

*Uzupełnienie analityków Instytutu
Arcana do raportu HTA dla produktu
lecniczego Mitoxantron-Ebewe[®]
w odpowiedzi na uwagi Prezesa
AOTMiT zawarte w piśmie
Ministra Zdrowia znak MZ-
PLR.4600.1636.1.2015.MS*

Instytut Arcana

Ul. Płk. St. Dąbka 8

30-732 Kraków, Poland

Tel. +48 12 26 36 038



Uwagi zawarte w piśmie Ministra Zdrowia MZ-PLR.4600.1636.1.2015.MS i odpowiedzi Instytutu

Arcana (InAr):

Punkt 1.1.

- 1) Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku w zakresie sposobu finansowania technologii wnioskowanej (§ 2 Rozporządzenia). Wnioskowany sposób refundacji w ramach chemioterapii dotyczy leczenia onkologicznego i nie jest właściwy dla wskazania *leczenie wtórnie postępującej (SPMS) lub nawracająco-ustępującej (RRMS) postaci stwardnienia rozsianego*.

InAr:

Zgodnie z aktualnie obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ [26] (*załącznik 1t*) substancja mitoksantron jest refundowana w ramach tzw. importu docelowego w przypadku, gdy sprowadzenie produktu leczniczego z zagranicy nastąpiło na podstawie decyzji Ministra Zdrowia, wydanej w trybie art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne [24] w poniższych wskazaniach (Rozporządzenie MZ z dnia 22 listopada 2013 r. [18] (Dz.U. poz. 1520 wraz z późniejszymi zmianami, tj. Rozporządzenie MZ z dnia 20 października 2014 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. poz. 1441) [17])).

Tabela 1. Wskazania refundacyjne dla substancji czynnej mitoksantron na podstawie Wykazu substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy [18,17]

Wskazania refundacyjne dla substancji czynnej mitoksantron (mitoxantronum) [18,17] (Kod ICD-10 oraz Nazwa ICD-10)	
C50 nowotwór złośliwy sutka	C91.7 inna białaczka limfatyczna
C50.0 brodawka i otoczka brodawki sutkowej	C91.9 białaczka limfatyczna, nieokreślona
C50.1 centralna część sutka	C92 białaczka szpikowa
C50.2 ćwiartka górna wewnętrzna sutka	C92.0 ostra białaczka szpikowa
C50.3 ćwiartka dolna wewnętrzna sutka	C92.1 przewlekła białaczka szpikowa
C50.4 ćwiartka górna zewnętrzna sutka	C92.2 podostra białaczka szpikowa
C50.5 ćwiartka dolna zewnętrzna sutka	C92.3 mięsak szpikowy
C50.6 część pachowa sutka	C92.4 ostra białaczka promielocytowa
C50.8 zmiana przekraczająca granice sutka	C92.5 ostra białaczka szpikowo-monocytowa
C50.9 sutek, nieokreślony	C92.7 inna białaczka szpikowa
C61 nowotwór złośliwy gruczołu krokowego	C92.9 białaczka szpikowa, nieokreślona
C82 chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy)	C93 białaczka monocytowa
C82.0 z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek, guzkowy	C93.0 ostra białaczka monocytowa
C82.1 mieszany z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) i wielkich komórek, guzkowy	C93.1 przewlekła białaczka monocytowa
C82.3 wielkokomórkowy, guzkowy	C93.2 podostra białaczka monocytowa
C82.7 inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego	C93.7 inna białaczka monocytowa
C82.9 chłoniak nieziarniczny, nieokreślony	C93.9 białaczka monocytowa, nieokreślona
C83 chłoniaki nieziarnicze rozlane	C94 inne białaczki określonego rodzaju
C83.0 z małych komórek (rozlany)	C94.0 ostra czerwienica i białaczka erytroblastyczna (erytroleukemia)
C83.1 z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek (rozlany)	C94.1 przewlekła czerwienica

Wskazania refundacyjne dla substancji czynnej mitoxantron (mitoxantronum) [18,17] (Kod ICD-10 oraz Nazwa ICD-10)	
C83.2 mieszany z dużych i małych komórek (rozlany)	C94.2 ostra białaczka megakarioblastyczna
C83.3 wielkokomórkowy (rozlany)	C94.3 białaczka z komórek tucznych
C83.4 immunoblastyczny (rozlany)	C94.4 ostra szpikowica uogólniona
C83.5 limfoblastyczny (rozlany)	C94.5 ostre zwłóknienie szpiku
C83.6 niezróżnicowany (rozlany)	C94.7 inna określona białaczka
C83.7 guz (chłoniak) Burkitta	C95 białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju
C83.8 inne postacie rozlanych chłoniaków niezziarnicznych	C95.0 ostra białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju
C83.9 rozlany chłoniak niezziarniczny, nieokreślony	C95.1 przewlekła białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju
C84 obwodowy i skórny chłoniak z komórek T	C95.2 podostra białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju
C84.0 ziarniniak grzybiasty	C95.7 inna białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju
C84.1 choroba Sezary'ego	C95.9 białaczka, nieokreślona
C84.2 chłoniak strefy T	C96 inny i nieokreślony nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych
C84.3 chłoniak limfoepitelioidalny	C96.0 choroba Letterera-Siwego
C84.4 obwodowy chłoniak z komórek T	C96.1 histocytoza złośliwa
C84.5 inne i nieokreślone chłoniaki T	C96.2 guzy złośliwe z komórek tucznych
C85 inne i nieokreślone postacie chłoniaków niezziarnicznych	C96.3 prawdziwy chłoniak histocytny
C85.0 mięsak limfatyczny	C96.7 inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych
C85.1 chłoniak z komórek B, nieokreślony	C96.9 nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i pokrewnych, nieokreślone
C85.7 inne określone postacie chłoniaka niezziarniczego	D46 zespoły mielodysplastyczne
C85.9 chłoniak niezziarniczny, nieokreślony	D46.0 oporna niedokrwistość bez syderoblastów
C91 białaczka limfatyczna	D46.1 oporna niedokrwistość z syderoblastami
C91.0 ostra białaczka limfoblastyczna	D46.2 oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów
C91.1 przewlekła białaczka limfocytowa	D46.3 oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów z transformacją
C91.2 podostra białaczka limfocytowa	D46.4 oporna niedokrwistość, nieokreślona
C91.3 białaczka prolimfocytarna	D46.7 inne zespoły mielodysplastyczne
C91.4 białaczka włochatokomórkowa (hairy-cell)	D46.9 zespół mielodysplastyczny, nieokreślony
C91.5 białaczka dorosłych z komórek T	

W przedłożonych analizach powołanie się na *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. poz. 1520 wraz z późniejszymi zmianami)* [18] jest poprawne, gdyż wprowadzone zmiany w *Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2014 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. poz. 1441)* [17] nie dotyczą bezpośrednio zakresu kodów ICD-10 przypisanych substancji **Mitoxantronum**.

Należy nadmienić, iż w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT [27] w dniu 31 lipca 2015 znalazła się informacja dotycząca zlecenia MZ (PLA.4600.250.2015) przeprowadzenia oceny: skuteczności klinicznej i praktycznej, bezpieczeństwa stosowania, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych dla substancji **Mitoxantronum: Lek zawierający substancję czynną mitoxantronum - umieszczoną w załączniku nr 2 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. poz. 1520 z późn.zm.)**.

Na podstawie powyższych faktów użycie w Piśmiennictwie odwołania do Rozporządzenia MZ z dnia 22 listopada 2013 r. [18] z przypisem „Dz.U. poz. 1520 wraz z późniejszymi zmianami” nie powinno rodzić

problemów związanych z interpretacją tak opisaną referencji, stąd uwaga analityka AOTMiT w zakresie nieaktualnych informacji dotyczących sposobu finansowania wnioskowanej technologii wydaje się bezzasadna.

Analogiczna sytuacja dotyczy Zarządzenia Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii [26]: wprowadzone późniejsze zmiany przez Prezesa NFZ w zakresie rozważanego zarządzenia nie dotyczyły bezpośrednio załącznika 1t, stąd powołanie się na powyższe zarządzenie w analizach jest prawidłowe (wartość punktowa 64,0519 dla świadczenia 5.08.05.0000037 *Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) - 100 mg* jest nadal obowiązująca).

W leczeniu stwardnienia rozsianego (RRMS oraz SPMS zgodnie z ChPL [6]) mitoksantron nie jest refundowany, lecz zgodnie z opinią eksperta medycznego podawany w ramach hospitalizacji (świadczeniodawca ponosi pełny koszt zakupu leku dla pacjenta – oznacza to aktualne przerzucenie kosztów terapii mitoksantronem na świadczeniodawcę) [12].

Punkt 1.2.

- 1) Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku w zakresie sposobu finansowania technologii wnioskowanej (§ 2 Rozporządzenia).

Wnioskowany sposób refundacji w ramach chemioterapii dotyczy leczenia onkologicznego i nie jest właściwy dla wskazania *leczenie wtórnie postępującej (SPMS) lub nawracająco-ustępującej (RRMS) postaci stwardnienia rozsianego*.

Zgodnie z ustawą refundacyjną [22] nie istnieją ograniczenia dotyczące wskazań refundowanych w zakresie wnioskowanego sposobu refundacji, stąd powyższa uwaga dotycząca niewłaściwego sposobu refundacji w ramach chemioterapii wydaje się bezzasadna. Przykładowo aktualnie refundowane leki *Aranesp*[®] (kody EAN: 5909990340330; 5909990739035) oraz *Binocrit*[®] (kody EAN: 5909990072477; 5909990072552; 5909990845170) w ramach listy C. *Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym* [15] są refundowane m.in. „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji” (co oznacza refundację zgodną z ChPL [4;5]; patrz niżej).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego *Aranesp*[®] [4] może być stosowany w poniższym wskazaniu:

- Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci
- Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego *Binocrit*[®] [5] może być stosowany w poniższym wskazaniu:

- Leczenie niedokrwistości objawowej związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i pediatrycznych:
 - Leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów pediatrycznych i dorosłych poddawanych hemodializie oraz pacjentów dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej;
 - Leczenie ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego, której towarzyszą objawy kliniczne u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek, która nie wymaga jeszcze leczenia dializą;
- Leczenie niedokrwistości i zmniejszenie ilości przetoczeń krwi u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu guzów litych, chłoniaka złośliwego lub szpiczaka mnogiego oraz pacjentów, u

których przetoczenie krwi może być konieczne ze względu na stan ogólny (np. stan układu krążenia, niedokrwistość na początku chemioterapii).

- Produkt Binocrit może być stosowany w celu uzyskania większej ilości krwi autologicznej u pacjentów zakwalifikowanych do programu przetoczeń. Należy rozważyć jego zastosowanie w tym wskazaniu z uwagi na doniesienia o ryzyku epizodów zakrzepowo-zatorowych. Leczenie należy stosować jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina (Hb) 10-13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), bez niedoboru żelaza), kiedy procedury oszczędzające krew są niedostępne lub niewystarczające i kiedy planowy duży zabieg chirurgiczny wymaga znacznej objętości krwi (nie mniej niż 4 jednostki krwi dla kobiet i nie mniej niż 5 jednostek dla mężczyzn)
- Produkt Binocrit może być stosowany w celu zmniejszenia narażenia na przetoczenia krwi allogenicznej u dorosłych pacjentów bez niedoboru żelaza przed dużymi operacjami ortopedycznymi w trybie planowym, z dużym ryzykiem powikłań po przetoczeniu krwi. Zastosowanie leku należy ograniczyć do chorych z umiarkowaną niedokrwistością (np. Hb 10-13 g/dl lub 6,2-8,1 mmol/l), gdy brak możliwości dokonania przetoczenia krwi autologicznej oraz przy przewidywanej umiarkowanej utracie krwi od 900 do 1800 ml.
- W postępowaniu okołoperacyjnym należy zawsze stosować zasady dobrej praktyki zarządzania produktami krwi.

Punkt 2.1.

2) Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa (§ 2 Rozporządzenia). W AKL nie uwzględniono wyników badań obserwacyjnych, w związku z czym analizy nie są aktualne ze względu na pominięcie informacji dotyczących długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. Przykładowo pominięto istotne informacje dotyczące kardi toksyczności mitoksantronu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Ponadto, działań niepożądanych nie uwzględniono w analizie ekonomicznej dotyczącej stwardnienia rozsianego.

InAr:

Zgodnie z zapisem §2 Rozporządzenia MZ „informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa (...)”. Wymieniony artykuł Rozporządzenia nie precyzuje jednak zakresu i typu danych niezbędnych do uwzględnienia, w szczególności nie nakłada obowiązku prezentowania danych pochodzących z badań obserwacyjnych.

Zdaniem analityków InAr przedłożone analizy spełniają kryterium aktualności na dzień złożenia wniosku – w dokumentach zawarto wszystkie dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, upublicznione w ramach badań pierwotnych, spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Dodatkowo, zgodnie z §4 Rozporządzenia przeprowadzono dodatkową ocenę bezpieczeństwa, w ramach której dokonano m.in. przeglądu informacji dotyczących bezpieczeństwa pochodzących ze stron internetowych EMA, FDA i URPL

Autorzy analizy odnaleźli i zacytowali w dokumencie (*Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza efektywności klinicznej*, rozdział 3.3) alert ze strony internetowej FDA: „Podczas leczenia mitoksantronem pacjentów ze stwardnieniem rozsianym konieczne jest monitorowanie stanu zdrowia pod kątem oceny kardi toksyczności leku. Przyjmowanie leku może bowiem powodować wystąpienie potencjalnie śmiertelnej zastoinowej niewydolności serca. Do wystąpienia wymienionego zdarzenia niepożądanego może dojść zarówno podczas terapii jak i po miesiącach lub latach po przerwaniu leczenia. Ryzyko pojawienia się

objawów kardiotoxyczności zwiększa się wraz ze wzrostem skumulowanej dawki leku. W przypadku pacjentów onkologicznych ryzyko wystąpienia objawowej zastoinowej niewydolności serca szacowane jest na 2,6% przy dawce skumulowanej do 140 mg/m² pc².

Ponadto w powyższym dokumencie przedstawiono analizę zdarzeń niepożądanych zamieszczonych w ChPL dla produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe®, w której zaburzenia kardiologiczne zostały zidentyfikowane jako występujące często lub niezbyt często (patrz Rozdział 3.2, *Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza efektywności klinicznej*).

W świetle powyższych wyjaśnień zarzut dotyczący pominięcia istotnych informacji dotyczących potencjalnej kardiotoxyczności ocenianej interwencji wydaje się bezzasadny.

Punkt 2.2.

- 2) Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa (§ 2 Rozporządzenia). W AKL nie uwzględniono wyników badań obserwacyjnych, w związku z czym analizy nie są aktualne ze względu na pominięcie informacji dotyczących długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. Przykładowo pominięto istotne informacje dotyczące kardiotoxyczności mitoksantronu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Ponadto, działań niepożądanych nie uwzględniono w analizie ekonomicznej dotyczącej stwardnienia rozsianego.

W badaniu Hartung 2002 [8] *nie zidentyfikowano poważnych działań niepożądanych w trakcie terapii mitoksantronem* (tj. wszystkie działania zostały sklasyfikowane jako łagodne lub umiarkowane [redacted]).

Punkt 3.1.

- 3) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). W kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego dla wskazania chłoniaki niezziarnicze populacja jest węższa niż we wniosku refundacyjnym i w ChPL – w kryteriach włączenia do przeglądu: chłoniaki stopniu zaawansowania II bulky, III i IV wg Ann Arbor (AKL, Tab. 2), we wniosku i w ChPL: chłoniak niezziarniczy (typu non-Hodgkin).

InAr:

W odniesieniu do powyższego zarzutu należy zauważyć, iż strategia wyszukiwania na potrzeby analizy efektywności klinicznej została zaprojektowana szeroko, z uwzględnieniem całej populacji pacjentów z chłoniakiem niezziarniczym. Również selekcja badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów została przeprowadzona bez ograniczeń dotyczących stopnia zaawansowania choroby.

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano innych badań typu RCT niż włączone, w których wybrane w ramach interwencji ocenianej oraz interwencji alternatywnej schematy chemioterapii (zgodność

zarówno w zakresie leków jak i dawkowania) stosowane były w populacji pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym. Uzasadnienie wyboru schematów leczenia z uwzględnieniem mitoksantronu oraz wybór odpowiedniej interwencji alternatywnej zostały przedstawione odpowiednio w rozdziałach 2.5.2 oraz 3.1.2 (*Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego*).

Zatem z analizy efektywności klinicznej dla wskazania chłoniak nieziarniczy nie wykluczono badań ze względu na kryterium „nieadekwatna populacja” (w rozumieniu „<II stopnia zaawansowania”).

W kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego w tabeli 2 (*Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza efektywności klinicznej*) oraz w Tabeli 48 (*Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego*) błędnie zamieszczono zapis dotyczący ograniczenia populacji odnośnie stopnia zaawansowania chłoniaka (do zaawansowania II bulky, III i IV wg Ann Arbor). Powyższy wpis wynikał bezpośrednio z analizy wytycznych dot. praktyki klinicznej w populacji docelowej, i jak wykazano powyżej nie wpłynął na merytoryczną część prac związanych z selekcją badań do przeglądu systematycznego, a tym samym na jego wyniki. Nie stanowił zatem rzeczywistego ograniczenia przygotowanej analizy.

Stosowną korektę do kryteriów włączenia zamieszczono w załączniku do niniejszego dokumentu (p.p.1, Tabela 2).

Punkt 4.1.

- 4) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§ 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). W kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego dla wskazania ostrza białaczka nielimfocytowa ocenianą interwencję zawężono do terapii skojarzonej (schemat MA w indukcji, schemat HAM w konsolidacji), tymczasem we wniosku refundacyjnym i w ChPL oprócz terapii skojarzonej znajduje się także zapis o monoterapii („w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi”).

InAr:

Zgodnie ze ChPL dla produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe®, analizowana interwencja wskazana jest do stosowania w leczeniu ostrej białaczki nielimfocytowej zarówno w monoterapii jak i w ramach leczenia skojarzonego. Dodatkowo, w opisie dawkowania w ww. dokumencie zamieszczono informację odnośnie dawkowania mitoksantronu stosowanego w monoterapii w pozostałych wskazaniach onkologicznych (chłoniak nieziarniczy, rak piersi). Pierwotnie założono zatem, iż mitoksantron może być stosowany zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w populacji docelowej.

W związku z powyższym zaprojektowano strategię wyszukiwania bez ograniczeń na leczenie skojarzone. Powyższego kryterium nie brano również pod uwagę w trakcie selekcji badań, zarówno na podstawie abstraktów jak i pełnych tekstów publikacji. Zatem celem wyszukiwania była identyfikacja wszystkich badań RCT, w których mitoksantron byłby stosowany zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym w analizowanych wskazaniach.

W wyniku systematycznego wyszukiwania dla wskazań onkologicznych, w zakresie białaczki nielimfocytowej i chłoniaka nieziarniczego, nie odnaleziono żadnych badań typu RCT z aktywnym komparatorem (monoterapia, leczenie skojarzone, które nie zawierałoby mitoksantronu), w których oceniana interwencja stosowana byłaby w monoterapii. Ponadto żadne z odnalezionych wytycznych nie wskazują na możliwość zastosowania mitoksantronu w monoterapii w ww. wskazaniach.

Natomiast w przypadku raka piersi powodem wykluczenia badań z mitoksantronem w monoterapii było kryterium „nieadekwatny komparator” (w pierwotnej wersji analizy pozycje te w większości zostały niewłaściwie umieszczone w podrozdziale „nieadekwatna interwencja”), ze względu na fakt, iż w odnalezionych

publikacjach alternatywnej opcji terapeutycznej nie stanowiły schematy wskazane przez eksperta medycznego, jako obowiązująca praktyka kliniczna.

W związku z powyższym do analiz dla poszczególnych wskazań onkologicznych włączono badania porównujące leczenie skojarzone (zarówno po stronie interwencji ocenianej jak i interwencji alternatywnej). Tak też zostały sformułowane kryteria włączenia. Intencją autorów analizy był taki dobór badań, aby interwencje zarówno po stronie mitoksantronu jak i komparatora odzwierciedlały aktualną praktykę kliniczną.

Uzasadnienie wyboru schematów leczenia z uwzględnieniem mitoksantronu oraz wybór odpowiedniej interwencji alternatywnej zostały przedstawione odpowiednio w rozdziałach 2.5.2 oraz 3.1.2 (*Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego*).

Analitycy InAr są jednak zdania, iż kryteria włączenia/wykluczenia mogłyby błędnie sugerować, iż zakres analizy został w jakiś sposób ograniczony na skutek wykluczenia innych badań mogących potencjalnie spełniać kryteria włączenia (po umieszczeniu zapisu o monoterapii), co nie jest zgodne z prawdą.

W związku z powyższym zdecydowano o doprecyzowaniu kryteriów włączenia/wykluczenia dla wskazań onkologicznych, wprowadzono również niezbędną korektę w piśmiennictwie (odnośnie publikacji wyłączonych z analizy) oraz QUORUM (patrz załącznik, punkt 1,2,3).

Powyższa modyfikacja w żaden sposób nie wpłynęła jednak na kształt i zakres analizy efektywności klinicznej dla poszczególnych wskazań onkologicznych.

Punkt 5.1.

5) Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna nie jest spójna z przedłożoną analizą kliniczną. Nie przedstawiono oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych wnioskowanej technologii z porównywanymi technologiami opcjonalnymi (§ 5 ust. 2 Rozporządzenia). Konieczne wydaje się przedstawienie dodatkowo co najmniej porównania efektywności kosztowej schematu R-FM (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron) ze schematem R-CHOP (rysuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego (typu non-Hodgkin).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2] dla porównania mitoksantronu w schemacie R-FM vs R-CHOP przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w konsekwencji przyjęcia założenia o porównywalnej skuteczności ocenianych schematów chemioterapii. Założenie oparto na wnioskach z przeprowadzonej analizy klinicznej [REDACTED]

5.1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności terapii z udziałem produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) stosowanego

- w skojarzeniu z rituksimabem oraz fludarabiną (schemat R-FM) w porównaniu ze schematem R-CHOP (rituksimab, cyklofosfamid, doksorubicyna, vinkrystyna, prednizon)

w leczeniu chłoniaka nieziarniczego.

5.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania mitoksantronu (preparat Mitoxantron-Ebewe®) w ramach leczenia skojarzonego w populacji chorych z chłoniakiem nieziarniczym (NHL, ang. non-Hodgkin lymphoma) wykonano w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą efektywności klinicznej [11]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty zdrowotne (ang. *outcomes*).

Populacja (P)

Według charakterystyki produktu leczniczego [6], preparat Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) jest wskazany w leczeniu

- raka piersi z przerzutami;
- chłoniaka nieziarniczego (typu non-Hodgkin);
- ostrej białaczki nieлимfocytowej u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi;
- wtórnej postępującej (SPMS) lub nawracająco-ustępującej (RRMS) postaci stwardnienia rozsianego.

W ramach niniejszej analizy rozważaną populacją docelową stanowią osoby dorosłe, chore na chłoniaka nieziarniczego.

Interwencja (I)

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron), syntetyczny antybiotyk z grupy antracenodionów o właściwościach cytostatycznych, zastosowany w schemacie chemioterapii **R-FM**:

- rytuksymab w dawce 375 mg/m², podawany dożylnie w 1 dniu
- fludarabina w dawce 25 mg/m², podawany dożylnie w 1 dniu
- **mitoksantron w dawce 10 mg/m², podawany dożylnie w 1 dniu**

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [10] oraz analizie klinicznej

Zgodnie z aktualnie obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ [26] substancja mitoksantron jest refundowana w ramach tzw. importu docelowego w przypadku, gdy sprowadzenie produktu leczniczego z zagranicy nastąpiło na podstawie decyzji Ministra Zdrowia, wydanej w trybie art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne [24].

W analizie założono objęcie refundacją produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) 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.***

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTMIT [2] komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami: najczęściej stosowanymi, najsukuteczniejszymi, najtańszymi, zgodnymi ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Mitoksantron po raz pierwszy stał się przedmiotem badań klinicznych w 1980 roku, aby już w połowie lat 80-tych był stosowany w leczeniu nowotworów [13]. Jego skuteczność została udowodniona na grupie pacjentów z rakiem piersi, chłoniakiem nie-Hodgkina i niektórymi białaczkami i wciąż najczęściej stosowany jest w leczeniu tych nowotworów [13]. Obecnie stosowanie mitoksantronu w chemioterapii (w skojarzeniu z innymi lekami, rzadziej w monoterapii) ma już długą historię [12]. Zgodnie z opinią eksperta medycznego schematy z udziałem mitoksantronu stosowanego wspólnie z rytuksymabem stosowane są w bardzo wąskiej grupie chorych na chłoniaki nieziarnicze, w której to zastosowanie standardowych opcji terapeutycznych (np. R-CHOP lub R-CVP) nie przyniosło oczekiwanych rezultatów lub też nie było możliwe zastosowanie wspomnianych standardowych opcji terapeutycznych.

Na podstawie powyższych informacji wnioskowana interwencja (Mitoxantron-Ebewe®) nie jest nową technologią medyczną dotychczas nie stosowaną w Polsce, lecz jedną z dostępnych oraz refundowanych opcji terapeutycznych w rozpatrywanym wskazaniu.

W związku z powyższym zgodnie [redacted] analizą problemu decyzyjnego [10] oraz wynikami analizy klinicznej [redacted] analiza minimalizacji kosztów została przeprowadzona w celu oszacowania orientacyjnych kosztów rozważanej interwencji w przypadku porównania z najczęściej stosowanym schematem R-CHOP (i równocześnie jednym z najtańszych i najskuteczniejszych schematów terapeutycznych, ponadto zgodnym ze standardami i wytycznymi postępowania terapeutycznego) [11,10].

Schemat R-CHOP (rituksimab, cyklofosfamid, doksorubicyna, vinkristyna, prednison):

- rytuksimab w dawce 375 mg/m², podawany dożylnie w 1 dniu
- **cyklofosfamid w dawce 750 mg/m², podawany dożylnie w 1 dniu**
- vinkristyna w dawce 1,4 mg/m², podawany dożylnie w 1 dniu
- **doksorubicyna w dawce 50 mg/m², podawany dożylnie w 1 dniu**
- **prednison (prednizolon) w dawce 50 mg/m² doustnie w dniach 1 – 5,**

Efekty zdrowotne (O)

Na podstawie wyników analizy klinicznej [redacted] przyjęto założenie o braku różnicy w skuteczności porównywanych schematów chemioterapii: R-FM vs R-CHOP. Szczegółowe dane dotyczące efektywności klinicznej znajdują się w analizie klinicznej [11].

5.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych [2] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Na podstawie wiarygodnej analizy ekonomicznej, badającej rozważany problem decyzyjny (np. wykonanej w innym kraju),
- Na podstawie aktualnej i wiarygodnej analizy efektywności klinicznej (przeгляд systematyczny), wykonanej za granicą lub w Polsce,
- Na podstawie opracowanej uprzednio przez wykonawcę analizy efektywności klinicznej.

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [11].

5.1.4. Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy. Przyjęcie powyższych perspektyw analizy jest zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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* [16].

5.1.5. Horyzont czasowy

W charakterystyce produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® nie zdefiniowano optymalnej długości terapii. W związku z powyższym w niniejszej analizie przyjęto horyzont czasowy określony na podstawie badania włączonego do analizy klinicznej [redacted] na poziomie 126 dni (=6 cykli po 21 dni) – jest to okres czasu odpowiadający liczbie cykli chemioterapii w grupie pacjentów poddanych terapii R-FM lub R-CHOP (dodatkowo przez 2 cykle podawano tylko rytuksimab w obu grupach – lecz z uwagi na identyczne dawkowanie jest to koszt nieróżniący porównywane terapie). Uznano, iż powyższy horyzont jest wystarczający, by możliwa była ocena ewentualnych różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatora.

5.1.6. Dyskontowanie

Z uwagi na krótki horyzont czasowy analizy (poniżej 1 roku) w analizie nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.

5.1.7. Technika analityczna

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2] dla porównania mitoksantron w schemacie R-FM vs R-CHOP przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w konsekwencji przyjęcia założenia o porównywalnej skuteczności ocenianych schematów chemioterapii. Założenie oparto na wnioskach z przeprowadzonej analizy klinicznej [REDACTED]

5.1.8. Model decyzyjny

Opis modelu

W celu oszacowania kosztów stosowania produktu Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) w chłoniaku nieziarniczym, posłużono się prostą kalkulacją przygotowaną w programie MS Excel® 2013 (plik Mitoxantron-Ebewe_MZ_minimalne.xlsx dołączony do niniejszego uzupełnienia)

Ze względu na brak różnic w zakresie skuteczności pomiędzy rozważanymi schematami analizę przeprowadzono w ramach minimalizacji kosztów z uwzględnieniem kosztów substancji czynnych oraz kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych różnicujących porównywane chemioterapie. Pozostałe koszty (m.in. koszty hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii, koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii) nie stanowią kosztów różniących, stąd uwzględnienie bądź nie uwzględnienie tych kosztów nie wpływa na wnioskowanie tzn. wynik analizy będący kosztem inkrementalnym będzie identyczny w przypadku uwzględnienia kosztów dodatkowych, jak i nie uwzględnienia tych kosztów.

Główne założenia modelu

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia przyjęte w modelu:

1. Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa przedstawionymi w pracy [REDACTED] nie wykazano istotnej różnicy w zakresie utraty pacjentów z leczenia/badania. W związku z powyższym ze względu na identyczny odsetek osób kontynuujących rozpatrywane terapie (tj. R-FM oraz R-CHOP) w niniejszej analizie CMA z uwagi na identyczne dawkowanie, częstość i sposób podania rytuksymabu w rozważanych schematach terapeutycznych – tj. R-FM oraz R-CHOP – nie uwzględniono kosztów rytuksymabu (uwzględnienie bądź nie uwzględnienie tych kosztów nie wpływa na wnioskowanie tzn. wynik analizy będący kosztem inkrementalnym będzie identyczny w przypadku uwzględnienia kosztów powyższych substancji, jak i nie uwzględnienia wspomnianych kosztów). Z uwagi na brak refundacji fludarabiny oraz winkrystyny koszty tych substancji nie stanowią kosztów różniących z perspektywy budżetu NFZ oraz perspektywy wspólnej (pacjent otrzymuje leki w ramach hospitalizacji, stąd koszty tych substancji ponosi świadczeniodawca).
2. Zgodnie z podpunktem 1) jedynym kosztem różniącym z perspektywy budżetu NFZ/wspólnej porównywane schematy terapeutyczne jest koszt mitoksantronu zawartego w schemacie R-FM oraz odpowiednio koszt doksorubicyny, cyklofosfamidu oraz prednizonu zawarty w schemacie R-CHOP.
3. W ramach analizy uwzględniono tylko koszty leczenia poważnych (ciężkich tj. stopnia 3 i 4 wg. WHO) działań niepożądanych różnicujące porównywane schematy (R-FM vs R-CHOP)
4. Z uwagi na charakter ocenianej interwencji (chemioterapia) współczynnik *compliance* przyjęto na poziomie 100%.
5. Ze względu na przyjęty horyzont czasowy, który nie przekracza roku, nie uwzględniono dyskontowania kosztów.

6. Założono średnio 6 cykli chemioterapii na pacjenta (dotyczy zarówno schematu R-FM oraz R-CHOP)
7. Średnią powierzchnię ciała pacjentów z populacji docelowej przyjęto na poziomie 1,74 m² bazując na analizie weryfikacyjnej AOTMiT [25]
8. Dawkowanie leków wchodzących w skład schematów chemioterapii R-FM oraz R-CHOP przyjęto zgodnie z dawkowaniem uwzględnionym w badaniu włączonym do analizy klinicznej [REDACTED]
9. Długość cyklu określono na 21 dni (3 tygodnie) zgodnie z rytmem podania leków uwzględnionych w analizie.

Parametry modelu

Dane dotyczące efektywności klinicznej zostały szeroko opisane w pracy [REDACTED] (brak istotnych różnic w zakresie skuteczności pomiędzy rozpatrywanymi schematami: R-FM vs R-CHOP).

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące występowania poważnych działań niepożądanych (stopnia 3 lub 4 WHO).

Tabela 2. Liczby, odsetki i ilorazy szans wystąpienia neutropenii 3 i 4 stopnia; R-FM vs R-CHOP – na podstawie analizy klinicznej [REDACTED]

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Neutropenia 3 i 4 stopnia							
Federico 2013 (II A)	R-FM	170	109* (64)	1,79 (1,15; 2,77)	1,28 (1,06; 1,55)	8 (5; 28)	Wysoka#
	R-CHOP	164	82* (50)				

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia trombocytopenii z uwagi na granice znamienności statystycznej [REDACTED] dla porównywanego punktu w badaniu [11].

Dane dotyczące kosztów

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® – w przypadku pozytywnej decyzji MZ, refundacja 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;**
- aktualny koszt refundacji doksorubicyny, cyklofosfamidu oraz prednizonu wchodzący w skład schematu R-CHOP,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia, które różnicują porównywane terapie.

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

Koszty doksorubicyny

Średni koszt doksorubicyny został oszacowany w ramach analizy CMA dla raka piersi z przerzutami (patrz rozdział 2.2.4.6; Tabela 20 [14]): **0,7625 PLN / mg** (zarówno z perspektywy budżetu NFZ jak i perspektywy wspólnej).

Koszty cyklofosfamidu

Średni koszt cyklofosfamidu został oszacowany w ramach analizy CMA dla raka piersi z przerzutami (patrz rozdział 2.2.4.6; Tabela 20 [14]): **0,7625 PLN / mg** (zarówno z perspektywy budżetu NFZ jak i perspektywy wspólnej).

Koszt prednizonu

Średni koszt prednizonu został oszacowany w oparciu o aktualne obwieszczenie MZ [15]; uwzględniono preparat Encorton (tabl. 20 mg), jako najbardziej odpowiedni do zapewnienia pożądanej dobowej dawki leku dla pacjenta (100 mg [11]).

Zestawienie kosztów leków dla schematów R-FM oraz R-CHOP

Uwzględniając zużycie leków określone na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej oraz średnią powierzchnię ciała na poziomie 1,74 m² wyznaczono średni koszt chemioterapii skojarzonej z udziałem substancji czynnych: doksorubicyna oraz mitoksantron przypadający na leczenie pacjenta z chłoniakiem nieziarnicznym.

Tabela 5. Kalkulacja kosztów leków stosowanych w schematach R-FM oraz R-CHOP (odpowiednio mitoksantronu oraz doksorubicyny) w ramach chemioterapii chłoniaka nieziarniczego

Parametr	R-FM		R-CHOP	
	Mitoksantron	Doksorubicyna	Cyklofosfamid	Prednizon
Zalecane dawkowanie [mg/m ²]		50	750	100
Średnia powierzchnia ciała pacjenta [m ²]		1,74	1,74	1,74
Liczba podań/cykl		1	1	5

Parametr	R-FM	R-CHOP	
Liczba cykli/pacjenta	6	6	6
Zużycie leku/ 6 cykli [mg]	522,00	0,06	5 220,00
Średni koszt / mg [PLN]	0,763	0,060	0,059
Średni koszt / 6 cykli terapii [PLN]	398,03	468,23	309,29

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono koszty leczenia neutropenii w stopniach 3 lub 4 wg. WHO bazując na analizie weryfikacyjnej AOTMiT [1]

Tabela 6. Koszty leczenia neutropenii oraz leukopenii w stopniach 3 lub 4 wg. WHO – na podstawie analizy weryfikacyjnej AOTMiT [1]

Parametr	Dane / obliczenia
Koszt leczenia neutropenii w stopniu 3 lub 4 wg. WHO	780,05 PLN [1]

W tabeli poniżej oszacowano średni koszt leczenia neutropenii oraz leukopenii u pacjentów poddanych terapii R-FM lub R-CHOP.

Tabela 7. Oszacowanie średniego kosztu terapii leukopenii oraz neutropenii u pacjentów poddanych terapii schematami R-CNOP oraz R-CHOP

Parametr	R-FM	R-CHOP
Odsetek chorych z neutropenią w stopniu 3 lub 4 wg. WHO	64%	50%
Koszt leczenia neutropenii / pacjenta / 6 cykli [PLN]*	499,23	390,03

* Koszt został obliczony, jako iloczyn odsetka pacjentów u których wystąpiło dane działanie niepożądane oraz kosztu leczenia danego działania niepożądanego

Compliance

Z uwagi na przeprowadzenie prostej analizy minimalizacji kosztów (CMA) oraz ze względu na podawanie chemioterapii w szpitalu w postaci infuzji dożylniej założono pełne stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich (*compliance* na poziomie 100%). Uwzględnienie mniejszego poziomu *compliance* nie wpływa bezpośrednio na wnioski płynące z analizy CMA (tzn. koszty rozważanych terapii zostaną przeskalowane poprzez przyjęty poziom *compliance*).

5.1.9. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

Tabela 8. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu CMA – chłoniak niezmierniczy

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
	Min	Max	Min	Max	
	<i>Parametry kosztowe</i>				
Koszt jednostkowy doksorubicyny [PLN]		0,7625	Nie dotyczy		Wielkość na podstawie analizy CMA dla raka piersi
Koszt jednostkowy cyklofosfamidu [PLN]		0,0598	Nie dotyczy		Wielkość na podstawie analizy CMA dla raka piersi
Koszt jednostkowy prednizonu[PLN]		0,05925	Nie dotyczy		Na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ [15]
Koszt leczenia neutropenii stopnia 3 lub 4 wg WHO		780,05	Nie dotyczy		W analizie uwzględniono koszty leczenia neutropenii oraz leukopenii w stopniach 3 lub 4 wg. WHO bazując na analizie weryfikacyjnej AOTMIT [1]
	<i>Parametry dotyczące bezpieczeństwa</i>				
Odsetek pacjentów, u których wystąpi poważne zdarzenie niepożądane: neutropenia	Patrz Tabela 6		Nie dotyczy		Wartości wyznaczone na podstawie danych zamieszczonych w badaniu klinicznym włączonym do analizy efektywności klinicznej.
	<i>Pozostałe parametry</i>				
Średnia powierzchnia ciała pacjenta z chłoniakiem niezmierniczym [m ²]	1,74		Nie dotyczy		Średnią powierzchnię ciała pacjentek z populacji docelowej przyjęto na poziomie 1,74 m ² bazując na analizie weryfikacyjnej AOTMIT [25]
Współczynnik compliance	100%		Nie dotyczy		Ze względu na podawanie chemioterapii w szpitalu w postaci infuzji dożyłnej założono pełne stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich.
Stopa dyskontowa	Koszty 0%		Nie dotyczy		Horyzont krótszy niż rok.
Długość cyklu	3 tygodnie (21 dni)		Nie dotyczy		Zgodnie z rytmem podania leków uwzględnionych w analizie oraz dawkowaniem opisanym w badaniach klinicznych
Horyzont czasowy	126 dni (= 6 cykli po 21 dni każdy)	21 dni (1 cykl chemioterapii)	–		W analizie wrażliwości przyjęto horyzont czasowy odpowiadający długości czasu trwania 1 cyklu chemioterapii z wykorzystaniem substancji czynnej mitoksantron oraz odpowiednio maksymalną (8 cykli) liczbę cykli w trakcie leczenia rozpatrywanymi opcjami terapeutycznymi [11]
Perspektywa	NFZ, NFZ+pacjent		Nie dotyczy		Perspektywa determinowana jest przez <i>Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych</i> [16].
Próg opłacalności	119 577 PLN/QALY		Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)		Na podstawie zapisów <i>Ustawy o refundacji</i> [22].

*wartość z perspektywy NFZ równa wartości z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent)

5.1.10. Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii medycznych.

Tabela 9. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych – chłoniak nieziarniczy

Parametr	Interwencja	Komparator	Różnica	Udział w koszcie całkowitym interwencji	Udział w koszcie całkowitym komparatora
Zestawienie kosztów dla porównania R-CNOP vs R-CHOP					
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ/wspólno</i>					
Koszty całkowite [PLN]	██████	1 565,57	██████	100,00%	100,00%
w tym koszt mitoksantronu	██████	–	██████	██████	–
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	██████	390,03	██████	██████	24,9%
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>					
Odsetki pacjentów wolnych od progresji choroby w okresie 3 lat [%]*	63%	68%	-5%	–	–

* Wyznaczono na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej ████████

5.1.11. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) w horyzoncie analizy ekonomicznej. Wynikiem analizy minimalizacji kosztów jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach porównywanych technologii medycznej (zgodnie z §5 ust. 3 *Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach* [16] przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3).

Tabela 10. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – chłoniak nieziarniczy

Strategia leczenia	Porównanie R-FM vs R-CHOP	
	Interwencja	Komparator
<i>Perspektywa NFZ / perspektywa wspólna</i>		
Koszt leczenia [PLN]	██████	1 565,57
Koszt inkrementalny [PLN]	██████	██████

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla wskazania chłoniak nieziarniczy, przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) dla porównań R-FM vs R-CHOP wskazują, że terapia skojarzona z udziałem mitoksantronu jest strategią droższą w porównaniu z komparatorem.

5.1.12. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa

W ramach analizy wrażliwości rozważono następujące warianty (szczegółowo opisane w rozdziale 5.1.9):

- 1) Horyzont czasowy analizy: 1 cykl (21 dni),

Wyniki analizy wrażliwości (patrz tabela poniżej) wykazały stabilność uzyskanych rezultatów w ramach analizy podstawowej.

Wyznaczona progowa cena zbytu netto produkt leczniczego Mitoxantron-Ebewe® jest ceną zbytu netto, dla której łączne koszty stosowania mitoksantronu w chemioterapii skojarzonej równe są łącznym kosztem stosowania technologii opcjonalnej (zgodnie z §5 ust. 4 *Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach* [16]).

Tabela 11. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – chłoniak nieziarniczny

Wariant analizy	Perspektywa NFZ/wspólna			
	Koszt interwencji (schemat R-FM) [PLN]	Koszt komparatora (schemat R-CHOP) [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]	Progowa CZN* [PLN]
Analiza podstawowa	██████	1 565,57	██████	180,14
1) Horyzont - 1 cykl	██████	585,95	██████	87,90

*cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem jej stosowania a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (koszt inkrementalny) jest równa zero

Punkt 6.1.

- 6) Analiza podstawowa AE nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 1–4 (§ 5. ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia) - brak zbiorczego tabelarycznego zestawienia danych wejściowych do modelu.

W analizie ekonomicznej [14] w poniżej wymienionych rozdziałach przedstawiono zbiorcze zestawienie danych wejściowych do modelu:

Analiza CMA:

1.3.2.1. Koszt produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (wnioskowana technologia medyczna)

1.3.2.2. Aktualny koszt refundacji pozostałych produktów zawierających mitoksantron

Model CMA – Rak piersi z przerzutami:

2.4. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

Model CMA – chłoniak nieziarniczny

3.3. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

Model CMA – ostra białaczka nielimfocytowa

4.4. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

Model CUA – stwardnienie rozsiane (RRMS oraz SPMS)

5.5. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

Prawdopodobnie wątpliwości analityka agencji AOTMiT dotyczyły analizy CMA i braku podrozdziału zatytułowanego „Zestawienie parametrów wejściowych modelu”. Z uwagi na przeprowadzenie bardzo prostej analizy CMA przedstawienie danych wejściowych w modelu w dwóch rozdziałach w formie tabelarycznej nie powinno budzić zastrzeżeń, jednakże w celu literalnego dopełnienia wymagań minimalnych MZ [16] w poniższej tabeli dokonano zbiorczego zestawienia danych wejściowych w modelu (dotyczy modelu CMA opisanego w rozdziale „1. ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW” analizy ekonomicznej [14]).

Zestawienie parametrów wejściowych modelu CMA

Tabela 12. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu CMA

Parametr	Dane / Obliczenia
██	██
Koszt jednostkowy mitoksantronu [PLN/mg]	33,3070 PLN
Rak piersi C50.0	
Zalecane dawkowanie	████████
Średnia powierzchnia ciała pacjenta	████████

Parametr	Dane / Obliczenia
Liczba podań/cykl	██████
Zużycie leku/cykl [mg]	██████
Compliance	████
Chłoniak nieziarniczy	
Zalecane dawkowanie	██████
Średnia powierzchnia ciała pacjenta	██████
Liczba podań/cykl	██████
Zużycie leku/cykl [mg]	██████
Compliance	████
Ostra białaczka szpikowa	
Zalecane dawkowanie	██████
Średnia powierzchnia ciała pacjenta	██████
Liczba podań/cykl	██████
Zużycie leku/cykl [mg]	██████
Compliance	████

Punkt 7.1.

7) Biorąc pod uwagę wystąpienie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, brak jest w analizie ekonomicznej oszacowania ilorazu kosztu stosowania i wyników zdrowotnych dla wnioskowanej technologii oraz refundowanego komparatora, a także kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w § 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w § 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia (§ 5. ust. 6 pkt 1, 2, 3 Rozporządzenia) - dotyczy wskazań: rak piersi z przerzutami, chłoniak nieziarniczy (typu non-Hodgkin) – porównanie R-FM vs R-CHOP i R-CNOP vs R-CHOP, ostra białaczka nieлимfocytowa u dorosłych.

Uzasadnienie zasadności przeprowadzenia oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach dla wskazania rak piersi z przerzutami zamieszczono w rozdziale 2.8 Analizy ekonomicznej (str. 38) [14].

Uzasadnienie zasadności przeprowadzenia oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach dla wskazania ostra białaczka nieлимfocytowa u dorosłych zamieszczono w rozdziale 4.1.7 Analizy ekonomicznej (str. 55-56). Natomiast oszacowania o których mowa w § 5. ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach dla porównania HAM vs HIDAC (wskazanie ostra białaczka nieлимfocytowa u dorosłych), dla którego celowe było przeprowadzenie rzeczonych oszacowań zamieszczono w tabeli 74 (str. 79-80) Analizy ekonomicznej [14].

Uzasadnienie zasadności przeprowadzenia oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach dla wskazania chłoniak niezziarnicy zamieszczono w rozdziale 3.7. **Oszacowania o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [115]** analizy ekonomicznej [14] (str. 50). Dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zachodzą powyższe okoliczności, gdyż zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne (Federico 2013 [7]) dowodzące wyższości schematu z udziałem mitoksantronu nad refundowaną technologią medyczną (schemat R-CVP) [11]:

W badaniu *Federico 2013* oceniano przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), definiowane jako czas od momentu włączenia pacjenta do badania do końca okresu obserwacji lub do wystąpienia jednego z następujących zdarzeń: progresji choroby, nawrotu choroby, śmierci z jakiegokolwiek powodu. Wyniki dla tego punktu końcowego otrzymano z analiz krzywych przeżycia *Kapłana-Meiera* i przedstawiono jako odsetki pacjentów leczonych R-FM, R-CHOP oraz R-CVP, u których nie doszło do progresji choroby w 3-letnim okresie obserwacji. Na podstawie danych z krzywych obliczono wartości HR. Poniżej w tabeli zebrano wyniki dla ocenianego punktu końcowego.

Tabela 13. Odsetki pacjentów, u których doszło do progresji choroby w ciągu 3 lat z obliczonym hazardem względnym (HR); R-FM vs R-CVP (Federico 2013) [11]

Badanie	Interwencja	N	n (%)	HR (95% CI)	p	GRADE
Progresja choroby						
<i>Federico 2013</i> (II A)	R-FM	171	63* (37)	0,66 (0,47; 0,94) [^]	bd	Wysoka###
	R-CVP	168	81* (48)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; [^]obliczone przez autorów badania;

#Zbyt mała liczba danych lub nieprecyzyjne oszacowanie efektu; bd - brak danych; ## nie zachowana analiza ITT

Wartość HR dla porównywanych dwóch schematów wynosi 0,66 (95% CI: 0,47; 0,94) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść R-FM – ryzyko wystąpienia progresji choroby w tej grupie stanowi 66% ryzyka w grupie R-CVP.

Dodatkowo w badaniu *Federico 2013* w ramach czasu do wystąpienia zdarzenia oceniano taki punkt końcowy jak czas do wystąpienia niepowodzenia terapii, definiowany jako czas od momentu włączenia do badania do końca okresu obserwacji lub do wystąpienia: remisji mniejszej niż częściowa remisja (PR), przeniesienia pacjenta do innej grupy terapeutycznej po co najmniej jednym cyklu terapii wyjściowej, progresji albo nawrotu choroby lub śmierci. Wyniki dla tego punktu końcowego otrzymano z analiz krzywych przeżycia *Kapłana-Meiera* i przedstawiono jako odsetki pacjentów leczonych R-FM, R-CHOP oraz R-CVP, u których nie zaobserwowano niepowodzenia terapii w 3-letnim okresie obserwacji. Na podstawie danych z krzywych obliczono wartości HR niepowodzenia terapii dla porównania schematów R-FM i R-CVP, natomiast dla schematów R-FM vs R-CHOP HR wystąpienia niepowodzenia terapii obliczyli autorzy analizy. Poniżej w tabeli zebrano wyniki dla ocenianego punktu końcowego.

Tabela 14. Odsetki pacjentów, u których w okresie 3 lat zaobserwowano niepowodzenie terapii wraz z obliczonym hazardem względnym (HR) niepowodzenia terapii; R-FM vs R-CVP (Federico 2013)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	HR (95% CI)	p	GRADE
Niepowodzenie terapii						
<i>Federico 2013</i> (II A)	R-FM	171	70* (41)	0,63 (0,46; 0,87) [^]	0,006 [^]	Wysoka#
	R-CVP	168	91* (54)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; [^]obliczone przez autorów badania; # nie zachowana analiza ITT

Punkt 8.1.

- 8) Analiza wrażliwości AE nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w § 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia (§ 5. ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia). W analizie wrażliwości w części AE dotyczącej stwardnienia rozsianego ustalono arbitralnie zmianę kosztów leczenia objawowego o 30% bez podania uzasadnienia (AE Tab. 99).

W celu oszacowania kosztów leczenia objawowego w zależności od stanu sprawności pacjenta ocenianej w skali EDSS posłużono się najbardziej aktualnymi analizami kosztów leczenia MS w Polsce [21,3]. Koszty zostały oszacowane na podstawie grupy czeskich pacjentów z MS, jednakże można przypuszczać, iż różnice w zakresie organizacji systemów opieki zdrowotnej w Polsce oraz Czechach nie wpływają w sposób wyraźny na dokładność oszacowań. Wydaje się wręcz wysoce prawdopodobne, iż ze względu na znacznie większy wskaźnik hospitalizacji i wizyt lekarskich w Polsce w porównaniu z Czechami oszacowane koszty na podstawie danych czeskich mogą w sposób zauważalny zaniżyć rzeczywiste koszty w leczenia MS w Polsce, stąd w ramach analizy wrażliwości rozważono wariant zakładający ponad 30% wzrost w zakresie kosztów leczenia objawowego.

Arbitralnie przyjęto szeroki zakres zmienności w celu oceny wpływu parametru na wyniki modelowania (dodatkowo uwzględniono również obniżenie o 30% kosztów leczenia objawowego w celu oszacowania wpływu teoretycznych oszczędności w kosztach leczenia objawowego w przypadku unowocześnienia systemu opieki zdrowotnej w szczególności w zakresie opieki paliatywnej).

Punkt 9.1.

- 9) BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit c Rozporządzenia). Oszacowania populacji, w której obecnie stosuje się mitoksantron sprowadzany w ramach importu docelowego, dokonano bez podziału na nazwy handlowe preparatów (Rozdz. 1.3.4. BIA), nie wyodrębniając pacjentów, którzy przyjmują Mitoxantron-Ebewe sprowadzany tym trybem. Nie wskazano, czy informacja o liczbie sprzedanych opakowań leku Mitoxantron-Ebewe w 2014 roku i oszacowana w ten sposób liczba pacjentów (Rozdz. 1.3.3. BIA) uwzględnia lek sprowadzany w ramach importu docelowego.



Punkt 9.2.

- 9) BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit c Rozporządzenia). Oszacowania populacji, w której obecnie stosuje się mitoksantron sprowadzany w ramach importu docelowego, dokonano bez podziału na nazwy handlowe preparatów (Rozdz. 1.3.4. BIA), nie wyodrębniając pacjentów, którzy przyjmują Mitoxantron-Ebewe sprowadzany tym trybem. Nie wskazano, czy informacja o liczbie sprzedanych opakowań leku Mitoxantron-Ebewe w 2014 roku i oszacowana w ten sposób liczba pacjentów (Rozdz. 1.3.3. BIA) uwzględnia lek sprowadzany w ramach importu docelowego.

Do 16 oddziałów wojewódzkich NFZ oraz Centrali NFZ wysłano prośbę o udostępnienie informacji dotyczącej liczby udzielonych zgód na refundację leków (w ramach tzw. importu docelowego) zawierających substancję czynną mitoksantron (*5.08.05.0000037 Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) - 100 mg*) z okresu 2013-2014 [12]. Udostępnione dane NFZ zawierają jedynie informację o liczbie pacjentów (z podziałem na kody ICD-10), u których wykonano świadczenie *5.08.05.0000037 Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) - 100 mg*, stąd bazując na wspomnianych informacjach nie jest możliwe wyodrębnienie liczby pacjentów stosujących dany produkt leczniczy (w szczególności Mitoxantron-Ebewe®).

Ze uwagi na stałe zapotrzebowanie na mitoksantron w Polsce (w szczególności w ostrej białaczce nielimfocytowej) produkty lecznicze zawierające substancję *Mitoxantronum* sprowadzane z zagranicy dzięki zgodzie MZ mogą być dostępne dla świadczeniodawców w wybranych hurtowniach farmaceutycznych (prawdopodobnie sprzedaż tych leków z hurtowni jest również objęta monitoringiem IMS). Przykładowo 04 czerwca 2015 roku wydano komunikat MZ [9] dotyczący dostępu do dwóch produktów (Oncorton oraz Mitoxantron Ebewe) zawierających mitoksantron w hurtowniach w Starej Iwicznej oraz Warszawie.

Ponadto należy zauważyć, iż w analizie BIA [12] rozważono perspektywę budżetu NFZ, stąd rozliczenie podania substancji *Mitoxantronum* odbywa się w ramach świadczenia *5.08.05.0000037 Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) - 100 mg*, na wycenę którego nie wpływa wykorzystany konkretny produkt zawierający mitoksantron, stąd nie jest wymagane w ramach scenariusza „istniejącego” dodatkowe rozważanie udziałów w rynku poszczególnych leków (z wyjątkiem produktu Mitoxantron-Ebewe®). W scenariuszu „nowym” założono, że produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®, jako jedyny refundowany lek zawierający mitoksantron przejmie całkowicie udział w rynku. Wydaje się wysoce prawdopodobne,

iż w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu Mitoxantron-Ebewe® w krótkim okresie czasu powinny pojawić się na obwieszczeniu MZ również odpowiedniki dla rozważanego leku. Jednakże z uwagi na niepewność w zakresie terminów kolejnych decyzji refundacyjnych dotyczących odpowiedników w analizie BIA [12] zdecydowano się na podejście konserwatywne (tj. prawdopodobnie zawiązujące koszty z perspektywy budżetu NFZ, gdyż w przypadku uwzględnienia tańszych odpowiedników dla produktu Mitoxantron-Ebewe® koszty budżetu NFZ zostają ograniczone) i nie uwzględnianie w horyzoncie czasowym analizy kolejnych decyzji refundacyjnych dla odpowiedników rozważanego leku.

Punkt 10.1.

10) BIA nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (§ 6. ust. 1 pkt 3). Przedstawione oszacowania dotyczą jedynie prognozowanych wydatków ponoszonych w przyszłości (scenariusz istniejący/nowy), natomiast brak jest przedstawienia wydatków obecnie ponoszonych przez płatnika.

Ze względu na oszacowaną liczebność populacji docelowej około 70 000 osób (patrz rozdział 1.3.2 *Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe®* w BIA [12]: 36 222 osób z RRMS/SPMS, 15 517 z NHL oraz 14 284 chorych z rakiem piersi z przerzutami), różne schematy chemioterapii stosowane w NHL oraz raku piersi, a także aktualnie istniejący program lekowy dla chorych z RRMS wyznaczenie łącznych kosztów leczenia pacjentów z populacji docelowej wydaje się wysoce problematyczne.

Aktualne koszty samej substancji mitoksantron oscylują w granicach około 1 mln PLN (wyniki analizy BIA w scenariuszu „istniejącym” przy uwzględnieniu kosztu substancji w rozważonych subpopulacjach pacjentów, w szczególności orientacyjnego kosztu substancji w RRMS/SPSM zamiast kosztu hospitalizacji).

Z uwagi na względnie niewielką liczebność populacji pacjentów, u których produkt *Mitoxantron-Ebewe®* będzie stosowany w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej (około 500-600 osób; patrz rozdział 1.3.4. *Populacja, w której obecnie stosuje się substancję czynną mitoksantron* w BIA [12]) nie uwzględnienie w ramach scenariuszy kosztów terapii pozostałej grupy chorych nie wpływa na wyniki analizy (koszt inkrementalny pozostaje niezmienny).

W celu literalnego spełnienia wymagań minimalnych przyjęto orientacyjny koszt leczenia chorych na chłoniaka nieziarniczego na poziomie 39 tys. PLN [20], koszt leczenia chorych z rakiem piersi na poziomie 31,4 tys. PLN [19] oraz średni koszt leczenia chorych z RRMS/SPMS na poziomie 5 629 EUR (1 EUR = 4,1 PLN) [21]. Szczegółowe kalkulacje przedstawiono w tabeli poniżej oraz w kalkulatorze Mitoxantron-Ebewe_MZ_minimalne.xlsx dołączonym do niniejszego uzupełnienia).

Tabela 15. Orientacyjne koszty leczenia chorych z populacji docelowej

Parametr	Dane / Obliczenia
Liczebność populacji docelowej	
Liczba pacjentów chorych na NHL z populacji docelowej	15 517
Liczba pacjentów chorych na raka piersi z populacji docelowej	14 284
Liczba pacjentów chorych na RRMS/SPMS z populacji docelowej	36 222
Średni koszt leczenia / pacjenta [PLN]	
Średni koszt terapii pacjenta z NHL	39 000 PLN
Średni koszt terapii pacjenta z rakiem piersi	31 400 PLN

Parametr	Dane / Obliczenia
Średni koszt terapii pacjenta z RRMS/SPMS	23 078,90 PLN (=5 629 x 4,1)
Średni koszt leczenia [PLN]	
Pacjenci z NHL	605 163 000,00
Pacjenci z rakiem piersi	448 517 600,00
Pacjenci z RRMS/SPMS	835 963 915,80
Łączne koszty leczenia chorych z populacji docelowej [PLN]	1 889 644 515,80

Punkt 11.1.

11) BIA nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy refundacyjnej (§ 6. ust. 5 Rozporządzenia). W analizach wnioskodawcy przy uzasadnieniu utworzenia nowej odrębnej grupy limitowej (Rozdz. 1.5.1. BIA) nie wykazano, że droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej [redacted] leczenie mitoksantronem w rozpatrywanych wskazaniach rejestracyjnych przynosi wyraźną korzyść w postaci poprawy jakości życia pacjentów, stąd z uwagi na brak w aktualnym obwieszczeniu MZ odpowiednika dla produktu Mitoksantron-Ebewe® [15] przyjęto utworzenie odrębnej grupy limitowej dla rozważanego leku. Zalecana droga podania (infuzja dożylna) [6] produktu Mitoksantron-Ebewe® w sposób zdecydowany przekłada się na *compliance* (lek podawany w warunkach szpitalnych pod kontrolą personelu medycznego), tym samym uzyskanie efektów terapeutycznych przedstawionych w ramach analizy klinicznej [redacted] wydaje się wysoce prawdopodobne.

Punkt 12.1.

12) Analiza wpływu na budżet nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 1–7 Rozporządzenia (§ 6. ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia) - brak zbiorczego tabelarycznego zestawienia danych wejściowych do modelu.

W tabeli poniżej przedstawiono zbiorcze zestawienie danych wykorzystanych w modelu BIA [12].

Tabela 16. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu BIA

Parametr	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt jednostkowy mitoksantronu [PLN/mg]	33,3070 PLN	-
Rak piersi C50.0		
Zalecane dawkowanie	[redacted]	[redacted]
Liczba podań/cykl	[redacted]	[redacted]
Średnia powierzchnia ciała	[redacted]	[redacted]
Zużycie leku/cykl [mg]	[redacted]	[redacted]
Liczba cykli/rok	[redacted]	[redacted]

Parametr	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
Compliance	100%	100%
Chłoniak niezziarniczny		
Zalecane dawkowanie	██████████	
Liczba podań/cykl	█	
Średnia powierzchnia ciała	██████	
Zużycie leku/cykl [mg]	██████████	
Liczba cykli/rok	█	
Compliance	100%	100%
Ostra białaczka szpikowa		
Zalecane dawkowanie	██████████	
Liczba podań/cykl	██	
Średnia powierzchnia ciała	██████	
Zużycie leku/cykl [mg]	██████████	
Liczba cykli/rok	██	
Compliance	100%	100%
Stwardnienie rozsiane w postaci RRMS i SPMS		
Zalecane dawkowanie	██████████	
Liczba podań/cykl	█	
Średnia powierzchnia ciała	██████	
Zużycie leku/cykl [mg]	██████████	
Liczba cykli/rok	██	
Compliance	100%	100%

Punkt 13.1.

13) Analiza racjonalizacyjna nie zawiera przedstawienia rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz w art. 26 pkt 2 lit. j ustawy refundacyjnej (§ 7 ust. 1 pkt 1, 2, 3 Rozporządzenia). Przedstawione rozwiązania nie dotyczą refundacji leków.

Zgodnie z zapisem ustawowym (art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte) analiza racjonalizacyjna „...powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.”.

A także z art. 26 pkt 2 lit. J, analiza racjonalizacyjna „...powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet”

Przedłożona analiza racjonalizacyjna dla produktu Mitoxantron-Ebewe (mitoxantronum) realizuje wymieniony powyżej zapis w artykule 25, który wyraźnie wskazuje, że w analizie racjonalizacyjnej należy przedstawić rozwiązania, dotyczące refundacji produktów leczniczych, których objęcie refundacją doprowadzi do uwolnienia środków publicznych. Nie wynika z tego zapisu jednoznacznie, że jedynym słusznym rozwiązaniem za pomocą którego zostaną wygenerowane oszczędności jest objęcie refundacją produktów leczniczych.

Ustawa odnosi w tym przepisie określenie „obejmowanie refundacją” do rozwiązań przedstawianych w analizie racjonalizacyjnej, a nie do leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Nieuzasadnione byłoby interpretowanie zawężająco wyrażenia „objęcie refundacją rozwiązań” jako wyłącznie dotyczącego formalnego procesu objęcia refundacją produktów leczniczych na podstawie art. 24 ust. 1 pkt 1 ustawy refundacyjnej. Zakres znaczeniowy tego wyrażenia obejmuje również rozwiązania prowadzące do zwiększenia ilościowo refundacji produktów o określonych cechach (w tym przypadku tańszych od limitu).

Dodatkowo w art. 26 wyraźnie zaznaczono, iż uwolnienie środków odpowiadających co najmniej wzrostowi kosztów przy wprowadzeniu do refundacji danej interwencji dotyczy wprowadzonych rozwiązań (związanych z refundacją produktów leczniczych), które powinna przedstawiać analiza racjonalizacyjna.

W związku z tym przedłożona analiza dla produktu Mitoxantron-Ebewe (mitoxantronum) w pełni realizuje zapisy ustawowe, gdyż przedstawia takie rozwiązanie dotyczące refundacji leków, a konkretnie zwiększenia ilościowo refundacji produktów tańszych od limitu, które prowadzi do uwolnienia środków w refundacji w wysokości co najmniej równej konsekwencjom finansowym refundacji wnioskowanego produktu wykazanym w analizie wpływu na budżet.

19. Rynek Zdrowia; Ile kosztuje leczenie raka piersi w Polsce? Autor: MS/Rynek Zdrowia 24 maja 2012 09:58; <http://www.rynekzdrowia.pl/Finanse-i-zarzadzanie/Ile-kosztuje-leczenie-raka-piersi-w-Polsce,119986,1.html> [data dostępu 03.08.2015]
20. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 235/2013 z dnia 4 listopada 2013 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „zastosowanie znakowanych radioizotopowo przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chorych na chłoniaki niezwojniste” jako świadczenia gwarantowanego http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2013-SRP/R-08-2013-Zevalin/U_33_527_131104_stanowisko_235_radioizotopy_chloniaki.pdf
21. Szmurło D., Fundament T., Ziobro M. et al., Costs of multiple sclerosis – extrapolation of Czech data to Polish patients; Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res. 14(3), 451–458 (2014)
22. 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.).
23. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135)
24. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
25. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku MabThera (rytuksymab) w podaniu podskórnym w ramach programu lekowego: „RYTUKSYMAB w leczeniu chorych na chłoniaki niezwojniste (ICD 10: C82, C83)” – Analiza weryfikacyjna; Nr: AOTM-OT-4351-25/2014; 23.10.2014
26. Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie chemioterapii (z późn. zm.)
27. Zlecenie MZ: Leki zawierające substancję czynną mitoxantronum - umieszczoną w załączniku nr 2 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. poz. 1520 z późn.zm.)<http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4121-106-2015-zlc> [data dostępu 31.07.2015]

ZAŁĄCZNIK

1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Wskazanie: przerzutowy rak piersi

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	pacjenci z przerzutowym rakiem piersi	nieadekwatna populacja (brak przerzutów do narządów odległych)
Inte rwe ncja	<p>Mono-terapia</p> <p>14 mg/m² i.v.*</p> <p>NC mitoksantron 10-12 mg/m² i.v. dzień 1 cyklofosfamid 600 mg/m² i.v. dzień 1 cykl 21 dni</p> <p>CNF cyklofosfamid 500 mg/m² i.v. dzień 1 mitoksantron 10-12 mg/m² i.v. dzień 1 5-fluorouracyl 500 mg/m² i.v. dzień 1 cykl 21 dni</p>	nieadekwatna dawka nieadekwatny schemat leczenia (w zakresie substancji, dawki, czasu i drogi podania, długości cyklu leczenia)
Komparatory	<p>AC doksorubicyna 60 mg/m² i.v. dzień 1 cyklofosfamid 600 mg/m² i.v. dzień 1 cykl 21 dni</p> <p>CAF cyklofosfamid 500 mg/m² i.v. dzień 1 doksorubicyna 50 mg/m² i.v. dzień 1 5-fluorouracyl 500 mg/m² i.v. dzień 1 cykl 21 dni</p>	nieadekwatny schemat leczenia (w zakresie substancji, dawki, czasu i drogi podania, długości cyklu leczenia)
Wyniki	przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa, stabilizacja choroby, progresja), czas do progresji choroby, czas trwania odpowiedzi, czas do niepowodzenia leczenia, jakość życia, bezpieczeństwo terapii	inne niż wskazane w kryteriach włączenia
Typ badań	badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT)	badania nierandomizowane, obserwacyjne, wtórne, przedkliniczne, opis przypadku
Status publikacji	badania opublikowane pełnotekstowe, publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim	badania dostępne jedynie jako doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty, postery), oraz badania opublikowane w innych niż wskazane językach

*Tę pełną dawkę można powtórzyć 21 dni po pierwszym podaniu, jeśli liczba leukocytów i płytek krwi osiągnie wystarczający poziom.

Wskazanie: chłoniak nieziarniczny (typu *non-Hodgkin*)

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	
Populacja	pacjenci z chłoniakami indolentnymi (FL, MZL)	pacjenci z chłoniakami agresywnymi (DLBCL, PTCL-NOS) nieadekwatna populacja	
Mono-terapia	14 mg/m ² i.v. *	nieadekwatna dawka	
Inter-wen-cja	R-FM rytuksymab fludarabina mitoksantron cykl 21 dni, 4-8 cykli	R-CNOP rytuksymab 375 mg/m ² i.v. dzień 1 cyklofosfamid 750 mg/m ² i.v. dzień 1 mitoksantron 10 mg/m ² i.v. dzień 1 winkrystyna 1,4 mg/m ² i.v. dzień 1 prednizon 50 mg/m ² p.o. dni 1-5 cykl 21-28 dni, 6-8 cykli	nieadekwatny schemat leczenia (w zakresie substancji, dawki, czasu i drogi podania, długości i ilości cykli leczenia; kryterium <u>wyłączenia nie był brak rytuksymabu w obu ramionach</u>)
Komparatory	R-CVP rytuksymab 375 mg/m ² i.v. dzień 1 cyklofosfamid 750 mg/m ² i.v. dzień 1 winkrystyna 1,4 mg/m ² i.v. dzień 1 prednizon 40 mg/m ² p.o. dni 1-5 cykl 21 dni, 4-8 cykli R-CHOP rytuksymab 375 mg/m ² i.v. dzień 1 cyklofosfamid 750 mg/m ² i.v. dzień 1 doksorubicyna 50 mg/m ² i.v. dzień 1 winkrystyna 1,4 mg/m ² i.v. dzień 1 prednizon 100 mg p.o. dni 1-5 cykl 21-28 dni, 4-8 cykli	R-CHOP rytuksymab 375 mg/m ² i.v. dzień 1 cyklofosfamid 750 mg/m ² i.v. dzień 1 doksorubicyna 50 mg/m ² i.v. dzień 1 winkrystyna 1,4 mg/m ² i.v. dzień 1 prednizon 100 mg p.o. dni 1-5 cykl 21-28 dni, 6-8 cykli	nieadekwatny schemat leczenia (w zakresie substancji, dawki, czasu i drogi podania, długości i ilości cykli leczenia; kryterium <u>wyłączenia nie był brak rytuksymabu w obu ramionach</u>)
Wyniki	przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa, stabilizacja choroby, progresja), czas do progresji choroby, czas trwania odpowiedzi, czas do niepowodzenia leczenia, bezpieczeństwo terapii	inne niż wskazane w kryteriach włączenia	
Typ badań	badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT)	badania nierandomizowane, obserwacyjne, wtórne, przedkliniczne, opis przypadku	
Status publikacji	badania opublikowane pełnotekstowe, publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim	badania dostępne jedynie jako doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty, postery), oraz badania opublikowane w innych niż wskazane językach	

*Tę pełną dawkę można powtórzyć 21 dni po pierwszym podaniu, jeśli liczba leukocytów i płytek krwi osiągnie wystarczający poziom.

Wskazanie: ostra białaczka nieлимfocytowa (szpikowa)

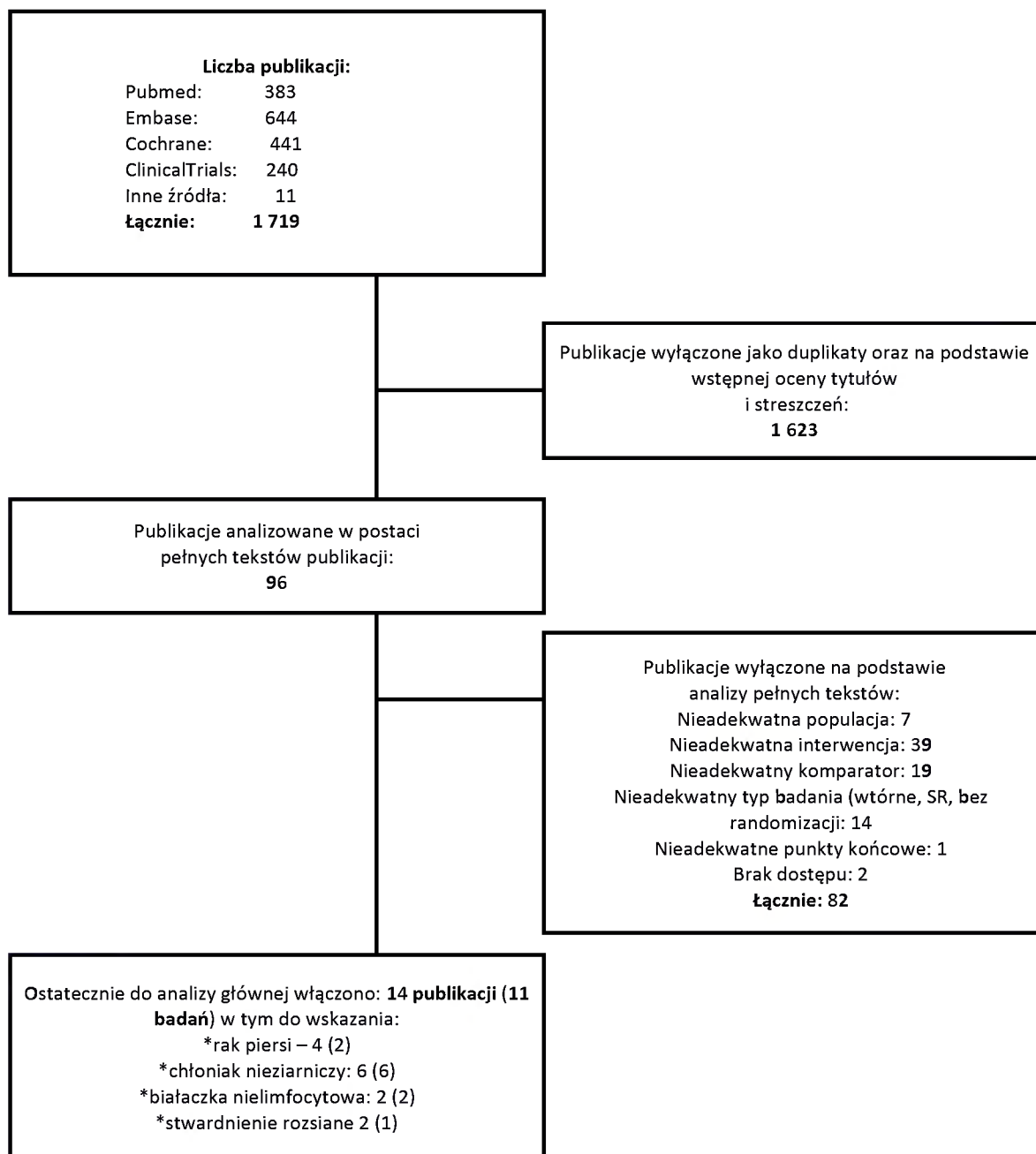
Tabela 3. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla wskazania: ostra białaczka nieлимfocytowa (szpikowa).

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

*w nawrocie, w celu wywołania remisji.

2. Diagram wyszukiwania publikacji

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



3. Piśmiennictwo

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

Nieadekwatna populacja

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

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

8. Mancardi, G. L., Sormani, M. P., Gualandi, F., Saiz, A., Carreras, E., Merelli, E., Donelli, A., Lugaresi, A., Di, Bartolomeo P, Rottoli, M. R., Rambaldi, A., Amato, M. P., Massacesi, L., Di, Gioia M, Vuolo, L., Curro, D., Roccatagliata, L., Filippi, M., Aguglia, U., Iacopino, P., Farge, D., and Saccardi, R. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: A phase II trial. *Neurology* 2015; 84; 1-8
9. (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.
10. 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.
11. 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.
12. Alonso MC, Tabernero JM, Ojeda B, Llanos M, Solà C, Climent MA, Seguí MA, López JJ. A phase III randomized trial of cyclophosphamide, mitoxantrone, and 5-fluorouracil (CNF) versus cyclophosphamide, adriamycin, and 5-fluorouracil (CAF) in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1995;34(1):15-24.
13. Zander AR, Kröger N, Schmoor C, Krüger W, Möbus V, Frickhofen N, Metzner B, Schultze W, Berdel WE, Koenigsmann M, Thiel E, Wandt H, Possinger K, Trümper L, Kreienberg R, Carstensen M, Schmidt EH, Jänicke F, Schumacher M, Jonat W. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support compared with standard-dose

- chemotherapy in breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes: first results of a randomized trial. *J Clin Oncol.* 2004 ;22(12):2273-83.
14. Hainsworth JD. Mitoxantrone, 5-fluorouracil and high-dose leucovorin (NFL) in the treatment of metastatic breast cancer: randomized comparison to cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF) and attempts to improve efficacy by adding paclitaxel. *Eur J Cancer Care (Engl).* 1997;6(4 Suppl):4-9.
 15. Hainsworth JD, Jolivet J, Birch R, Hopkins LG, Greco FA. Mitoxantrone, 5-fluorouracil, and high dose leucovorin (NFL) versus intravenous cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil (CMF) in first-line chemotherapy for patients with metastatic breast carcinoma: a randomized phase II trial. *Cancer.* 1997 ;79(4):740-8.
 16. Fraschini G, Yap HY, Mann G, Buzdar AU, Blumenschein GR, Hortobagyi GN. Chemotherapy with mitoxantrone in combination with continuous infusion vinblastine for metastatic breast cancer. *Cancer.* 1987 ;60(8):1724-8.
 17. Green JA, Slater AJ, Campbell IR, Kelly V. Advanced breast cancer: a randomized study of doxorubicin or mitoxantrone in combination with cyclophosphamide and vincristine. *Breast Cancer Res Treat.* 1996;39(2):155-63.
 18. Venturino A, Comandini D, Simoni C, Merlini L, Naso C, Palumbo R, Fusco V, Porcile G, Pronzato P, Rosso R, Repetto L. Is salvage chemotherapy for metastatic breast cancer always effective and well tolerated? A phase II randomized trial of vinorelbine versus 5-fluorouracil plus leucovorin versus combination of mitoxantrone, 5-fluorouracil plus leucovorin. *Breast Cancer Res Treat.* 2000;60(3):195-200.
 19. Namer M, Soler-Michel P, Turpin F, Chinet-Charrot P, de Gislain C, Pouillart P, Delozier T, Luporsi E, Etienne PL, Schraub S, Eymard JC, Serin D, Ganem G, Calais G, Maillart P, Colin P, Trillet-Lenoir V, Prevost G, Tigaud D, Clavère P, Marti P, Romieu G, Wendling JL. Results of a phase III prospective, randomised trial, comparing mitoxantrone and vinorelbine (MV) in combination with standard FAC/FEC in front-line therapy of metastatic breast cancer. *Eur J Cancer.* 2001;37(9):1132-40.
 20. Leonard RC, Cornbleet MA, Kaye SB, Soukop M, White G, Hutcheon AW, Robinson S, Kerr ME, Smyth JF. Mitoxantrone versus doxorubicin in combination chemotherapy for advanced carcinoma of the breast. *J Clin Oncol.* 1987;5(7):1056-63.
 21. Powles TJ, Jones AL, Judson IR, Hardy JR, Ashley SE. A randomised trial comparing combination chemotherapy using mitomycin C, mitoxantrone and methotrexate (3M) with vincristine, anthracycline and cyclophosphamide (VAC) in advanced breast cancer. *Br J Cancer.* 1991;64(2):406-10.
 22. Capotorto AM, Pavesi L, Pedrazzoli P, Da Prada GA, Zamagni C, Massidda B, Farris A, Martoni A, Lelli G, Robustelli della Cuna G. Randomized, controlled, multicenter phase III trial of standard-dose fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide (FEC), compared with time-intensive FEC (FEC-G) and mitoxantrone-methotrexate-mitomycin C (MMM-G) in metastatic breast carcinoma. *J Chemother.* 2003;15(2):184-91.
 23. Degardin M, Hecquet B, Bonnetterre J, Adenis A, Pion JM, Demaille A. [A study of VMMC protocol (vindesine, mitoxantrone, mitomycin C) as a salvage chemotherapy in advanced breast cancers]. *Bull Cancer.* 1992;79(2):169-76.
 24. Bull JM, Tormey DC, Li SH, Carbone PP, Falkson G, Blom J, Perlin E, Simon R. A randomized comparative trial of adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy. *Cancer.* 1978;41(5):1649-57
 25. Archimbaud E, Jehn U, Thomas X, De Cataldo F, Fillet G, Belhabri A, Peaud PY, Martin C, Amadori S, Willemze R. Multicenter randomized phase II trial of idarubicin vs mitoxantrone, combined with VP-16 and cytarabine for induction/consolidation therapy, followed by a feasibility study of autologous peripheral blood stem cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 1999;13(6):843-9.
 26. Bassan R, Lerede T, Buelli M, Borleri G, Bellavita P, Rambaldi A, Barbui T. A new combination of carboplatin, high-dose cytarabine and cross-over mitoxantrone or idarubicin for refractory and relapsed acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 1998;83(5):422-7.
 27. Bektaş M, Arslan O, Koç H, Akan H, İlhan O, Arat M, Özcan M, Gürman G, Konuk N, Uysal A. Randomised unicenter trial for comparison of three regimens in de novo adult acute nonlymphoblastic leukaemia. *Med Oncol.* 1998;15(3):183-90.
 28. Belhabri A, Thomas X, Troncy J, Assouline D, Michallet M, Wattel E, Tigaud JD, Blanc M, Fièrè D, Archimbaud E. Continuous-infusion carboplatin in combination with idarubicin or mitoxantrone for high-risk acute myeloid leukemia: a randomised phase II study. *Leuk Lymphoma.* 1999;36(1-2):45-55.
 29. Björkholm M, Liliemark J, Gahrton G, Grimfors G, Gruber A, Hast R, Juliusson G, Järnmark M, Killander A, Kimby E, et al. Mitoxantrone, etoposide and ara-C vs doxorubicin-DNA, ara-C, thioguanine, vincristine and prednisolone in the treatment of patients with acute myelocytic leukaemia. A randomized comparison. *Eur J Haematol.* 1995;55(1):19-23.

30. Burnett AK, Hills RK, Milligan DW, Goldstone AH, Prentice AG, McMullin MF, Duncombe A, Gibson B, Wheatley K. Attempts to optimize induction and consolidation treatment in acute myeloid leukemia: results of the MRC AML12 trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(4):586-95.
31. Daenen S, van der Holt B, Verhoef GE, Löwenberg B, Wijermans PW, Huijgens PC, van Marwijk Kooy R, Schouten HC, Kramer MH, Ferrant A, van den Berg E, Steijaert MM, Verdonck LF, Sonneveld P. Addition of cyclosporin A to the combination of mitoxantrone and etoposide to overcome resistance to chemotherapy in refractory or relapsing acute myeloid leukaemia: a randomised phase II trial from HOVON, the Dutch-Belgian Haemato-Oncology Working Group for adults. *Leuk Res.* 2004;28(10):1057-67
32. Lee EJ, George SL, Amrein PC, Paciucci PA, Allen SL, Schiffer CA. An evaluation of combinations of diaziquone, etoposide and mitoxantrone in the treatment of adults with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: results of 8722, a randomized phase II study conducted by Cancer and Leukemia Group B. *Leukemia.* 1998;12(2):139-43.
33. Moore JO, George SL, Dodge RK, Amrein PC, Powell BL, Koltz JE, Baer MR, Davey FR, Bloomfield CD, Larson RA, Schiffer CA. Sequential multiagent chemotherapy is not superior to high-dose cytarabine alone as postremission intensification therapy for acute myeloid leukemia in adults under 60 years of age: Cancer and Leukemia Group B Study 9222. *Blood.* 2005;105(9):3420-7.
34. Wierzbowska A, Wrzesień-Kuś A, Robak T, Jamrozik K, Lech-Marańda E, Hołowiecki J, Kyrzcz-Krzemień S, Kulickowski K, Mazur G, Jędrzejczak WW, Mądry K, Kłoczko J, Piszcz J, Dmoszyńska A, Adamczyk-Cioch M, Maj S, Mariańska B, Konopka L, Hellmann A, Całbecka M. Porównanie wyników leczenia ostrej białaczki szpikowej (OBS) mitoxantronem, etopozydem i małymi dawkami cytarabiny ze standardową chemioterapią daunorubicyną z cytozarem (3+7) u chorych powyżej 60 r.ż. Randomizowane badanie kliniczne II fazy Polskiej Grupy Badawczej ds. Białaczek (PALG). *Acta Haematologica* 2003;43:73-84.
35. Chamorey E, Gressin R, Peyrade F, Rossi JF, Lepeu G, Foussard C, Harrousseau JL, Fabbro M, Richard B, Delwail V, Maisonneuve H, Vilque JP, Thyss A. Prospective randomized study comparing MEMID with a chop-like regimen in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Oncology.* 2005;69(1):19-26
36. Foussard C, Colombat P, Maisonneuve H, Berthou C, Gressin R, Rousselet MC, Rachieru P, Pignon B, Mahé B, Ghandour C, Desablens B, Casassus P, Lamy T, Delwail V, Deconinck E. Long-term follow-up of a randomized trial of fludarabine-mitoxantrone, compared with cyclophosphamide, doxorubicin, vindesine, prednisone (CHVP), as first-line treatment of elderly patients with advanced, low-grade non-Hodgkin's lymphoma before the era of monoclonal antibodies. *Ann Oncol.* 2005;16(3):466-72.
37. Ha CS, Cabanillas F, Lee MS, Tucker SL, McLaughlin P, Rodriguez MA, Younes A, Romaguera JE, Mesina OM, Cox JD. A prospective randomized study to compare the molecular response rates between central lymphatic irradiation and intensive alternating triple chemotherapy in the treatment of stage I-III follicular lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(1):188-93.
38. Jelić S, Milanović N, Tomasević Z, Matković S, Gavrilović D. Comparison of two non-anthracycline-containing regimens for elderly patients with diffuse large-cell non Hodgkin's lymphoma – possible pitfalls in results reporting and interpretation. *Neoplasma.* 1999;46(6):394-9.
39. Nickenig C, Dreyling M, Hoster E, Pfreundschuh M, Trumper L, Reiser M, Wandt H, Lengfelder E, Unterhalt M, Hiddemann W; German Low-Grade Lymphoma Study Group. Combined cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and prednisone (CHOP) improves response rates but not survival and has lower hematologic toxicity compared with combined mitoxantrone, chlorambucil, and prednisone (MCP) in follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Cancer.* 2006;107(5):1014-22.
40. Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Michalis E, Roussou P, Vrakidou E, Repousis P, Angelopoulou MK, Siakantaris MP, Korantzis J, Symeonidis A, Grigorakis V, Stefanoudakis E, Stamatellou M, Bourantas KL, Kalmantis T, Christopoulos G, Kokkinis G, Mihalakeas I, Papayiannis A; Hellenic Cooperative Lymphoma Group. A randomized trial comparing intensified CNOP vs. CHOP in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2003 ;44(4):635-44.
41. Tsimberidou AM, McLaughlin P, Younes A, Rodriguez MA, Hagemester FB, Sarris A, Romaguera J, Hess M, Smith TL, Yang Y, Ayala A, Preti A, Lee MS, Cabanillas F. Fludarabine, mitoxantrone, dexamethasone (FND) compared with an alternating triple therapy (ATT) regimen in patients with stage IV indolent lymphoma. *Blood.* 2002;100(13):4351-7.
42. Unterhalt M, Herrmann R, Tiemann M, Parwaresch R, Stein H, Trümper L, Nahler M, Reuss-Borst M, Tirier C, Neubauer A, Freund M, Kreuser ED, Dietzfelbinger H, Bodenstein H, Engert A, Stauder R, Eimermacher H, Landys K, Hiddemann W. Prednimustine, mitoxantrone (PmM) vs cyclophosphamide, vincristine, prednisone (COP) for the treatment of advanced low-grade non-Hodgkin's lymphoma. German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Leukemia.* 1996;10(5):836-43.

43. Zinzani PL, Gherlinzoni F, Storti S, Zaccaria A, Pavone E, Moretti L, Gentilini P, Guardigni L, De Renzo A, Fattori PP, Falini B, Lauta VM, Mannina D, Zaja F, Mazza P, Volpe E, Lauria F, Aitini E, Ciccone F, Tani M, Stefoni V, Alinari L, Baccharani M, Tura S. Randomized trial of 8-week versus 12-week VNCOP-B plus G-CSF regimens as front-line treatment in elderly aggressive non-Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol.* 2002 ;13(9):1364-9.
44. Mainwaring PN, Cunningham D, Gregory W, Hoskin P, Hancock B, Norton AJ, MacLennan K, Smith P, Hudson GV, Linch D. Mitoxantrone is superior to doxorubicin in a multiagent weekly regimen for patients older than 60 with high-grade lymphoma: results of a BNLI randomized trial of PADriaCEBO versus PMitCEBO. *Blood.* 2001;97(10):2991-7.
45. Nikanfar A, Asvadi I, Vaez J. Mitoxantrone plus cytarabine versus daunorubicin plus cytarabine as induction therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Pak J Med Sci* 2007;23(6):909-912.
46. Pavlovsky S, Gonzalez Llaven J, Garcia Martinez MA, Sobrevilla P, Eppinger-Helft M, Marin A, López-Hernández M, Fernandez I, Rubio ME, Ibarra S, et al. A randomized study of mitoxantrone plus cytarabine versus daunomycin plus cytarabine in the treatment of previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Ann Hematol.* 1994;69(1):11-5.

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

47. Periti P, Pannuti F, Della Cuna GR, Mazzei T, Mini E, Martoni A, Preti P, Ercolino L, Pavesi L, Ribecco A. Combination chemotherapy with cyclophosphamide, fluorouracil, and either epirubicin or mitoxantrone: a comparative randomized multicenter study in metastatic breast carcinoma. *Cancer Invest* 1991;9(3):249-255.
48. Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, Smith AG, Hutchinson RM, Clark RE; Medical Research Council Adult Leukemia Working Party. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood.* 2001 Sep 1;98(5):1302-11
49. Mandelli F, Vignetti M, Suci S, Stasi R, Petti MC, Meloni G, Muus P, Marmont F, Marie JP, Labar B, Thomas X, Di Raimondo F, Willemze R, Liso V, Ferrara F, Baila L, Fazi P, Zittoun R, Amadori S, de Witte T. Daunorubicin versus mitoxantrone versus idarubicin as induction and consolidation chemotherapy for adults with acute myeloid leukemia: the EORTC and GIMEMA Groups Study AML-10. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5397-403.
50. Martiat P, Ghilain JM, Ferrant A, Doyen C, Delannoy A, Chatelain C, Bosly A, Michaux JL, Sokal G. High-dose cytosine arabinoside and amsacrine or mitoxantrone in relapsed and refractory acute myeloid leukaemia: a prospective randomized study. *Eur J Haematol.* 1990;45(3):164-7.
51. Stone RM, Berg DT, George SL, Dodge RK, Paciucci PA, Schulman PP, Lee EJ, Moore JO, Powell BL, Baer MR, Bloomfield CD, Schiffer CA. Postremission therapy in older patients with de novo acute myeloid leukemia: a randomized trial comparing mitoxantrone and intermediate-dose cytarabine with standard-dose cytarabine. *Blood.* 2001;98(3):548-53.
52. Bessell EM, Burton A, Haynes AP, Glaholm J, Child JA, Cullen MH, Davies JM, Smith GM, Ellis IO, Jack A, Jones EL; Central Lymphoma Group UK. A randomised multicentre trial of modified CHOP versus MCOP in patients aged 65 years and over with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2003;14(2):258-67.
53. Economopoulos T, Dimopoulos MA, Mellou S, Pavlidis N, Samantas E, Nicolaides C, Tsatalas C, Papadopoulos A, Papageorgiou E, Papasavvas P, Fountzilias G. Treatment of intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma using CEOP versus CNOP. *Eur J Haematol.* 2002;68(3):135-43.
54. Cowan JD, Osborne CK, Neidhart JA, Von Hoff DD, Constanzi JJ, Vaughn CB. A randomized trial of doxorubicin, mitoxantrone and bisantrene in advanced breast cancer (a South West Oncology Group Study). *Invest New Drugs.* 1985;3(2):149-52
55. Cowan JD, Neidhart J, McClure S, Coltman CA Jr, Gumbart C, Martino S, Hutchins LF, Stephens RL, Vaughan CB, Osborne CK. Randomized trial of doxorubicin, bisantrene, and mitoxantrone in advanced breast cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Natl Cancer Inst.* 1991;83(15):1077-84.
56. Neidhart JA, Gochnour D, Roach RW, Young D, Steinberg JA. A comparative trial of mitoxantrone and doxorubicin in patients with minimally pretreated breast cancer. *Semin Oncol.* 1984;11(3 Suppl 1):11-4. P
57. Neidhart JA, Gochnour D, Roach RW, Steinberg JA, Young D. Mitoxantrone versus doxorubicin in advanced breast cancer: a randomized cross-over trial. *Cancer Treat Rev.* 1983;10 Suppl B:41-6.
58. Neidhart JA, Gochnour D, Roach R, Hoth D, Young D. A comparison of mitoxantrone and doxorubicin in breast cancer. *J Clin Oncol.* 1986;4(5):672-7.

59. Stuart-Harris R, Simes RJ, Coates AS, Raghavan D, Devine R, Tattersall MH. Patient treatment preference in advanced breast cancer: a randomized cross-over study of doxorubicin and mitoxantrone. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1987;23(5):557-61.
60. Henderson IC, Allegra JC, Woodcock T, Wolff S, Bryan S, Cartwright K, Dukart G, Henry D. Randomized clinical trial comparing mitoxantrone with doxorubicin in previously treated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1989;7(5):560-71.
61. Lawton PA, Spittle MF, Ostrowski MJ, Young T, Madden F, Folkes A, Hill BT, MacRae K. A comparison of doxorubicin, epirubicin and mitoxantrone as single agents in advanced breast carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1993;5(2):80-4.
62. Lee CK, GebSKI VJ, Coates AS, Veillard AS, Harvey V, Tattersall MH, Byrne MJ, Brigham B, Forbes J, Simes RJ; Australia and New Zealand Breast Cancer Trials Group (ANZBCTG). Trade-offs in quality of life and survival with chemotherapy for advanced breast cancer: mature results of a randomized trial comparing single-agent mitoxantrone with combination cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil and prednisone. *Springerplus.* 2013;2:391.
63. Harris AL, Cantwell BM, Carmichael J, Wilson R, Farndon J, Dawes P, Ghani S, Evans RG. Comparison of short-term and continuous chemotherapy (mitoxantrone) for advanced breast cancer. *Lancet.* 1990;335(8683):186-90.
64. Anderson JE, Kopecky KJ, Willman CL, Head D, O'Donnell MR, Luthardt FW, Norwood TH, Chen IM, Balcerzak SP, Johnson DB, Appelbaum FR. Outcome after induction chemotherapy for older patients with acute myeloid leukemia is not improved with mitoxantrone and etoposide compared to cytarabine and daunorubicin: a Southwest Oncology Group study. *Blood.* 2002;100(12):3869-76
65. Prescott RJ, Leonard RC. Pilot study and randomised trial of mitoxantrone and ifosfamide for relapsed non-Hodgkin's lymphoma. Scotland and Newcastle Lymphoma group (SNLG) Working Party on Therapy. *Leuk Lymphoma.* 1993;11(1-2):111-4

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

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

76. Hadjigeorgiou GM, Doxani C, Miligkos M, Ziakas P, Bakalos G, Papadimitriou D et al.: A network meta-analysis of randomized controlled trials for comparing the effectiveness and safety profile of treatments with marketing authorization for relapsing multiple sclerosis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2013, 38: 433-439.
77. Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM: Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis. *Clin Ther* 2012, 34(4): 857-869
78. Bjorkholm M, Andersson T, Ahlbom A, Osby E: CNOP (mitoxantrone) chemotherapy is inferior to CHOP (doxorubicin) in the treatment of patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma (meta-analysis). *European Journal of Haematology* 2008, 80: 477-482
79. Ziogas DC, Voulgarelis M, Zintzaras E: A Network meta-analysis of randomized controlled trias of induction treatments In acute myeloid leukemia In the elderly. *Clinical Therapeutics* 2011, 33(3): 254-279

Nieadekwatne punkty końcowe (niewystarczające do oceny skuteczności)

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

Brak dostępu

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

