parametrów zmian w obrazie MRI autorzy badania wyróżnili subpopulację pacjentów poddanych badaniu MRI: 36 z grupy PL oraz 34 pacjentów z grupy MTX. Warto dodać, iż populacja uwzględniona w badaniu obejmowała ok. 46% pacjentów z pogarszającym się RRMS oraz ok. 54% pacjentów z SPMS.

W zakresie **pierwszorzędownego punktu końcowego**: ocena 5 parametrów klinicznych (punkty w skali EDSS, wskaźnik sprawności chodu - AI, liczba rzutów leczonych kortykosteroidami, czas do wystąpienia pierwszego leczonego rzutu oraz stan neurologiczny oceniany w standaryzowanym badaniu neurologicznym (SNS)) po upływie 24 miesięcy leczenia całkowita różnica (Mann-Whitney difference) wyniosła 0,30 (95% CI: 0,17; 0,44) i wykazała istotność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji (MTX) w porównaniu do PL ( $p < 0,0001$ ). Powyższy punkt końcowy był testowany przez autorów badania w jednej hipotezie stochastycznych porządków alternatyw (test Wei-Lachin).

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
– analiza efektywności klinicznej

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że 2-letnie leczenie mitoksantronem w populacji dorosłych pacjentów z progresywną postacią MS jest terapią o lepszej skuteczności w porównaniu do placebo w zakresie oceny **progresji niepełnosprawności**, definiowanej jako wzrost liczby punktów w skali EDSS o co najmniej 1 względem wartości wyjściowej, dla której obliczony OR wynosi 0,27 (95% CI: 0,09; 0,80). Również szansa wystąpienia potwierdzonej po 3 miesiącach progresji niepełnosprawności w grupie analizowanej interwencji stanowi 32% tej szansy w grupie PL (OR = 0,32 (95% CI: 0,11; 0,97)). Ryzyko względne wystąpienia progresji niepełnosprawności niepotwierdzonej oraz potwierdzonej po 3 miesiącach w grupie MTX stanowi odpowiednio 33% i 38% tego ryzyka w grupie PL, a oszacowane parametry NNT wskazują na odpowiednio istotność kliniczną oraz umiarkowaną istotność kliniczną otrzymanych różnic. Obliczone różnice średnich zmian **liczby punktów w skali EDSS** oraz **wskaźnika sprawności chodu**, oba parametry względem wartości wyjściowych, wyniosły odpowiednio -0,39 (95% CI: -0,70; -0,02) oraz -0,47 (95% CI: -0,91; -0,03) i wykazały znamienność statystyczną na korzyść grupy leczonej MTX.

Analiza statystyczna wykazała także lepszy profil skuteczności mitoksantronu względem placebo dla wszystkich punktów końcowych dotyczących aktywności rzutowej: **rocznego wskaźnika rzutów** (p od <0,0001 dla 1 roku do 0,001 dla ARR ogółem; istotność kliniczna), **czasu do wystąpienia pierwszego lezonego rzutu** (p=0,0004; istotność kliniczna), **niewystąpienia rzutu** (OR = 2,33 (95% CI: 1,13; 4,80); umiarkowana istotność kliniczna), **liczby rzutów leczonych kortykosteroidami** (p = 0,0002).

Mitoksantron okazał się również skuteczniejszy od placebo w ocenie: wystąpienia **nowych zmian w obrazie MRI** w 2-letnim okresie obserwacji (p = 0,027), **liczby aktywnych zmian w obrazie MRI** (MD = -1,63 (95% CI: -2,91; -0,35) oraz jakości życia wg. kwestionariusza Stanford (p = 0,024).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w ocenie **progresji niepełnosprawności związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego** (EDSS  $\geq 7$ ), **stanu neurologicznego w standaryzowanym badaniu neurologicznym** oraz odsetka pacjentów, u których wystąpiły **zmiany wzmocnione gadolinem w obrazie MRI**.

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii mitoksantronem istotny wynik na niekorzyść analizowanej interwencji względem placebo uzyskano w ocenie wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych, jak: leukopenia\*\*, nudności\*, łysienie, infekcje dróg moczowych\*, zaburzenia menstruacyjne\* oraz wzrost poziomu gamma-glutamylotranspeptydazy\*, świadczące o wystąpieniu silnego (\*) lub bardzo silnego (\*\*) związku między interwencją a punktem końcowym.

Oceniana interwencja (MTX) wykazuje porównywalny profil bezpieczeństwa względem PL w zakresie takich punktów końcowych, jak: przerwania badania/leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności), pozostałe zdarzenia niepożądane (katar, bóle głowy, bóle pleców, zapalenie jamy ustnej, infekcje wirusowe, granulocytopenia, anemia, niemiarowości bicia serca, zaparcia, biegunka, zapalenie zatok, zapalenie gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, nieprawidłowości w moczu, brak menstruacji) oraz nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych i życiowych (poziom limfocytów, poziom aminotransferazy asparaginianowej, nieprawidłowy elektrokardiograf).

Ponadto w badaniu nie zaobserwowano żadnego przypadku wystąpienia zgonu, ani ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leku.

W świetle przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że leczenie mitoksantronem w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z progresywną postacią RRMS i SPMS jest terapią o lepszej skuteczności



Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

względem placebo. Otrzymane wyniki wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa potwierdzający, iż leczenie mitoksantronem mimo występujących AEs jest terapią bezpieczną i ogólnie dobrze tolerowaną.

## 5.2. Wnioski z dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Podczas wyszukiwania systematycznego oprócz 1 badania włączonego do przeglądu odnaleziono jeszcze 3 inne badania randomizowane (*Edan 1997*, *Millefiorini 1997* oraz *van de Wyngaert 2001*, odpowiednio II, III i III fazy) porównujące mitoksantron (+BSC) z PL/BSC w populacji pacjentów z RRMS i SPMS, które z uwagi na dawkę niezgodną z zalecaną w ChPL wyłączono z analizy głównej. Jednak należy tu podkreślić, iż jedno z badań (*Edan 1997*) dotyczyło bardzo aktywnej postaci choroby i było zaplanowane na odpowiednio krótszy okres leczenia (6 miesięcy, by nie przekroczyć dawki kumulacyjnej MTX, co jest zgodne z ChPL), a badanie *Millefiorini 1997* dotyczyło populacji z RRMS, które również zaplanowano na krótszy okres leczenia (12 miesięcy). W próbie *van de Wyngaert 2001* zastosowano dawkę inicjującą w okresie pierwszych 3 miesięcy (12 mg/m<sup>2</sup> podawane co miesiąc). Uwzględniając powyższe postanowiono przedstawić dodatkowo wyniki tych trzech odnalezionych badań, gdyż stanowią one poprawnie zaprojektowane próby kliniczne (podtyp II A wg wytycznych HTA), które z uwagi na włączone populacje (zwłaszcza RRMS) stanowią wartościowe dane dla niniejszego przeglądu, a ponadto były one włączone do uwzględnionych w niniejszym raporcie przeglądów systematycznych.

W wieloośrodkowym, otwartym (brak zaślepienia) badaniu *Edan 1997* efektywność kliniczną stosowania MTX podawanego co miesiąc w dawce 20 mg (ok. 12 mg/m<sup>2</sup> u dorosłej osoby średniego wzrostu) dożylnie łącznie z metyloprednizolonem w dawce 1 g (MTX + MP) bezpośrednio porównywano z metyloprednizolonem w tej samej dawce (MP) w populacji dorosłych pacjentów z bardzo aktywną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS i SPMS).

Wieloośrodkowe badanie III fazy *Millefiorini 1997* jest próbą kliniczną, z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem, bezpośrednio porównującą efektywność kliniczną stosowania MTX podawanego dożylnie co miesiąc w dawce 8 mg/m<sup>2</sup> pc. przez okres 12 miesięcy z PL podawanym podobnie, w populacji dorosłych pacjentów z RRMS.

W randomizowanych, wieloośrodkowym badaniu *van de Wyngaert 2001* bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania MTX podawanego dożylnie co trzy miesiące w dawce 12 mg/m<sup>2</sup> pc. z metyloprednizolonem (MP; BSC) podawanym również dożylnie co 3 miesiące w dawce 1g/100 ml roztworu soli w populacji dorosłych pacjentów z rzutową postacią SPMS w okresie obserwacji 3 lat.

Omawiane badania cechuje odpowiednio średnia, wysoka i bardzo wysoka wiarygodność (*Edan 1997* otrzymało 3/5 pkt w skali Jadad, z uwagi na brak zaślepienia, *Millefiorini 1997* uzyskało 4/5 punktów w skali Jadad, z uwagi na brak informacji o utracie pacjentów z badania, a *van de Wyngaert 2001* uzyskało 5/5 punktów w skali Jadad).

### **Populacja pacjentów z bardzo aktywną postacią MS (MTX + MP vs MP)**

Do badania *Edan 1997* zrandomizowano jedynie tych pacjentów, u których odnotowano co najmniej 1 aktywną zmianę w obrazie MRI w okresie wyjściowym: 42 pacjentów (21 pts do grupy MTX + MP oraz

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
– analiza efektywności klinicznej

21 pts do grupy MP). Z analizy skuteczności klinicznej wykluczono 5 pacjentów (w grupie MP), których utracono z badania (nie zachowano reguły ITT), natomiast w analizie bezpieczeństwa reguła ITT została zachowana.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że leczenie MTX + MP w populacji dorosłych pacjentów z bardzo aktywną postacią MS jest terapią o lepszej skuteczności w porównaniu do metyloprednizolonu w zakresie oceny **pierwszorzędownego punktu końcowego** (odsetka pacjentów z liczbą punktów EDSS  $\geq 5$ ) w okresie obserwacji zarówno 11 miesięcy (OR = 0,19 (95% CI: 0,05; 0,75)), jak i 36 miesięcy (na pograniczu istotności statystycznej: OR = 0,17 (95% CI: 0,03; 1,02)). Ryzyko wystąpienia omawianego punktu końcowego w 11-miesięcznym i 36-miesięcznym okresie obserwacji stanowi odpowiednio 53% i 42% analogicznego ryzyka w grupie MP. Oszacowane parametry NNT wskazują na istotność kliniczną otrzymanych wyników.

Analiza statystyczna wykazała także lepszy profil skuteczności mitoksantronu + MP względem MP w ocenie: **poprawy w skali EDSS o co najmniej 1 punkt** (OR = 8,00 (95% CI: 1,79; 35,75)), średniej zmiany liczby punktów w skali EDSS (MD = -1,00 (95% CI: -1,72; -0,28)), a także wszystkich ocenianych punktów końcowych dotyczących aktywności rzutowej (**ARR** ( $p < 0,01$ ), **niewystąpienie rzutu** (OR = 4 (95% CI: 1,112; 14,43)), oraz **zmian w obrazie MRI** (odsetka pacjentów z brakiem nowych zmian wzmacnianych Gd (OR = 20,9 (95% CI: 3,45; 126,46), liczby nowych zmian wzmacnianych Gd/m-c/pt (MD = -2,8 (95% CI: -4,38; -1,22)) oraz liczby nowych zmian w obrazie T2-zależnym (MD = -4,4 (95% CI: -8,39; -0,41))) w 6-miesięcznym okresie obserwacji.

W ramach oceny bezpieczeństwa analizowanej terapii MTX + MP istotny wynik na niekorzyść analizowanej interwencji względem MP uzyskano w ocenie wystąpienia co najmniej 1 AE (OR = 15 (95% CI: 3,20; 70,39)) oraz w ocenie wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych, jak brak menstruacji oraz łysienie.

Mitoksantron + MP wykazuje porównywalny profil bezpieczeństwa względem grupy leczonej objawowo metyloprednizolonem w zakresie takich punktów końcowych, jak: przerwanie badania/leczenia oraz pozostałe zdarzenia niepożądane (inne dolegliwości skórne, nudności i wymioty, inne dolegliwości układu trawiennego, astenia, infekcje górnych dróg oddechowych, infekcje dróg moczowych, częstoskurcz, zapalenie wątroby, bóle głowy, inne dolegliwości neurologiczne, leukopenia, krwotok miesiączkowy, anemia i inne AEs).

Dodatkowo nie odnotowano w badaniu żadnego przypadku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w żadnej z ocenianych grup w analizowanym okresie obserwacji równym 6 miesięcy.

Przeprowadzona analiza świadczy o tym, iż leczenie mitoksantronem w skojarzeniu z metyloprednizolonem w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z bardzo aktywną postacią MS jest terapią o lepszej skuteczności względem terapii metyloprednizolonem. Otrzymane wyniki wskazują na to, że leczenie mitoksantronem mimo występujących AEs jest terapią bezpieczną i ogólnie dobrze tolerowaną.

#### **Populacja pacjentów z RRMS (MTX vs PL)**

51 pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania *Milefiorini 1997* losowo przydzielono do dwóch ramion terapeutycznych: 27 pacjentów do grupy MTX oraz 24 pacjentów do grupy PL. W ocenie progresji niepełnosprawności oraz aktywności rzutowej analiza ITT została zachowana, jednak w ocenie

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
– analiza efektywności klinicznej

parametrów MRI nie zachowano reguły ITT. Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla wszystkich pacjentów (bez odniesienia do podziału na grupy), jednakże opis autorów badania wskazuje, że zdarzenia niepożądane były obserwowane jedynie w grupie traktowanej MTX.

W ramach przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej wykazano, iż mitoksantron jest lekiem o lepszej skuteczności w porównaniu do PL w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego – **progresji niepełnosprawności**, definiowanej jako wzrost o co najmniej 1 punkt w skali EDSS, w 2 roku badania (OR = 0,05 (95% CI: 0; 0,98)) i dla 2 lat ogółem (OR = 0,13 (95% CI: 0,03; 0,7)). Ryzyko wystąpienia progresji niepełnosprawności w grupie MTX analizowane dla 2 roku i dla okresu dwóch lat stanowi odpowiednio 7% i 20% tego ryzyka w grupie PL. Oszacowane parametry NNT świadczą o istotności klinicznej wyników i wskazują, iż lecząc 4 pacjentów mitoksantronem zamiast PL należy się spodziewać jednego dodatkowego wystąpienia pogorszenia niepełnosprawności. Mitoksantron okazał się też skuteczniejszy od komparatora w ocenie wszystkich punktów końcowych dotyczących aktywności rzutowej (**ARR i niewystąpienie rzutu**) dla rocznego (I i II rok osobno) i 2-letniego okresu obserwacji. Różnice średnich końcowych ARR dla MTX vs PL analizowane w 1, 2 roku i w obu latach leczenia, wyniosły odpowiednio: -1,02 (95% CI: -1,69; -0,35), -0,73 (95% CI: -1,31; -0,15) oraz -1,73 (95% CI: -2,83; -0,63) i były znamienne statystycznie i klinicznie. Szansa wystąpienia braku rzutów u pacjentów w grupie MTX dla 1, 2 roku i 2 lat łącznie jest odpowiednio 7 razy, prawie 5 razy oraz 6,5 raza wyższa od analogicznej szansy w grupie PL. Korzyści względne dla pierwszego, drugiego roku badania oraz całego okresu badania wynoszą odpowiednio: 2,81 (95% CI: 1,35; 5,87), 1,87 (95% CI: 1,12; 3,12) oraz 3,02 (95% CI: 1,32; 6,94) i są znamienne statystycznie i klinicznie (na podstawie oszacowanych parametrów NNT = 3 (95% CI: 2; 10)) na korzyść MTX. Porównywalny profil skuteczności dla MTX vs PL otrzymano jedynie w ocenie **zmian w obrazie MRI** (liczby nowych zmian oraz liczby powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych).

Na podstawie przedstawionej analizy bezpieczeństwa MTX jest dobrze tolerowany. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym okazały się nudności o słabym stopniu nasilenia, które były leczone w prosty sposób poprzez zastosowanie środków przeciwwymiotnych. Dodatkowo, u 5 kobiet zaobserwowano wtórny brak miesiączki, mijający po zakończeniu terapii MTX. Autorzy publikacji podsumowując analizę bezpieczeństwa, informują, że podczas badania nie zaobserwowano u pacjentów żadnych zmian hematologicznych a także zmian w wynikach badania echokardiograficznego. Nie odnotowano arytmii. Ponadto nie zaobserwowano żadnych zmian w funkcji skurczowej lewej komory serca.

Przeprowadzona analiza świadczy o tym, iż leczenie mitoksantronem w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z RRMS jest terapią o lepszej skuteczności i dobrym profilu bezpieczeństwa względem placebo.

#### **Populacja pacjentów z rzutową postacią SPMS (MTX vs MP)**

łącznie analizą dotyczącą pacjentów z rzutową postacią SPMS (*van de Wyngaert 2001*) objęto 49 pacjentów, których losowo przypisano do dwóch grup: 28 pts - terapia mitoksantronem (MTX), oraz 21 pts do grupy metyloprednizolonu - BSC (MP). W analizie skuteczności klinicznej MTX nie zachowano reguły ITT (nie uwzględniono w analizie pacjentów utraconych z badania w kolejnych latach), natomiast w analizie bezpieczeństwa reguła ITT została zachowana.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
– analiza efektywności klinicznej

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że leczenie mitoksantronem w populacji dorosłych pacjentów z rzutową SPMS jest terapią o lepszej skuteczności w porównaniu do metyloprednizolonu w zakresie oceny **pierwszorzędowego punktu końcowego** (odsetka pacjentów z liczbą punktów EDSS  $\geq 5$ ) w okresie obserwacji zarówno 11 miesięcy (OR = 0,19 (95% CI: 0,05; 0,75)), jak i 36 miesięcy (na pograniczu istotności statystycznej: OR = 0,17 (95% CI: 0,03; 1,02)). Ryzyko wystąpienia omawianego punktu końcowego w 11-miesięcznym i 36-miesięcznym okresie obserwacji stanowi odpowiednio 53% i 42% analogicznego ryzyka w grupie MP. Oszacowane parametry NNT wskazują na istotność kliniczną otrzymanych wyników.

Analiza statystyczna wykazała także lepszy profil skuteczności mitoksantronu względem MP w ocenie: **rocznego wskaźnika rzutów** ( $p = 0,016$  dla II roku oraz  $p = 0,029$  dla III roku), oraz **aktywnych zmian w obrazie MRI** ( $p$  od 0,002 dla I i II roku oraz  $p = 0,03$  dla III roku).

W ramach oceny bezpieczeństwa analizowanej terapii MTX istotny wynik na niekorzyść analizowanej interwencji względem MP uzyskano w ocenie przerwania badania/leczenia ogółem (OR = 3,60 (95% CI: 1,09; 11,86)) oraz w ocenie wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych, jak: nudności i wymioty (silny związek między interwencją a punktem końcowym) oraz łysienie.

Mitoksantron wykazuje porównywalny profil bezpieczeństwa względem grupy leczonej objawowo metyloprednizolonem w zakresie takich punktów końcowych, jak: przerwania badania/leczenia (z powodu AEs, z powodu braku skuteczności) oraz pozostałe zdarzenia niepożądane (infekcje, zmęczenie i zapalenie żyły).

W świetle przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że leczenie mitoksantronem w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z rzutową postacią SPMS jest terapią o lepszej skuteczności względem terapii metyloprednizolonem. Otrzymane wyniki wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa potwierdzający, iż leczenie mitoksantronem mimo występujących AEs jest terapią bezpieczną i ogólnie dobrze tolerowaną.

## 6. OGRANICZENIA

### 6.1. Ograniczenia wyników

Zidentyfikowana próba kliniczna *MIMS 2002* dotyczy populacji dorosłych pacjentów z progresywną postacią stwardnienia rozsianego (pogarszająca się RRMS lub SPMS). Populacja docelowa jest więc zgodna z populacją występującą w ocenianym eksperymencie. Uwzględnione w dodatkowej analizie skuteczności i bezpieczeństwa próby kliniczne (*Edan 1997*, *Millefiorini 1997* i *van de Wyngaert 2001*) wyłączone z analizy głównej z uwagi na dawkowanie MTX większe od zalecanego w ChPL (ale nie przekraczające dawki kumulacyjnej określonej w ChPL) dotyczyły populacji pacjentów z bardzo aktywną postacią RRMS (*Edan 1997*), RRMS (*Millefiorini 1997*) oraz SPMS z rzutami (*van de Wyngaert 2001*), które zawierały się w populacji docelowej przeglądu. Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (substancja czynna mitoksantron), dla którego zostanie przygotowany raport HTA, lek ten miałby być finansowany w ramach wykazu refundowanych leków (obwieszczenie MZ): C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

W związku z procesem rozpatrywania wniosków o objęcie refundacją, populacja docelowa dla której uwzględniono wyniki w analizowanym badaniu jest zgodna z populacją określoną w oparciu o jedno z zarejestrowanych wskazań do stosowania leku Mitoxantron-Ebewe® (tj. leczenie wtórnie postępującej (SPMS) lub nawracająco-ustępującej (RRMS) postaci stwardnienia rozsianego).

W badaniu *MIMS 2002* średnia skumulowana dawka leku po 24 miesiącach leczenia dla grupy MTX 12 mg/m<sup>2</sup> wynosiła 82,6 mg/m<sup>2</sup> (SD = 23,1), a więc nie przekroczyła określonej w ChPL maksymalnej dawki skumulowanej (140 mg/m<sup>2</sup> pc.).

We włączonym do analizy głównej badaniu wyniki podano dla okresu obserwacji wynoszącego do 2 i 3 lat. W badaniu zezwalano na zastosowanie leczenia towarzyszącego: przed infuzją MTX oraz po infuzji podawano doustnie lek przeciwwymiotny ondansetron (8 mg). W razie wystąpienia rzutów choroby, pacjentów leczono kortykosteroidami dożylnymi lub doustnymi (metyloprednizolon w dawce 500 mg/dziennie podawanym dożylnie).

Zastosowanie leków dodatkowych może prowadzić do przeszacowania/niedoszacowania wyników eksperymentu. Z uwagi na fakt, iż dodatkowe leczenie przeciwwymiotne lub PL jest przyjmowane w obu porównywanych grupach terapeutycznych nie ma to wpływu na wiarygodność wyników. Również objawowe leczenie steroidami było zachowane w tajemnicy przed lekarzem oceniającym, a więc ww. ograniczenie nie ma znaczącego wpływu na wiarygodność otrzymanych wyników oraz nie powoduje prze- lub niedoszacowania uzyskanych efektów terapeutycznych w obrębie porównywanych interwencji.

Analizując przedstawione w niniejszej analizie wyniki włączonego badania (*MIMS 2002*) należy mieć na uwadze, że reguła ITT nie była zachowana w badaniu *MIMS 2002*, gdzie w ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa podstawowym zbiorem danych była populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji do grup, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. W ocenie parametrów zmian w obrazie MRI autorzy tego badania wyróżnili subpopulację pacjentów poddanych

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
– analiza efektywności klinicznej

badaniu MRI; W przypadku oceny bezpieczeństwa, analiza ITT nie jest właściwym, pierwszorzędowym podejściem we wnioskowaniu statystycznym, a jest nim populacja obejmująca pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, z podziałem na grupy odpowiednio do leku, jaki pacjent rzeczywiście otrzymał (co ma miejsce w niniejszej analizie; *Cochrane Handbook*).

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej dla mitoksantronu (Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS lub SPMS jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego. Populacja docelowa określona we wniosku refundacyjnym jest zgodna z populacją pacjentów włączonych do analizy. Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania MTX był zgodny z założeniami analizy. Porównanie efektywności klinicznej ocenianej interwencji dokonano w oparciu o wybrany i umotywowany w analizie problemu decyzyjnego komparator (naturalny przebieg choroby: BSC/PL). Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji.

## 7. DYSKUSJA

### 7.1. Wyszukiwanie

W procesie systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby odnaleziono jedną (*MIMS 2002*) randomizowaną, opublikowaną próbę kliniczną z grupami równoległymi (podtyp II A) spełniającą kryteria PICOS włączenia do przeglądu, w której porównano efektywność kliniczną mitoksantronu (MTX) z placebo u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną lub wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego.

### 7.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [8, 9], oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [7].

Zgodnie z wytycznymi HTA rozważono jako potencjalne komparatory leki stosowane w aktualnej praktyce klinicznej w analizowanym wskazaniu, wśród których – zgodnie z wymogami ustawowymi [8] i minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy HTA zgodnie z właściwym rozporządzeniem Ministra Zdrowia [9] – w pierwszym rzędzie poszukiwano leków stosowanych i finansowanych w Polsce ze środków publicznych.

W przypadku SPMS, aktualnie brak jest refundowanych leków w przedmiotowym wskazaniu, które mogłyby stanowić adekwatny komparator dla mitoksantronu.

Jeśli chodzi o RRMS, na podstawie danych literaturowych, wytycznych, opinii oraz treści programów lekowych, autorzy niniejszego APD doszli do wniosku, że żaden z leków stosowanych jako I i II linia leczenia MS nie jest odpowiednim komparatorem dla mitoksantronu. Jako potencjalne komparatory poniżej rozważono leki o immunosupresyjnym mechanizmie działania tj. azatioprynę i metotreksat, a także placebo/BSC. Azatiopryna i metotreksat, pomimo faktu, że są dostępne w Polsce, nie posiadają wskazania do stosowania w stwardnieniu rozsianym. Należy jednak wspomnieć że oba leki są refundowane we wskazaniach innych niż zarejestrowane (choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL).

Mając na uwadze standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, jak również dane literaturowe, formę podania leku, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, refundację leków ze środków publicznych w Polsce oraz specyfikę problemu zdrowotnego, ostatecznie do analiz HTA dla ocenianej interwencji jako komparator wybrano naturalny przebieg choroby (BSC/PL). Wybór ten jest uzasadniony również ze względu na dostępność randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących interwencję i wybrany komparator.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Tabela 70. Podsumowanie wyboru komparatora (technologii opcjonalnej) wraz z uzasadnieniem.

Wskazanie	Uzasadnienie
naturalny przebieg choroby (placebo/ <i>best supportive care</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>tania opcja (<i>best supportive care</i>)</li> <li>opcja stosowana w analizowanym wskazaniu w praktyce klinicznej</li> <li>identyczna droga podania (iniekcje podskórne)</li> <li>brak adekwatnego aktywnego leczenia alternatywnego</li> <li>możliwość przeprowadzenia wiarygodnego, bezpośredniego porównania z wnioskowaną interwencją, na podstawie opublikowanych, randomizowanych badań klinicznych</li> </ul>

Powyższy wybór spełnia zalecenia wytycznych HTA (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, naturalny przebieg choroby) [7]. Kryteria formalno-prawne [8, 9] są również spełnione.

### 7.3. Subpopulacje

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną lub wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (RRMS lub SPMS). Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym przedmiotowego produktu leczniczego [10].

Biorąc pod uwagę specyfikę badań klinicznych, które uwzględniają również węższą od wnioskowanej populację pacjentów z np. subpopulacja pacjentów, u których wykonano obrazowanie MRI, autorzy raportu uznali za zasadne przeprowadzenie analizy statystycznej oraz przedstawienie wyników dla tych subpopulacji pacjentów, gdyż stanowią one wartościowe dane dotyczące skuteczności analizowanej interwencji.

### 7.4. Wiarygodność zewnętrzna

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego [11] analizowaną populację docelową stanowią dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną lub wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (RRMS lub SPMS).

W przeglądzie uwzględniono próby kliniczne dotyczące dorosłych chorych z RRMS lub SPMS. A zatem wybrana populacja jest zgodna z populacją analizowaną w niniejszym przeglądzie w ramach oceny efektywności klinicznej mitoksantronu. Wnioskowane wskazanie dla którego opracowano analizy HTA przedmiotowego produktu leczniczego (Mitoxantron-Ebewe®) jest więc zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym [10].

W badaniu *MIMS 2002* 194 pacjentów spełniających kryteria włączenia losowo przydzielono do trzech ramion terapeutycznych: 65 pacjentów w grupie PL, 63 w grupie MTX 12 mg/m<sup>2</sup> oraz 66 w grupie MTX 5 mg/m<sup>2</sup> <sup>1</sup>.

Kryteria włączenia do badania *MIMS 2002* były bardzo precyzyjnie określone. Do eksperymentu włączano pacjentów obu płci w wieku od 18 do 55 lat ze stwierdzoną pogarszającą się postacią RRMS lub postacią SPMS ze stopniem inwalidztwa w skali EDSS od 3 do 6 punktów oraz ze stwierdzonym wzrostem o co najmniej 1 punkt w skali EDSS w okresie 18 miesięcy przed włączeniem.

<sup>1</sup> Grupa terapeutyczna z nieadekwatną dawką, nie będąca przedmiotem niniejszej analizy



Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
– analiza efektywności klinicznej

Na podstawie charakterystyki osób włączonych do badania *MIMS 2002* można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach: PL oraz MTX były do siebie zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych. Populacja uwzględniona w badaniu obejmowała pacjentów z pogarszającym się RRMS (ok. 46%) oraz pacjentów z SPMS (ok. 54%). Populacja docelowa objęta wnioskiem refundacyjnym jest zgodna z populacją określoną w badaniu *MIMS 2002*. W obydwu grupach blisko 50% pacjentów było płci żeńskiej, a średnia wieku wynosiła ok. 40 lat. Wszyscy włączeni do próby klinicznej pacjenci chorowali od ok. 10 lat na stwardnienie rozsiane. W grupie aktywnej interwencji wyjściowo pacjenci mieli 4,5 punktów w skali EDSS, a w grupie PL 4,7 punktów. Pogorszenie niepełnosprawności w skali EDSS w okresie 18 miesięcy przed włączeniem do badania wyniosło 1,5 punktów w grupie MTX oraz 1,6 punktów w grupie komparatora. W obu ramionach liczba rzutów w ciągu ostatniego roku przed włączeniem do eksperymentu wynosiła 1,3.

Oceniane interwencje stosowano w badaniu *MIMS 2002* przez okres do 2 lat z MTX (poprzedzonym podaniem leku przeciwwymiotnego) w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL, tj. 12 mg/m<sup>2</sup> dożylnie co 3 miesiące, z wyjątkiem osób, u których sytuacja wymagała rozpoczęcia leczenia od dawki mniejszej ze względu na wystąpienie powikłań hematologicznych lub zakażeń związanych z leukopenią. Okres obserwacji wynosił 24 miesiące (w ocenie skuteczności) i 36 miesięcy w ocenie bezpieczeństwa.

Okres obserwacji w analizowanym badaniu klinicznym uznano za wystarczający do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanych leków, jak również zgodny z zaleceniami EMA [12].

Okres leczenia pacjentów wynoszący 2 lata oraz liczebność populacji z progresywną postacią stwardnienia rozsianego we włączonym badaniu *MIMS 2002* (po ponad 60 pacjentów na grupę), pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

Oceniana interwencja, mitoksantron (produkt Mitoxantron-Ebewe®) występuje w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (2 mg/ml) stosowany co 3 miesiące i jest syntetycznym antybiotykiem z grupy antracenodionów (pochodną antrachinonu), wykazującym właściwości cytostatyczne i immunosupresyjne. Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) mitoksantron należy do grupy farmakoterapeutycznej: antracykliny i substancje pokrewne, kod ATC: L01DB07. Mitoksantron wiąże się z jądrowym DNA, zaburzając procesy transkrypcji i translacji. Zaburza czynność RNA i jest silnym inhibitorem topoizomeryzy II, enzymu odpowiedzialnego za rozplatanie i naprawę uszkodzonych nici DNA. Mitoksantron działa cytotoksycznie zarówno na proliferujące, jak i nieproliferujące komórki ludzkie w hodowlach, co wskazuje, że nie działa specyficznie na cykl komórkowy. *In vitro* hamuje proliferację limfocytów T i B, makrofagów, upośledza prezentację antygenów, wydzielanie interferonu gamma, TNF $\alpha$  i IL-2 [10].

Zastosowana dawka oraz długość stosowania ocenianej interwencji, była zgodna z charakterystyką produktu leczniczego.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania. Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być klinicznie istotne efekty zdrowotne.

Za główne punkty końcowe analizy uznano: ocenę progresji niepełnosprawności (czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności mierzonej w skali EDSS, potwierdzona progresja niepełnosprawności, progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego, punkty w skali EDSS,

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
– analiza efektywności klinicznej

wskaźnik sprawności chodu, stan neurologicznych w standaryzowanym badaniu neurologicznym), ocenę aktywności rzutowej (roczny wskaźnik rzutów, czas do wystąpienia pierwszego rzutu, nie wystąpienie rzutu, liczba rzutów leczonych kortykosteroidami), zmiany w obrazie MRI (nowe zmiany, aktywne zmiany w obrazie MRI), jakość życia (Stanford *health assessment*) oraz ocenę bezpieczeństwa (przerwanie leczenia/badania, zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane, parametry laboratoryjne i życiowe) [11]. Powyższe punkty końcowe zidentyfikowano na podstawie metodologicznych wytycznych EMA [12] oraz dostępności danych w zakresie punktów końcowych analizowanych w zidentyfikowanych badaniach klinicznych dotyczących analizowanych jednostek chorobowych, w których stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii [11].

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej dla mitoksantronu (Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS lub SPMS jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego. Populacja docelowa określona we wniosku refundacyjnym jest zgodna z populacją pacjentów włączonych do analizy.

Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania MTX był zgodny z założeniami analizy. Porównanie efektywności klinicznej ocenianej interwencji dokonano w oparciu o wybrany i umotywowany w analizie problemu decyzyjnego komparator (naturalny przebieg choroby: BSC/PL). Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji. Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

Dodatkowo, przeprowadzono analizy na podstawie trzech badań (*Edan 1997, Millefiorini 1997 i van de Wyngaert 2001*), w których zastosowano inny schemat dawkowania (niezgodny z zalecanym w ChPL, choć nie przekraczającym dawki kumulacyjnej MTX) z uwagi na bardzo aktywną postać RRMS w jednym z badań. Ponieważ dane te uznano za wartościowe w niniejszym przeglądzie systematycznym uwzględniono je w dodatkowej analizie skuteczności i bezpieczeństwa.

## 7.5. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (klasyfikacja wg wytycznych HTA) włączone do analizy głównej badanie kliniczne (*MIMS 2002*) zakwalifikowano jako badanie o podtypie II A, co oznacza, że stanowiło poprawnie zaprojektowaną kontrolną próbę kliniczną z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach. We włączonym badaniu przedstawiono opis zastosowanej metody randomizacji.

Publikacji włączonej do analizy przyporządkowano odpowiedni współczynnik wiarygodności wykorzystując skalę Jadad (zgodnie z zasadami EBM).

Oceniany eksperyment (*MIMS 2002*) został przeprowadzony w warunkach próby podwójnie zaślepionej (*double blind*). Badanie otrzymało maksymalną liczbę punktów w skali Jadad (5/5). Mając powyższe na uwadze należy wnioskować, iż badanie to cechuje bardzo wysoka wiarygodność wewnętrzna.

Brak informacji w badaniu odnośnie utajnienia procesu randomizacji (ang. *allocation concealment*).

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Badanie MIMS 2002 zaprojektowano w metodyce *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższości MTX nad placebo w zakresie oceny skuteczności.

W badaniu MIMS 2002 podstawowym zbiorem danych była populacja pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. Zdaniem autorów przeglądu w ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa porównywanych interwencji nie zastosowano reguły ITT we włączonym badaniu.

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

Podsumowując, siła dowodów dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych mających szczególne znaczenie dla pacjenta w oparciu o analizowane w przeglądzie badania kliniczne jest wysoka.

## 7.6. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

Zgodnie z wytycznymi HTA należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przegląd należy uznać za systematyczny, jeśli spełnia 4 spośród 5 poniższych kryteriów (Cook 1997):

- sprecyzowane pytanie kliniczne;
- pełna strategia wyszukiwania;
- predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych;
- *critical appraisal* tj. krytyczna analiza włączonych badań;
- prawidłowa jakościowa i/lub ilościowa synteza wyników włączonych do opracowania badań klinicznych.

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- Cochrane Library (bazy –*Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessment*);
- NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*);
- CRD (ang. *Center for Reviews and Dissemination*);
- AHRQ (ang. *Agency for Healthcare Research and Quality*),

jak również przeszukano bazy PubMed i EMBASE pod kątem identyfikacji tego rodzaju publikacji.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dnia 10.03.2015 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania (ang. „*present*”). Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale wskazano opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych. Zamieszczono również podstawową charakterystykę odnalezionych prac i podsumowanie wyników dotyczących predefiniowanych porównań. Uwzględniono jedynie przeglądy systematyczne opublikowane od 2012 roku.

Wyszukiwanie wstępne doprowadziło do odnalezienia czterech przeglądów systematycznych, które zostały uwzględnione w niniejszym raporcie HTA. W przeglądach tych oceniano m.in. efektywność kliniczną mitoksantronu w leczeniu dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS) lub postacią nawracająco-ustępującą (RRMS):

- *Filippini 2013 [13]*
- *Boneschi 2013 [14];*
- *Hadjigeorgiou 2013 [15];*
- *Zintzaras 2012 [16].*

Autorzy raportu dokonali pełnej weryfikacji referencji wszystkich odnalezionych przeglądów systematycznych.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wszystkich odnalezionych w wyniku wyszukiwania przeglądów systematycznych z badaniami spełniającymi kryteria PICO przyjęte przez autorów niniejszego raportu.

Tabela 71. Zestawienie pierwotnych badań klinicznych włączonych do zidentyfikowanych przeglądów systematycznych.

Przegląd systematyczny	Pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych	
	Badania pierwotne włączone do analizy głównej	Badania dotyczące MTX włączone do analizowanego przeglądu, które zostały wyłączone z analizy głównej (wraz z powodem wykluczenia)
	<i>MIMS 2002 [1]</i>	
<b><i>Filippini 2013 [13]</i></b>	x	<i>Edan 1997 [3]</i> i <i>Millefiorini 1997 [5]</i> (dawkowanie niezgodne z ChPL)
<b><i>Boneschi 2013 [14]</i></b>	x	<i>Edan 1997 [3]</i> i <i>Millefiorini 1997 [5]</i> (dawkowanie niezgodne z ChPL)
<b><i>Hadjigeorgiou 2013 [15]</i></b>	x	-
<b><i>Zintzaras 2012 [16]</i></b>	x	-

x Publikacja zawarta w danym przeglądzie systematycznym; puste pole – brak danej publikacji w przeglądzie systematycznym.

W **analizie głównej** niniejszego raportu uwzględniono pierwotne, opublikowane badania kliniczne (RCT) dotyczące bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej mitoksantronu z naturalnym przebiegiem choroby (BSC)/PL w populacji pacjentów z RRMS i SPMS, a zatem włączono opublikowane badanie kliniczne (uwzględnione również w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych): *Hartung 2002 (MIMS 2002) [1]*. Ponadto, odnaleziono badania, w których zastosowano inne dawkowanie analizowanej interwencji niż zalecane wg. ChPL (brak całkowitej zgodności z kryteriami PICO z uwagi na dawkę): *Edan 1997 [3]*, *Millefiorini 1997 [5]* i *van de Wyngaert 2001 [6]*. Z uwagi na populację pacjentów uwzględnioną w tych badaniach (RRMS) postanowiono przedstawić wyniki tych badań w załączniku niniejszego przeglądu systematycznego.

*Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
– analiza efektywności klinicznej*

Poniżej znajduje się tabelaryczne zestawienie najważniejszych wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną mitoksantronu (Mitoxantron-Ebewe®) we wnioskowanym wskazaniu.

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Boneschi 2013</b> [14] <b>Źródło</b> <b>finansowania:</b> Teva, Merck-Serono, Sanofi-Aventis, Schering, BiogenIdec, Dompe-Biogen, Novartis Pharma, Genzyme. <b>Podtyp badania:</b> IA</p>	<p><b>Celi:</b> Ocena efektywności mitoksantronu w porównaniu z placebo w leczeniu RRMS, SPMS i PRMS <b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą. <b>Przedział czasu objęty wyszukaniem:</b> do 23 maja 2013 roku</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z klinicznie zdiagnozowanym zgodnie z kryteriami Posera, Mc Donalda lub Polmana RRMS, SPMS lub PRMS bez względu na wiek, płeć, stopień niepełnosprawności oraz czas trwania choroby; chorzy z PPMS byli wykluczeni <b>Interwencja:</b> MTX vs PL lub MTX w połączeniu ze steroidami vs placebo + steroidy <b>Punkty końcowe: I-rzędowe:</b> 1. liczba pacjentów z potwierdzoną progresją niepełnosprawności po roku i w późniejszym okresie czasu, liczoną od momentu włączenia pacjenta do badania; progresja niepełnosprawności została zdefiniowana jako utrzymujący się przez 3 lub 6 miesięcy wzrost oceny w skali EDSS <math>\geq 1</math> pkt gdy wyjściowa ocena w skali EDSS wynosiła <math>&lt; 5,5</math> pkt (0,5 pkt gdy wyjściowa ocena w skali EDSS wynosiła <math>&gt; 5,5</math> pkt) odnotowany podczas okresu choroby bez występujących rzutów; 2. Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu silnych zdarzeń niepożądanych związanych z terapią (zdarzenia niepożądane skutkujące śmiercią lub hospitalizacją); <b>II-rzędowe:</b> średnia zmiana oceny w skali EDSS w okresie jednego roku i dłuższym; liczba pacjentów, u których nie wystąpiły rzuty po 6 miesiącach lub roku leczenia oraz w dłuższym okresie; roczny wskaźnik rzutów po 6 miesiącach lub roku oraz w dłuższym okresie czasu; średnia oraz SD obliczone dla zmian MRI po 6</p>	<p>Badania kliniczne, które zostały zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego Boneschi 2013 dotyczyły porównania mitoksantronu (oceniana interwencja) z placebo oraz mitoksantronu w połączeniu ze steroidami vs placebo + steroidy w leczeniu pacjentów z RRMS, SPMS lub PRMS. Ponizej zostaną przedstawione wyniki i wnioski odnoszące się do efektywności klinicznej ocenianej interwencji względem wybranego placebo. <b>Wyniki:</b> W ramach przeglądu systematycznego Boneschi 2013 przeprowadzono ilościową agregację wyników (metaanaliza) z badań: <i>MIMS 2002, Edan 1997, Millefiorini 1997</i>.</p>
<p><b>Wynik metaanalizy MTX vs PL [OR (95% CI)]</b></p>			
<b>Punkt końcowy</b>			0,24 (0,04; 1,33)
<b>Progresja choroby po roku</b>			0,23 (0,09; 0,59)
<b>Progresja choroby po dwóch latach</b>			2,82 (1,54; 5,19)
<b>Brak rzutów w ciągu 2 lat</b>			0,24 (0; 0,57)
<b>Aktywne zmiany w obrazie MRI po 6 miesiącach/roku</b>			0,09 (0; 1,77)
<b>Aktywne zmiany w obrazie MRI po 2 latach</b>			
<p><b>Wynik metaanalizy MTX vs PL [MD (95% CI)]</b></p>			
<b>Punkt końcowy</b>			-0,35 (-0,86; 0,16)
<b>Zmiana oceny w skali EDSS w pierwszym roku</b>			-0,36 (-0,70; -0,02)
<b>Zmiana oceny w skali EDSS w drugim roku</b>			-1,02 (-1,69; -0,35)
<b>Roczny wskaźnik rzutów (6 miesięcy/1 rok)</b>			

Załącznik 4: Mitoxantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>miesiącach lub roku oraz w dłuższym okresie czasu od momentu włączenia do badania; liczba aktywnych zmian, zdefiniowanych jako zmiany T1-zależne, w obrazie MRI po 6 miesiącach lub roku oraz po 2 latach; liczba pacjentów z aktywnymi zmianami po 6 miesiącach lub roku oraz w okresie dłuższym od momentu włączenia pacjentów do badania; bezpieczeństwo w okresie follow-up; zmiany parametrów laboratoryjnych</p>	<p><b>Roczny wskaźnik rzutów (2 lata)</b> -0,85 (-1,47; -0,23)</p> <p><b>Liczba aktywnych zmian w obrazie MRI (6 miesięcy/1 rok)</b> 0,24 (0; 10; 0,57)</p> <p><b>Liczba aktywnych zmian w obrazie MRI (2 lata)</b> 0,09 (0; 1,77)</p>	
	<p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>typ badania:</b> badania RCT;</li> <li><b>przeszukiwane bazy:</b> The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); MEDLINE; EMBASE; CINAHL; LILACS; PEDro; Clinical trials registries; WHO International Clinical Trials Registry Portal</li> <li><b>słowa kluczowe:</b> „multiple sclerosis”; „mitoxantrone”; „novantrone”; „novantron”; „pralifan”</li> <li><b>kryteria wykluczenia:</b> badanie bez grupy kontrolnej lub nierandomizowane; badania, w których porównywano dwa różne leki</li> </ul> <p><b>język:</b> brak ograniczeń.</p>	<p><b>Wnioski:</b> Korzyść kliniczna MTX została uzyskana w przypadku punktu końcowego, jakim jest brak rzutów w ciągu 2 lat – szansa wystąpienia tego punktu końcowego jest prawie 3 razy wyższa w grupie leczonej MTX od tej szansy w grupie kontrolnej. Szansa na wystąpienie progresji choroby po dwóch latach w grupie osób leczonych MTX wynosi 23% tej szansy w grupie PL, a szansa na pojawienie się aktywnych zmian w obrazie MRI po 6 lub 12 miesiącach w grupie MTX wynosi 24% tej szansy w grupie PL.. Podczas przeprowadzonych analiz nie wykazano ogólnej korzyści klinicznej MTX w stosunku do placebo</p> <p>w przypadku progresji choroby po roku leczenia oraz występowania aktywnych zmian w obrazie MRI po dwóch latach leczenia.</p>	
<p><b>Hadjigeorgiou 2013 [15]</b> <b>Źródło finansowania:</b> brak <b>Podtyp badania:</b> IA</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania interferonu beta-1a i beta-1b, terflunomidu, octanu glatirameru, natalizumabu, fingolimodu oraz mitoxantronu w leczeniu postaci RRMS, SPMS z rzutami oraz PRMS lub z kombinacją wyżej wymienionych postaci MS</p> <p><b>Interwencja:</b> co najmniej jedno ramię terapeutyczne to: interferon beta-1a i beta-1b, terflunomid, octan glatirameru,</p>	<p>Uwzględnione w ramach przeglądu systematycznego <i>Hadjigeorgiou 2013</i> badania kliniczne dotyczyły zastosowania interferonów <math>\beta</math>, terflunomidu, octanu glatirameru, natalizumabu, fingolimodu lub mitoxantronu w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowanym RRMS, SPMS z rzutami oraz PRMS lub z kombinacją wyżej wymienionych postaci MS. Poniżej zostaną zaprezentowane wyniki i wnioski odnoszące się do efektywności klinicznej ocenianej interwencji: MTX, względem innych interwencji u pacjentów z RRMS, SPMS z rzutami oraz PRMS lub z kombinacją wyżej wymienionych postaci MS.</p>	

Załącznik 4: Mitoxantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																														
	<p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> do 12 listopada 2012 roku</p>	<p>natalizumab, fingolimod lub mitoxantron</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> liczba pacjentów wolnych od rzutów; liczba pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby; liczba pacjentów, u których nie doszło do pogorszenia wyników MRI; bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane).</p> <p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>typ badania:</b> badania RCT</li> <li>• <b>przeszukiwane bazy:</b> PubMed, The Cochrane Central Register of Controlled Trials</li> <li>• <b>Słowa kluczowe:</b> multiple sclerosis, randomized controlled trial, humors, english, oil odult</li> <li>• <b>kryteria wykluczenia:</b> badania nierandomizowane; badania, w których leki były podawane podczas silnego rzutu choroby; badania nie dostarczające danych możliwych do wykorzystania; badania typu cross-over nie zawierające oddzielnych danych dla poszczególnych okresów czasu; badania typu extension lub follow-up, badania zawierające dane dla subpopulacji lub dane wstępne dla badań zakończonych; badania porównujące drogi podania leku; badania z nieistotnymi punktami końcowymi; przeglądy, komentarze lub prezentacje z konferencji; badania dotyczące populacji inne niż pacjenci z rzutowym MS</li> </ul>	<p><b>Wynik metaanalizy MTX vs wybrany komparator [OR (95% CI)]</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="411 1944 478 2072">Wybrane komparatory</th> <th data-bbox="411 672 478 1059">Brak rzutów</th> <th data-bbox="411 1059 478 1944">Brak progresji choroby</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="478 1944 520 2072">MTX vs natalizumab</td> <td data-bbox="478 672 520 1059">0,67 (0,31; 1,43)</td> <td data-bbox="478 1059 520 1944">1,63 (0,52; 5,07)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="520 1944 579 2072">MTX vs interferon beta-1a (Rebif 44 mcg)</td> <td data-bbox="520 672 579 1059">0,56 (0,05; 6,10)</td> <td data-bbox="520 1059 579 1944">1,23 (0,06; 25,95)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="579 1944 638 2072">MTX vs interferon beta-1a (Rebif 22 mcg)</td> <td data-bbox="579 672 638 1059">0,69 (0; 7096)</td> <td data-bbox="579 1059 638 1944">2,26 (1,37; 3,73)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="638 1944 679 2072">MTX vs interferon beta-1a (Avonex)</td> <td data-bbox="638 672 679 1059">2,18 (0,91; 5,22)</td> <td data-bbox="638 1059 679 1944">3,83 (2,32; 6,29)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="679 1944 721 2072">MTX vs interferon beta-1b (Betaferon)</td> <td data-bbox="679 672 721 1059">0,82 (0,03; 19,49)</td> <td data-bbox="679 1059 721 1944">1,55 (0,4; 6,11)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="721 1944 762 2072">MTX vs teriflunomid (Aubagio 14 mg)</td> <td data-bbox="721 672 762 1059">1,28 (0; 2434,34)</td> <td data-bbox="721 1059 762 1944">2,2 (0,86; 5,65)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="762 1944 804 2072">MTX vs teriflunomid (Aubagio 7 mg)</td> <td data-bbox="762 672 804 1059">1,43 (0,01; 163)</td> <td data-bbox="762 1059 804 1944">2,33 (1,02; 5,33)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="804 1944 845 2072">MTX vs fingolimod</td> <td data-bbox="804 672 845 1059">1,35 (0,01; 130)</td> <td data-bbox="804 1059 845 1944">3,36 (2,25; 5,02)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="845 1944 887 2072">MTX vs octan glatirameru</td> <td data-bbox="845 672 887 1059">0,61 (0; 15929)</td> <td data-bbox="845 1059 887 1944">0,89 (0,01; 65,33)</td> </tr> </tbody> </table>	Wybrane komparatory	Brak rzutów	Brak progresji choroby	MTX vs natalizumab	0,67 (0,31; 1,43)	1,63 (0,52; 5,07)	MTX vs interferon beta-1a (Rebif 44 mcg)	0,56 (0,05; 6,10)	1,23 (0,06; 25,95)	MTX vs interferon beta-1a (Rebif 22 mcg)	0,69 (0; 7096)	2,26 (1,37; 3,73)	MTX vs interferon beta-1a (Avonex)	2,18 (0,91; 5,22)	3,83 (2,32; 6,29)	MTX vs interferon beta-1b (Betaferon)	0,82 (0,03; 19,49)	1,55 (0,4; 6,11)	MTX vs teriflunomid (Aubagio 14 mg)	1,28 (0; 2434,34)	2,2 (0,86; 5,65)	MTX vs teriflunomid (Aubagio 7 mg)	1,43 (0,01; 163)	2,33 (1,02; 5,33)	MTX vs fingolimod	1,35 (0,01; 130)	3,36 (2,25; 5,02)	MTX vs octan glatirameru	0,61 (0; 15929)	0,89 (0,01; 65,33)
Wybrane komparatory	Brak rzutów	Brak progresji choroby																															
MTX vs natalizumab	0,67 (0,31; 1,43)	1,63 (0,52; 5,07)																															
MTX vs interferon beta-1a (Rebif 44 mcg)	0,56 (0,05; 6,10)	1,23 (0,06; 25,95)																															
MTX vs interferon beta-1a (Rebif 22 mcg)	0,69 (0; 7096)	2,26 (1,37; 3,73)																															
MTX vs interferon beta-1a (Avonex)	2,18 (0,91; 5,22)	3,83 (2,32; 6,29)																															
MTX vs interferon beta-1b (Betaferon)	0,82 (0,03; 19,49)	1,55 (0,4; 6,11)																															
MTX vs teriflunomid (Aubagio 14 mg)	1,28 (0; 2434,34)	2,2 (0,86; 5,65)																															
MTX vs teriflunomid (Aubagio 7 mg)	1,43 (0,01; 163)	2,33 (1,02; 5,33)																															
MTX vs fingolimod	1,35 (0,01; 130)	3,36 (2,25; 5,02)																															
MTX vs octan glatirameru	0,61 (0; 15929)	0,89 (0,01; 65,33)																															
			<p><b>Wnioski:</b> Podczas przeprowadzonych analiz w przypadku punktu końcowego jakim jest brak rzutów nie wykazano korzyści klinicznej MTX w stosunku do natalizumabu, interferonu beta-1a (we wszystkich trzech przypadkach), interferonu beta-1b, teriflunomidu (w obu dawkach), fingolimodu oraz octanu glatirameru. Z kolei w przypadku drugiego rozważanego punktu końcowego: braku progresji choroby, wykazano korzyść kliniczną MTX w stosunku do interferonu beta-1a (w dwóch przypadkach: Rebif 22 mcg oraz Avonex), a także w stosunku do teriflunomidu i fingolimodu. Szansa niewystąpienia progresji choroby była odpowiednio 2,26; 3,83; 2,33 oraz 3,36 raza wyższa w grupie stosującej MTX niż w grupach stosujących odpowiednio inne terapie.</p>																														



Załącznik 4: Mitoxantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Filippini 2013</b> [13]</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> The Italian Health Ministry - Direction of the Scientific Research and Technology, Italy; the European Research Council</p> <p><b>Podtyp badania:</b> IA</p>	<p>Cel: Oszacowanie względnej skuteczności i akceptacji interferonu beta-1b (Betaseron), interferonu beta-1a (Rebif i Avonex), octanu glatirameru, natalizumabu, mitoxantronu, metotretksatu, cyklofosfamidu, azatiopryny, dożylnych immunoglobulin, i długoterminowych kortykosteroidów w porównaniu z placebo lub innym środkiem czynnym stosowanym u pacjentów z SM oraz utworzenie rankingu terapii w zależności od ich skuteczności i wywoływanych zdarzeń niepożądanych.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z meta analizą sieciąową.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> najaktualniejsze wyszukiwanie: luty 2012</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>język: angielski</li> </ul> <p><b>Populacja:</b> Dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym MS; <b>Interwencja:</b> IFNs, octan glatirameru, natalizumab, mitoxantron, metotretksat, cyklofosfamid, azatiopryna, dożylne immunoglobuliny, kortykosteroidy, placebo</p> <p><b>Punkty końcowe: I-rzędowe:</b> odsetek osób, u których wystąpiły rzuty choroby w okresie 12, 24 lub 36 miesięcy po randomizacji lub na koniec badania; odsetek osób, u których nastąpiła progresja niepełnosprawności po 24 lub 36 miesiącach po randomizacji lub na koniec badania; <b>II-rzędowe:</b> zdarzenia niepożądane</p> <p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>typ badania:</b> badania RCT oraz badania typu <i>open-label</i></li> <li><b>przeszukiwane bazy:</b> the Cochrane Database of Systematic Reviews, the Cochrane MS Group Trials Register, and the Food and Drug Administration (FDA) reports</li> </ul> <p><b>kryteria wykluczenia:</b> badania z okresem follow-up krótszym niż 6 miesięcy, badania nierandomizowane oraz quasi-randomizowane</p> <p><b>język:</b> brak ograniczeń</p>	<p>Uwzględnione w ramach przeglądu systematycznego <i>Filippini 2013</i> badania kliniczne dotyczyły zastosowania interferonów <math>\beta</math>, octanu glatirameru, natalizumabu, mitoxantronu, metotretksatu, cyklofosfamid, azatiopryny, dożylnych immunoglobulin, kortykosteroidów oraz placebo w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowanym MS.</p> <p>Poniżej zostaną zaprezentowane wyniki i wnioski odnoszące się do efektywności klinicznej ocenianej interwencji: MTX, względem placebo u pacjentów z MS oraz w subpopulacji RRMS.</p>
<b>Wynik metaanalizy MTX vs PL [mediana OR (95% CI)]</b>			
<b>Punkt końcowy</b>			
<b>Nawrót rzutów po 12 miesiącach</b>			0,12 (0,03; 0,55)
<b>Nawrót rzutów po 24 miesiącach</b>			0,43 (0,20; 0,87)
<b>Progresja niepełnosprawności po 24 miesiącach</b>			0,42 (0,20; 0,87)
<b>Nawrót rzutów po 12 miesiącach (RRMS)</b>			0,13 (0,01; 1,32)
<b>Nawrót rzutów po 24 miesiącach (RRMS)</b>			0,14 (0,03; 0,55)
<b>Progresja choroby po 24 miesiącach (RRMS)</b>			0,11 (0,01; 0,65)
<p><b>Wnioski:</b> Podczas przeprowadzonych analiz wykazano korzyść kliniczną MTX w stosunku do placebo zarówno w przypadku zapobiegania ponownemu wystąpieniu rzutów choroby, jak i w przypadku progresji niepełnosprawności po 2 latach zarówno w całkowitej populacji pacjentów jak i w subpopulacji pacjentów z RRMS. Wyniki metaanalizy wskazują, że szansa wystąpienia nawrotów rzutów po 12 miesiącach trwania terapii w grupie wszystkich pacjentów leczonych MTX wynosi 12% tej szansy w grupie PL, z kolei w przypadku nawrotu rzutów po 2 latach szansa w grupie MTX wynosi 43% szansy w grupie PL. Szansa wystąpienia</p>			

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Zintzaros 2012</b> [16] <b>Źródło</b> <b>finansowania:</b> Research Committee of the University of Thessaly; The Biometrical, Epidemiological and Clinical Research Organization. <b>Podtyp badania:</b> IA</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena efektywności terapii stosowanych w leczeniu MS <b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową. <b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> do stycznia 2011 roku</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci ze zdiagnozowanym RRMS, SPMS z rzutami oraz PRMS lub z kombinacją wyżej wymienionych postaci MS <b>Interwencja:</b> co najmniej dwa ramiona porównujące różne terapie <b>Punkty końcowe:</b> liczba pacjentów wolnych od rzutów; liczba pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby; liczba pacjentów, u których nie doszło do pogorszenia wyników MRI; bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane). <b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>typ badania:</b> badania RCT</li> <li>• <b>przeszukiwane bazy:</b> PubMed, The Cochrane Central Register of Controlled Trial</li> <li>• <b>Słowa kluczowe:</b> multiple sclerosis, randomized controlled trial</li> <li>• <b>kryteria wykluczenia:</b> badania nierandomizowane; badania, w których leki były podawane podczas silnego rzutu choroby; badania nie dostarczające danych możliwych do wykorzystania; badania typu cross-over nie zawierające oddzielnych danych</li> </ul>	<p>progresji niepełnosprawności u pacjentów leczonych MTX stanowiła 42% tej szansy w grupie PL. W przypadku subpopulacji pacjentów z RRMS nie wykazano istotnej korzyści klinicznej w przypadku zapobiegania rzutom w ciągu 12 miesięcy leczenia MTX w stosunku do grupy PL, natomiast wykazano, że szansa wystąpienia nawrotu rzutów po 2 latach w grupie MTX stanowi 14% tej szansy w grupie PL, a szansa wystąpienia progresji choroby w grupie MTX wynosi 11% tej szansy w grupie PL.</p>
		<p>Badania kliniczne, które zostały zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego Boneschi 2013 dotyczyły porównania mitoksantronu (oceniana interwencja) z placebo oraz mitoksantronu w połączeniu ze steroidami vs placebo + steroidy w leczeniu pacjentów z RRMS, SPMS lub PRMS. Poniżej zostaną przedstawione wyniki i wnioski odnoszące się do efektywności klinicznej ocenianej interwencji względem wybranego placebo. <b>Wyniki:</b> Brak dostępu. Przegląd <i>Hodjigeorgiou 2013</i> jest uaktualnioną wersją przeglądu <i>Zintzaros 2012</i>.</p>	

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		<p>dla poszczególnych okresów czasu; badania typu extension lub follow-up, badania zawierające dane dla subpopulacji lub dane wstępne dla badań zakończonych; badania porównujące drogi podania leku; badania z nieistotnymi punktami końcowymi; przeglądy, komentarze lub prezentacje z konferencji; badania dotyczące populacji innej niż pacjenci z rzutowym MS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>język:</b> angielski</li> </ul>	

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
 – analiza efektywności klinicznej

## 8. ZAŁĄCZNIKI

### 8.1. Ocena wiarygodności badań wg Jadad

Tabela 72. 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
<b>MAX</b>	<b>5</b>

Poniżej zestawiono ocenę badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Tabela 73. Ocena wiarygodności badania *MIMS 2002*.

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

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
 – analiza efektywności klinicznej

Poniżej przedstawiono oceny wiarygodności badań uwzględnionych w dodatkowej analizie skuteczności i bezpieczeństwa.

Tabela 74. Ocena wiarygodności badania *Edan 1997*.

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

Tabela 75. Ocena wiarygodności badania *Millefiorini 1997*.

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	0
<b>MAX</b>	<b>4</b>

Tabela 76. Ocena wiarygodności badania *van de Wyngaert 2001*.

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
 – analiza efektywności klinicznej

Pytanie	Liczba punktów
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	5

## 9. PIŚMIENNICTWO

### Badania włączone do przeglądu

1. 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.
2. 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.

### Badania uwzględnione w dodatkowej analizie skuteczności i bezpieczeństwa

3. 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.
4. P&CNS Advisory Committee Briefing Document. Novantrone (Mitoxantrone HCL). Page 020-046. [<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3582b1k.pdf>] (data ostatniego dostępu: 19 maj 2015).
5. 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.
6. 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.

### Dyskusja i Ograniczenia

7. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
8. 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.).
9. 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).
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mitoksantron Ebewe®

12. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis. Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). London 26 March 2015. EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2.

### Przeglądy systematyczne

13. 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.
14. Boneschi MF, Vacchi L, Rovaris M, Capra E, Comi G: Mitoxantrone for multiple sclerosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5.
15. 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

*Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
– analiza efektywności klinicznej*

marketing authorization for relapsing multiple sclerosis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2013, 38: 433-439.

16. 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



## SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka badania włączonego do analizy: <i>MIMS 2002</i> .....	16
Tabela 2. Przepływ pacjentów w badaniu <i>MIMS 2002</i> .....	18
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania <i>MIMS 2002</i> .....	19
Tabela 4. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanego badania <i>MIMS 2002</i> .....	20
Tabela 5. Charakterystyka interwencji w badaniu <i>MIMS 2002</i> .....	21
Tabela 6. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; MTX vs PL ( <i>MIMS 2002</i> ).....	23
Tabela 7. Liczby i odsetki pacjentów oraz ilorazy szans wystąpienia progresji niepełnosprawności; MTX vs PL ( <i>MIMS 2002</i> ).....	25
Tabela 8. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności; MTX vs PL ( <i>MIMS 2002</i> ).....	25
Tabela 9. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia progresji niepełnosprawności związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego; MTX vs PL ( <i>MIMS 2002</i> ).....	26
Tabela 10. Punkty w skali EDSS po 24 miesiącach terapii; MTX vs PL ( <i>MIMS 2002</i> ).....	26
Tabela 11. Wskaźnik sprawności chodu (AI); 24 miesiące terapii; MTX vs PL ( <i>MIMS 2002</i> ).....	27
Tabela 12. SNS; 24 miesiące terapii; MTX vs PL ( <i>MIMS 2002</i> ).....	27
Tabela 13. Roczny wskaźnik rzutów (do dwóch lat terapii); MTX vs PL ( <i>MIMS 2002</i> ).....	28
Tabela 14. Czas do wystąpienia pierwszego leczonego rzutu MS; MTX vs PL ( <i>MIMS 2002</i> ).....	29
Tabela 15. Liczba i odsetki pacjentów, u których nie wystąpiły rzuty choroby w okresie 24 miesięcy; MTX vs PL ( <i>MIMS 2002</i> ).....	29
Tabela 16. Liczba rzutów leczonych glikokortykosteroidami; MTX vs PL ( <i>MIMS 2002</i> ).....	30
Tabela 17. Średnia zmiana dla nowych zmian w obrazie na skan względem wartości wyjściowych; MTX vs PL ( <i>MIMS 2002</i> ).....	30
Tabela 18. Średnia liczba aktywnych zmian w obrazie na skan w okresie 24 miesięcy; MTX vs PL ( <i>MIMS 2002</i> ).....	31
Tabela 19. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zmiany wzmacniane gadolinem w obrazie MRI oraz ilorazy szans wystąpienia tych zmian w obrazie MRI; MTX vs PL ( <i>MIMS 2002</i> ).....	31
Tabela 20. Ocena jakości życia wg Stanford: średnia zmiana liczby punktów względem <i>baseline</i> wraz z obliczoną różnicą średnich zmian względem wartości wyjściowych; MTX vs PL ( <i>MIMS 2002</i> ).....	32
Tabela 21. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania badania/leczenia: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu braku skuteczności; MTX vs PL ( <i>MIMS 2002</i> ).....	33
Tabela 22. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla zaburzeń ogólnych; MTX vs PL ( <i>MIMS 2002</i> ).....	34
Tabela 23. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń krwi i układu chłonnego; MTX vs PL ( <i>MIMS 2002</i> ).....	34
Tabela 24. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń serca; MTX vs PL ( <i>MIMS 2002</i> ).....	35
Tabela 25. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit; MTX vs PL ( <i>MIMS 2002</i> ).....	35
Tabela 26. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; MTX vs PL ( <i>MIMS 2002</i> ).....	36

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
 – analiza efektywności klinicznej

Tabela 27. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń skóry i tkanki podskórnej; MTX vs PL (MIMS 2002).....	37
Tabela 28. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń nerek i dróg moczowych; MTX vs PL (MIMS 2002).....	37
Tabela 29. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń układu rozrodczego i piersi; MTX vs PL (MIMS 2002).....	38
Tabela 30. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń parametrów laboratoryjnych; MTX vs PL (MIMS 2002).....	38
Tabela 31. Charakterystyka badania włączonego do analizy: Edan 1997.....	40
Tabela 32. Przepływ pacjentów w badaniu Edan 1997.....	42
Tabela 33. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania Edan 1997.....	43
Tabela 34. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanego badania Edan 1997.....	44
Tabela 35. Charakterystyka interwencji w badaniu Edan 1997.....	44
Tabela 36. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; MTX + MP vs MP (Edan 1997).....	46
Tabela 37. Liczby i odsetki pacjentów oraz ilorazy szans wystąpienia pogorszenia i poprawy w skali EDSS; MTX + MP vs MP (Edan 1997).....	47
Tabela 38. Średnie zmiany liczby punktów w skali EDSS w 6 miesiącu terapii względem wartości wyjściowej; MTX + MP vs MP (Edan 1997).....	48
Tabela 39. Roczny wskaźnik rzutów/pacjenta w okresie 0 - 6 miesięcy terapii; MTX + MP vs MP (Edan 1997).....	48
Tabela 40. Liczby i odsetki pacjentów oraz ilorazy szans wystąpienia braku rzutu po 6 m-ch; MTX + MP vs MP (Edan 1997).....	49
Tabela 41. Liczby i odsetki pacjentów oraz ilorazy szans wystąpienia braku nowych aktywnych zmian po 6 m-ch terapii; MTX + MP vs MP (Edan 1997).....	50
Tabela 42. Nowe zmiany wzmocnione gadolinem; 0 - 6 miesięcy terapii; MTX + MP vs MP (Edan 1997).....	51
Tabela 43. Nowe zmiany wzmocnione gadolinem; 0 - 6 miesięcy terapii; MTX + MP vs MP (Edan 1997).....	51
Tabela 44. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania badania/leczenia; okres obserwacji: 6 miesięcy; MTX vs MP (Edan 1997).....	52
Tabela 45. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych; MTX + MP vs MP (Edan 1997).....	53
Tabela 46. Charakterystyka badania włączonego do analizy: Millefiorini 1997.....	55
Tabela 47. Przepływ pacjentów w badaniu Millefiorini 1997.....	57
Tabela 48. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania Millefiorini 1997.....	57
Tabela 49. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanego badania Millefiorini 1997.....	58
Tabela 50. Charakterystyka interwencji w badaniu Millefiorini 1997.....	58
Tabela 51. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; MTX vs PL (Millefiorini 1997).....	59
Tabela 52. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia progresji niepełnosprawności w 1 i 2 roku badania oraz po 2 latach łącznie; MTX vs PL (Millefiorini 1997).....	60
Tabela 53. Roczny wskaźnik rzutów; MTX vs PL (Millefiorini 1997).....	61
Tabela 54. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans obliczone dla pacjentów, u których nie zaobserwowano rzutów; MTX vs PL (Millefiorini 1997).....	61

Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego  
 – analiza efektywności klinicznej

Tabela 55. Średnia liczba nowych zmian w T2-zależnym obrazie MRI; MTX vs PL ( <i>Millefiorini 1997</i> ).....	62
Tabela 56. Średnia liczba powiększających się zmian w T2-zależnym obrazie MRI; MTX vs PL ( <i>Millefiorini 1997</i> ).....	63
Tabela 57. Liczby i odsetki dla zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych; MTX vs PL ( <i>Millefiorini 1997</i> ). .....	64
Tabela 58. Charakterystyka badania włączonego do analizy: <i>van de Wyngaert 2001</i> . .....	65
Tabela 59. Przepływ pacjentów w badaniu <i>van de Wyngaert 2001</i> . .....	67
Tabela 60. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania <i>van de Wyngaert 2001</i> . .....	68
Tabela 61. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanego badania <i>van de Wyngaert 2001</i> . .....	68
Tabela 62. Charakterystyka interwencji w badaniu <i>van de Wyngaert 2001</i> . .....	69
Tabela 63. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej ; MTX vs MP ( <i>van de Wyngaert 2001</i> ). .....	71
Tabela 64. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia liczby punktów w skali EDSS $\geq 5$ na wyjściu i po 11, 23 i 36 miesiącach; MTX vs MP ( <i>van de Wyngaert 2001</i> ). .....	71
Tabela 65. Roczny wskaźnik rzutów; MTX vs MP ( <i>van de Wyngaert 2001</i> ). .....	73
Tabela 66. Całkowita liczba aktywnych zmian wzmocnionych Gd w obrazie MRI; MTX vs MP ( <i>van de Wyngaert 2001</i> ). .....	73
Tabela 67. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania badania/leczenia: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu braku skuteczności; MTX vs MP ( <i>van de Wyngaert 2001</i> ). .....	75
Tabela 68. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych najczęstszych zdarzeń niepożądanych w 3 letnim okresie obserwacji; MTX vs MP ( <i>van de Wyngaert 2001</i> ). .....	76
Tabela 69. Średnie wartości limfocytów i IgM na wyjściu oraz w 11, 23 i 36 miesiącu badania; MTX vs MP ( <i>van de Wyngaert 2001</i> ). .....	77
Tabela 70. Podsumowanie wyboru komparatora (technologii opcjonalnej) wraz z uzasadnieniem. ....	88
Tabela 71. Zestawienie pierwotnych badań klinicznych włączonych do zidentyfikowanych przeglądów systematycznych. ....	92
Tabela 72. Opis skali <i>Jadad</i> . .....	100
Tabela 73. Ocena wiarygodności badania <i>MIMS 2002</i> . .....	100
Tabela 74. Ocena wiarygodności badania <i>Edan 1997</i> . .....	101
Tabela 75. Ocena wiarygodności badania <i>Millefiorini 1997</i> . .....	101
Tabela 76. Ocena wiarygodności badania <i>van de Wyngaert 2001</i> . .....	101