



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu leku
Mitoxantron-Ebewe (mitoxantronum)
we wskazaniach: rak piersi z przerzutami,
chłoniak nieziarniczny (typu non-Hodgkin),
ostra białaczka nielimfocytowa u dorosłych,
wtórna postępująca (SPMS) lub
nawracająco-ustępująca (RRMS) postać
stwardnienia rozsianego
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4352-1/2015

Data ukończenia: 21 sierpnia 2015

Wykaz skrótów

AC - schemat chemioterapii: doksorubicyna+cyklofosfamid
AE – analiza ekonomiczna
AEs – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL – analiza kliniczna
AML - ostra białaczka szpikowa (ang. acute myeloid leukemia)
APD - analiza problemu decyzyjnego
AW – analiza wnioskodawcy
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji
BIA - analiza wpływu na budżet (ang Budget impact analysis)
BSC - najlepsze leczenie objawowe (ang. best supportive care)
CAF - schemat chemioterapii: cyklofosfamid+doksorubicyna+fluorouracyl
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)
CMA – analiza minimalizacji kosztów
CNF - schemat chemioterapii: cyklofosfamid+mitoksantron+fluorouracyl
CRD - Centre for Reviews and Dissemination
CUA - analiza użyteczności kosztów
CUA – analiza użyteczności kosztów (cost-utility analysis)
CUR – współczynnik koszt-użyteczność (ang. cost-utility ratio)
cytarabina-HD - cytarabina w wysokich dawkach (ang. high dose)
CZN – cena zbytu netto
DA - schemat chemioterapii daunorubicyna+cytarabina
DOX - doksorubicyna
EDSS - Rozszerzona Skala Niewydolności Ruchowej Kurtzkego (ang. Kurtzke Expanded Disability Status Scale)
EPAR – Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (ang. European public assessment report)
FDA – Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GGTP - Gamma-glutamylotransferaza
HSCT - autologiczny przeszczep szpiku kostnego (ang. haematopoietic stem cell transplantation)
ICUR – inkrementalny współczynnik koszt-użyteczność (ang. cost-utility ratio)
IFN - interferon
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
LYG – zyskane lata życia (ang. life years gained)
MA - schemat chemioterapii: mitoksantron+cytarabina
mBC - przerzutowy rak piersi (ang. metastatic breast cancer)
MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnica uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
MTX - mitoksantron
MZ – Minister Zdrowia
NBP - Narodowy Banko Polski
NC - schemat chemioterapii: mitoksantron+cyklofosfamid
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL - chłoniak nieziarniczny (ang. non-Hodgkin lymphoma)

NNT – oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym (ang. – *Number Needed to Treat*)

PFS - przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival)

PKB – Produkt Krajowy Brutto

QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)

QALYG - zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years gained)

R-CHOP - schemat chemioterapii:rytuksymab+cyklofosfamid+doksorubicyna+winkrystyna+prednizon

R-CNOP - schemat chemioterapii:rytuksymab+cyklofosfamid+mitoksantron+winkrystyna+prednizon

RCT – randomizowane badanie kliniczne

R-CVP - schemat chemioterapii:rytuksymab+cyklofosfamid+winkrystyna+prednizon

R-FM - schemat chemioterapii: rytuksymab+fludarabina+mitoksantron

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – ryzyko względne (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*); określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

RRMS - nawracająco-ustępująca postać stwardnienia rozlanego (ang. relapsing remitting multiple sclerosis)

RSS – instrument dzielenia ryzyka

SM - stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex)

SPMS - wtórnie postępująca postać stwardnienia rozlanego (ang. secondary progressive multiple sclerosis)

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

WHO – ang. World Health Organization - Światowa Organizacja Zdrowia

WLR – wykaz leków refundowanych

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 10/2015 z dnia 2 stycznia 2015 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Sandoz Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Sandoz Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Sandoz Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	11
2.3. Problem zdrowotny.....	12
2.4. Wnioskowana technologia medyczna	18
2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	18
2.4.2. Status rejestracyjny	19
2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	21
3. Ocena analizy klinicznej	21
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	23
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	23
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	25
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	27
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy	30
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	30
3.3.1.2. Kryteria włączenia.....	30
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	35
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	37
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	44
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	46
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	48
4. Ocena analizy ekonomicznej	49
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	50
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	51
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	57
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	59
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	59
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	62
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	62
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	64
5. Ocena analizy wpływu na budżet	65
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	69

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	69
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	71
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	72
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	72
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	72
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	72
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	74
9.1. Rekomendacje kliniczne	74
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	78
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	78
11. Opinie ekspertów.....	79
12. Kluczowe informacje i wnioski	81
13. Źródła.....	88
14. Załączniki	89

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

23.06.2015, PLA.4600.1636.2015.MR

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Mitoxantron-Ebewe (mitoxantronum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiołka po 10 ml, kod EAN: 5909991018269

Wnioskowane wskazanie:

- rak piersi z przerzutami
- chłoniak nieziarniczny (typu non-Hodgkin)
- ostra białaczka nielimfocytowa u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi
- wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego,

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Sandoz Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 50 c, 02-672 Warszawa, Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG

Mondseestrasse 11, 4866 Unterach, Austria

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. Sun Pharmaceutical – Oncotron *
2. Teva GmbH – Mitoxantron *

* leki sprowadzane w ramach importu docelowego

Źródło: <http://www.mz.gov.pl/leki/produkty-lecznicze/braki-lekow/komunikat-w-sprawie-oncotron-mitoxantronum>,

Informacje od hurtowni farmaceutycznych wskazanych na stronie internetowej MZ

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 23.06.2015, znak: PLA.4600.1636.2015.MR dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją w ramach chemioterapii i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego:

Mitoxantron-Ebewe (mitoxantronum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiołka po 10 ml, kod EAN: 5909991018269

we wskazaniach:

- rak piersi z przerzutami
- chłoniak nieziarniczny (typu non-Hodgkin)
- ostra białaczka nielimfocytowa u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi
- wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym poinformowano Ministra Zdrowia pismem z dnia 23.07.2015 r., znak AOTMiT-OT-4352-1/AKP/2015. Następnie pismem z dnia 24.07.2015 r. znak PLR.4600.1636.1.2015.MS, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do wnioskodawcy z prośbą o przedłożenie stosownych uzupełnień. Pismem znak PLR.4600.1636.2.2015.MR z dnia 06.08.2015 r. Ministerstwo Zdrowia przekazało do Agencji uzupełnienia do analiz załączonych do wniosku. Ostatecznie ocenione przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

1. [redacted] Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana. Kraków, maj 2015;
2. [redacted] Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza efektywności klinicznej. Instytut Arcana. Kraków, maj 2015;
 - Załącznik 1: „Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej”
 - Załącznik 2: „Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego – analiza efektywności klinicznej”
 - Załącznik 3: „Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nielimfocytowej – analiza efektywności klinicznej”
 - Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu wtórnej postępującej (SPMS) lub nawracająco-ustępującej (RRMS) postaci stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej”.
3. [redacted] Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza ekonomiczna. Instytut Arcana. Kraków, maj 2015;
4. [redacted] Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana. Kraków, maj 2015;
5. [redacted] Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe; Instytut Arcana. Kraków, maj 2015;
6. Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT zawarte w piśmie Ministra Zdrowia znak MZ-PLR.4600.1636.1.2015.MS. Instytut Arcana. Kraków, sierpień 2015.

Wnioskodawca odniósł się do wszystkich uwag. Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały następujących wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych:

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 leczenia wtórnie postępującej (SPMS) lub nawracająco-ustępującej (RRMS) postaci stwardnienia rozsianego.

Odpowiedź wnioskodawcy (fragment):

„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 [są refundowane m.in. „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji” (co oznacza refundację zgodną z ChPL) (...)] [w tym wskazań nieonkologicznych – przyp. analityka Agencji].

Komentarz analityków Agencji:

Możliwość finansowania Mitoksantronu-Ebewe we wskazaniu stwardnienie rozsiane w ramach katalogu chemioterapii budzi wątpliwości, tym bardziej, że w odpowiedzi na zapytanie Agencji, Ministerstwo Zdrowia przekazało następującą informację: „w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej utworzony zostanie nowy program lekowy” (pismo znak PLR.4600.1636.3.2015.MR z dnia 06.08.2015 r.)

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.

Odpowiedź wnioskodawcy (fragment):

„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” [w których zamieszczono ostrzeżenie dotyczące kardiotoxyczności – przyp. analityków Agencji].

(...)

„W badaniu Hartung 2002 nie zidentyfikowano poważnych działań niepożądanych w trakcie terapii mitoksantronem (tj. wszystkie działania zostały sklasyfikowane jako łagodne lub umiarkowane), stąd zgodnie z opinią eksperta medycznego nie wymagają one specjalnej interwencji medycznej (z wyjątkiem obserwacji laboratoryjnej wykonywanej w ramach prowadzonego leczenia). Na podstawie powyższego koszty leczenia działań niepożądanych związanych z terapią mitoksantronem nie zostały uwzględnione w modelu.”

Komentarz analityków Agencji:

Zdaniem analityków Agencji, biorąc pod uwagę, że dla mitoksantronu dostępne są badania obserwacyjne dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leku, nieuwzględnienie ich w AKL wnioskodawcy zmniejsza jej wiarygodność i czyni ją nieaktualną. Wątpliwości budzi także nieuwzględnienie działań niepożądanych w analizie ekonomicznej dotyczącej stwardnienia rozsianego (patrz też Rozdz. 4.5. AWA).

3. 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.

Odpowiedź wnioskodawcy:

„Zgodnie z wynikami analizy klinicznej (...) 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 (...) wydaje się wysoce prawdopodobne.”

Komentarz analityków Agencji:

Powyższe wyjaśnienie wydaje się niewystarczające, tym bardziej, że wyniki analizy klinicznej dla porównania z aktywnymi komparatorami (wskazania onkologiczne) nie wykazały istotnych statystycznie różnic w skuteczności dla większości ocenianych punktów końcowych, co skutkowało przeprowadzeniem przez wnioskodawcę w ramach anlizy ekonomicznej analizy minimalizacji kosztów dla wskazań onkologicznych.

4. 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.

Odpowiedź wnioskodawcy (fragment):

„Przedłożona analiza racjonalizacyjna dla produktu Mitoxantron-Ebewe (mitoxantronum) realizuje (...) 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. (...)

Komentarz analityków Agencji:

Powyższa argumentacja jest niewystarczająca (patrz Rozdz. 8 AWA).

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia nie była do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

Obecnie w Agencji trwa ocena „leków zawierających 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.), stanowiącym wykaz substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne z rozpoznaniem wg ICD-10”.

<http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4121-106-2015-zlc>

2.3. Problem zdrowotny

Rak piersi z przerzutami

ICD-10: C50 Nowotwór złośliwy piersi

Poniższe cytaty pochodzą z APD wnioskodawcy (Rozdz. 1.1.)

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Rak piersi (rak sutka, rak gruczołu sutkowego) jest nowotworem złośliwym występującym głównie u kobiet, który wywodzi się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. (...)

Przerzutowy rak piersi, zgodnie z opinią eksperta medycznego definiowany jest jako IV stopień zaawansowania (rak piersi rozsiały/uogólniony). Rozsiały rak piersi może mieć charakter pierwotny (rozpoznany po raz pierwszy w stadium uogólnienia) lub nawrotowy, kiedy do rozsiewu lub nieoperacyjnej wznowy miejscowej dochodzi po pewnym czasie od leczenia radykalnego.

Epidemiologia

Rak piersi (wg klasyfikacji ICD-10 - C50) jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w większości krajów świata, stanowiąc około 23% ogółu zachorowań na nowotwory złośliwe u płci żeńskiej. Szacuje się, że w 2002 roku rozpoznano na świecie ponad 1 150 000 nowych przypadków raka piersi, w 2007 roku liczba ta wzrosła do około 1 300 000. Rak piersi jest drugim, po raku płuca, najczęściej diagnozowanym na świecie nowotworem złośliwym (około 1 350 000 nowych zachorowań w 2002 roku). (...)

Polska należy do krajów o średniej zachorowalności na raka piersi, zaś krajowe rejestry nowotworowe odnotowują zachorowalność nieznacznie poniżej średniej światowej. W ostatnich latach liczba nowych zachorowań na raka piersi w Polsce przekroczyła 16,5 tys. rocznie (standaryzowany współczynnik zachorowalności około 52/100 000) (...)

Brak wiarygodnych danych dotyczących zapadalności i rozpowszechnienia IV stadium zaawansowania raka piersi w Polsce. Jedyne dane jakie udało się zidentyfikować pochodzą z dwóch publikacji – *Krzyżak et al.* i *Dyczka*. Badanie *Krzyżak et al.* przeprowadzono w latach 2001-2002 w województwie podlaskim, przed wprowadzeniem badań przesiewowych w kierunku raka piersi. Wykazano, że 31,3% chorych na raka piersi w momencie diagnozy jest w stadium miejscowym, prawie 50% w stadium regionalnym, a 11,9% w stadium przerzutowym. Dane te w odniesieniu do stadium przerzutowego mogą być jednak zawyżone, z uwagi na lepszą wykrywalność raka piersi na etapach mniej zaawansowanych po wprowadzeniu badań przesiewowych. Ponadto dotyczą jedynie chorych z rozsiałym rakiem piersi rozpoznany po raz pierwszy w stadium uogólnienia. W publikacji *Dyczka* odsetek kobiet z rakiem piersi u których przerzutowy rak piersi ma charakter pierwotny szacowany jest na 10%; u 20% kobiet do rozsiewu dochodzi po pewnym czasie od leczenia radykalnego (...)

Obraz kliniczny

Najczęstszy objaw raka piersi to bezbolesny guz bądź zgrubienie w obrębie gruczołu piersiowego. Może wystąpić także wiele objawów makroskopowych, tj. zaburzenie symetrii, deformacja piersi lub różnorodne zmiany na skórze, ból, wyciek z brodawki, złuszczenie się okolicy brodawki. Wiele z objawów pojawia się dopiero w przypadku większego zaawansowania choroby (...)

Leczenie i cele leczenia

W chorobie uogólnionej stosuje się przede wszystkim leczenie systemowe – hormonoterapię, chemioterapię, leczenie biologiczne, a także leczenie miejscowe – radioterapię, lub leczenie chirurgiczne (...)

Leczenie nawrotów: W przypadku nawrotów raka piersi stosuje się leczenie chirurgiczne (mastektomia, limfadenektomia) i/lub radioterapię. W niektórych przypadkach można rozważyć uzupełniające leczenie systemowe w zależności od statusu receptorów steroidowych i Chorzy, u których wystąpiły nawroty w postaci rozsianej powinni być leczeni zgodnie z zaleceniami dotyczącymi terapii przerzutowego raka piersi. Leczenie przerzutowego raka piersi: U wielu chorych w dobrym stanie ogólnym można skutecznie opanować

proces nowotworowy za pomocą leczenia systemowego, które łagodzi objawy zaawansowanego nowotworu, może prowadzić do remisji ognisk przerzutowych oraz przedłużać życie.

Nie można wskazać optymalnego schematu chemioterapii u chorych na zaawansowanego raka piersi. Schematy wielolekowe zwykle pozwalają uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi i dłuższy czas do progresji niż monoterapia. (...)

Przebieg naturalny i rokowanie

Nieleczony rak piersi nieuchronnie prowadzi do zgonu. W zależności od cech biologicznych może rosnąć powoli, rozwijać się miejscowo i prowadzić do destrukcji gruczołu, owrzodzeń i martwicy. W przypadku wystąpienia zakażenia lub masywnego krwawienia może dojść do śmierci chorej. U części pacjentek dochodzi do uogólnienia procesu chorobowego i wystąpienia przerzutów odległych, czyli do rozwoju przerzutowego (rozszianego) raka piersi.

U niektórych chorych obserwuje się przerzuty już w chwili diagnozy, co zazwyczaj wiąże się z szybkim przebiegiem choroby i krótkim czasem przeżycia.

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. Odsetek przeżyć 5-letnich w I stadium raka piersi wynosi 95% i wraz z postępującym zaawansowaniem choroby maleje o połowę, w ostatnim stopniu zaawansowania sięgając kilku procent (...)

Chłoniak nieziarniczny

ICD-10:

C82 Chłoniak nieziarniczny guzkowy [grudkowy]

C83 Chłoniak nieziarniczny rozlany

C84 Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T

C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego

C96 Inny i nieokreślony nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych

Poniższe cytaty pochodzą z APD wnioskodawcy (Rozdz. 1.2)

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Chłoniaki nieziarnicze (NHL, ang. *non-Hodgkin lymphoma*) to grupa chorób nowotworowych charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, limfocytów T lub naturalnych komórek cytotoksycznych – NK. Większość NHL to rozrosty limfocytów B (86%), rzadziej T (12%) i komórek NK (2%) (...)

Dla celów klinicznych, aby ułatwić wybór metody leczenia, chłoniaki nieziarnicze dzieli się na chłoniaki o powolnym przebiegu (indolentne), dużym stopniu złośliwości (agresywne) oraz chłoniaki bardzo agresywne. (...)

Tabela 1. Klasyfikacja kliniczna wybranych chłoniaków nieziarnicznych

Chłoniaki indolentne	Chłoniaki agresywne	Chłoniaki bardzo agresywne
chłoniak grudkowy (FL)	<i>chłoniak rozlany</i> z dużych komórek B (DLBCL)	chłoniak/ białaczka limfoblastyczna T-komórkowa (T-ALL/LBL)
przewlekły chłoniak/ limfatyczna (CLL/SLL) białaczka	chłoniak z komórek płaszczka (MCL) ¹	
chłoniaki strefy brzeżnej (MZL) ²	chłoniak z obwodowych komórek T, nieokreślony (PTCL-NOS)	

Epidemiologia

Częstość występowania NHL (ICD C82-C85, C96) zależy od obszaru geograficznego i wynosi 2-18/100 000 mężczyzn i 1-11/100 000 kobiet. (...)

Wg informacji z KRN, w 2012 roku żyło w Polsce 13 125 osób z chłoniakami nieziarniczymi rozpoznanymi w latach 2003-2012. Od momentu diagnozy w 2008 roku, do roku 2012 przeżyły 8 509 osoby (chorobowość 5-letnia).

Współczynnik standaryzowany zapadalności na chłoniaki nieziarnicze ogółem wynosił 5,86 dla mężczyzn o 4,2 dla kobiet.

Obraz kliniczny

Jedną z najczęstszych przyczyn zgłaszania się chorych do lekarza jest powiększenie węzłów chłonnych (limfadenopatia), obecność guzów w obszarze pozawęzłowym i objawów ogólnych (gorączka, poty nocne, spadek masy ciała). Z wyjątkiem chłoniaka wielkokomórkowego rozlanego węzły chłonne powiększają się powoli i są niebolesne (...)

Leczenie i cele leczenia

(...) obecnie najwłaściwszym postępowaniem indukującym odpowiedź u chorych z indolentnym, zaawansowanym NHL jest immunochemioterapia, oparta na schematach R-COP/R-CVP i R-CHOP/R-CHVP, natomiast u chorych, u których nie jest planowana intensyfikacja auto-HSCT, należy uznać za równorzędne schematy z analogami puryn. W razie nawrotu po czasie krótszym niż 12 miesięcy zaleca się zastosowanie chemioterapii indukującej z użyciem innych niż w poprzedniej linii cytostatyków. Jeśli natomiast progresja ma miejsce w czasie >12 miesięcy, można rozważyć leczenie wg schematu którym udało się osiągnąć pierwszą remisję (...)

Leczeniem z wyboru agresywnych chłoniaków B-komórkowych o ograniczonym stopniu zaawansowania (I-II wg Ann Arbor) jest zastosowanie schematu CHOP lub pochodnych w połączeniu z rytyksumabem i uzupełniającą radioterapią w miejscu pierwotnej lokalizacji chłoniaka. W chłoniakach T-komórkowych zaleca się podobny schemat postępowania, ale bez immunoterapii

W przypadku chłoniaków w stopniu III i IV, standardem leczenia jest immunochemioterapia wg schematów podobnych jak w stopniu I i II, ale w większej liczbie cykli. (...)

Przebieg naturalny i rokowanie

Rokowanie w chłoniakach nieziarniczych zależy od typu histologicznego a także stopnia zaawansowania chłoniaka. W NHL o przebiegu powolnym (indolentnym), chorzy przeżywają bez leczenia od kilku do kilkunastu lat, jednakże ok. 20% tych chłoniaków może ulec histologicznej transformacji w postaci NHL o dużym stopniu złośliwości i wymagać leczenia jak postaci agresywne. Większość chłoniaków o powolnym przebiegu (85%) jest rozpoznawana w III lub IV stadium zaawansowania, co jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym. Charakterystyczną cechą chłoniaków indolentnych jest występowanie nawrotów ze stałą częstością w dowolnie długim czasie obserwacji. W NHL agresywnych przeżycie pacjentów bez leczenia sięga kilkunastu miesięcy (...)

Ostra białaczka nieлимfocytowa

ICD-10: C92.0 Ostra białaczka szpikowa

Poniższe cytaty pochodzą z APD wnioskodawcy (Rozdz. 1.3)

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Ostra białaczka nieлимfocytowa (ANLL ang. *acute non-lymphocytic leukemia*, AML, ang. *acute myeloid leukemia* – ostra białaczka szpikowa) jest chorobą w której dochodzi do klonalnej proliferacji i kumulacji niedojrzałych morfologicznie i czynnościowo komórek blastycznych, wywodzących się z prekursorowej, stransformowanej nowotworowo komórki mieloidalnej. Naciekanie szpiku przez komórki białaczkowe prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoezy i w konsekwencji do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii. Ostra białaczka szpikowa jest niejednorodną grupą chorób, a jej postać zależy od stopnia dojrzałości i zróżnicowania i klonu białaczkowego. (...)

Epidemiologia

Ostre białaczki stanowią około 40% białaczek u ludzi dorosłych, a wśród nich 70 % przypadków stanowią ostre białaczki szpikowe (wg klasyfikacji ICD – C92.0) W Polsce nie ma wiarygodnych danych dotyczących epidemiologii AML u osób dorosłych – dane raportowane przez KRN są niepełne i nie podają odrębnych danych dla ostrej białaczki szpikowej (...)

Najaktualniejsze dane KRN dotyczą zapadalności na białaczki szpikowe (sumarycznie przewlekłe i ostre). Poniższa tabela przedstawia liczbę zachorowań i wskaźniki zapadalności na białaczki szpikowe w Polsce w 2012 roku

Tabela 2. Liczba zachorowań i wskaźniki zapadalności na białaczki szpikowe w Polsce w 2012 roku wg KRN

Płeć	Liczba zachorowań	Zapadalność (na 100 000 osób)	
		współczynnik surowy	współczynnik standaryzowany
Mężczyźni	628	3,4	2,4
Kobiety	561	2,8	1,7

(...) Wg najnowszych danych PALG, opublikowanych w 2014 roku, w latach 2004–2010 zgłaszano rocznie około 650 zachorowań na ostre białaczki szpikowe, z czego 80% stanowiła AML – zgłaszano średnio 538 przypadków rocznie. (...)

Brak jest danych dotyczących chorobowości ostrych białaczek szpikowych w Polsce. Jedyne dostępne dane odnoszą się do białaczek ogółem. Zgodnie z danymi KRN w 2012 roku żyło w Polsce 12 677 osób z białaczką rozpoznaną w latach 2003-2012. Od momentu diagnozy w 2008 roku, do roku 2012 przeżyły 8 105 osoby (chorobowość 5-letnia).

Obraz kliniczny

Najważniejsze objawy kliniczne AML są konsekwencją obecności komórek białaczkowych w szpiku, krwi obwodowej oraz innych narządach. Nacieczenie szpiku przez patologiczne blasty prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoezy i w rezultacie do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii. (...)

Leczenie i cele leczenia

Zasadniczo leczenie ostrej białaczki szpikowej składa się z trzech etapów: indukcji remisji, konsolidacji i leczenia pokonsolidacyjnego.

Indukcja remisji jest polichemioterapią mającą na celu zredukowanie masy komórek białaczkowych do ilości niewykrywalnej standardowymi metodami hematologicznymi i przywrócenie normalnej hematopoezy (osiągnięcie całkowitej remisji). Standardem dla terapii indukującej u młodszych (<60 r.ż.) pacjentów z AML jest protokół 3+7 z daunorubicyną w dawce 60-90 mg/m² stosowaną przez 3 dni oraz cytarabiną (Ara-C) podawaną w ciągłym wlewie dożylnym kroplowym w dawce 100-200 mg/m² przez 7 dni. Spośród innych antybiotyków antracyklinowych w leczeniu wykorzystywana jest idarubicyna (10-12 mg/m²) oraz pochodna antrachinonu – mitoksantron (10-12 mg/m²). Używane są także różne warianty tego leczenia polegające na zmianie dawkowania lub dodaniu trzeciego leku przeciwnowotworowego: tioguaniny, etopozydu, kladrybiny lub fludarabiny. U chorych w wieku >60 lat leczenie indukujące remisję jest w większym stopniu zindywidualizowane i dostosowane do wskaźników stanu biologicznego. Chorych w starszej grupie wiekowej dzieli się na 3 podgrupy – zdolnych do tolerowania leczenia takiego jak dla chorych <60 r.ż., mogących otrzymywać leczenie podobne jak dla chorych <60 r.ż. w zredukowanych dawkach i kwalifikujących się jedynie do leczenia objawowego i wspomagającego. Regeneracja szpiku i remisja po leczeniu indukującym występuje po 3–6 tygodniach (...)

Po uzyskaniu całkowitej remisji, aby usunąć minimalną chorobę resztkową (MRD, ang. *minimal residual disease* – obecność komórek białaczkowych w liczbie niewywołującej objawów klinicznych, wykrywanej tylko czułymi metodami (cytometria przepływową, badania molekularne) konieczne jest wdrożenie terapii konsolidującej. Podstawą leczenia konsolidującego jest chemioterapia z zastosowaniem wysokich dawek Ara-C (HiDAC, ang. *high dose Ara-C*). Standardowe leczenie konsolidujące składa się z jednego do czterech

cykli cytarabiny w dawce 2-3 mg/m² co 12h w dniu 1, 3 i 5. Potwierdzono skuteczność zastosowania dwóch cykli terapii – HiDAC i HAM (Ara-C 1,5 g/m² w dniach 1-3 i mitoksantron 10 mg/m² w dniach 3-5)

(...)

W przypadku nawrotu choroby, postępowanie zależy od czasu po jakim wystąpił. W nawrotach późnych po >6 miesiącach można powtórzyć taki sam cykl indukujący remisję. W nawrotach wczesnych, zaleca się rozważenie leczenia drugiego rzutu (zastosowanie leków niewykazujących krzyżowej oporności z lekami podstawowymi, zmiana kombinacji leków lub zastosowanie nowych leków w ramach badań klinicznych) tak jak w przypadku oporności na leczenie indukcyjne. Jeżeli uzyska się kolejną CR lub PR, należy bezzwłocznie dążyć do leczenia poprzez allo-HSCT lub gdy to niemożliwe, w ramach badań klinicznych, gdyż kolejne remisje są mniej trwałe. Optymalne postępowanie w przypadku nawrotów AML nie zostało jednak do tej pory ustalone (...)

Przebieg naturalny i rokowanie

Największą szansę wyleczenia mają chorzy w wieku <60 lat, z korzystnymi zmianami cytogenetycznymi, bez obciążających zmian molekularnych, u których leczenie indukujące szybko spowodowało całkowitą remisję (CR, ang. *complete remission*) i którzy nie mają zmian pozaszpikowych. Wiek powyżej 60 lat jest złym czynnikiem prognostycznym, prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat dotyczy niecałych 5% chorych. Sama polichemioterapia umożliwia uzyskanie wyleczenia w białaczce promielocytowej (do 90%) i w niektórych postaciach o korzystnym rokowaniu (50%); w pozostałej większości wyleczalność wynosi 10–15%. U osób młodych zastosowanie bardzo intensywnej chemioterapii zwiększa odsetek 5-letnich przeżyć do ~40%, a przeszczep komórek krwiotwórczych pozwala wyleczyć >60% chorych

Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2–3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej z powodu infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej

Stwardnienie rozsiane

ICD-10: G35 Stwardnienie rozsiane

Poniższe cytaty pochodzą z APD wnioskodawcy (Rozdz. 1.4)

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Stwardnienie rozsiane (ang. *multiple sclerosis*, MS) jest przewlekłą, zapalną, autoimmunologiczną, demielinizacyjną chorobą OUN. Według powszechnie stosowanego podziału choroba może przybierać cztery główne postacie kliniczne:

- postać nawracająco-ustępująca (ang. *relapsing remitting*; RRMS) – następujące po sobie rzuty i remisje, najczęściej występująca postać choroby (ok. 85% chorych),
- postać wtórnie postępująca (ang. *secondary progressive*; SPMS) – przebieg początkowo z rzutami i remisjami, a następnie stopniowe pogarszanie się stanu klinicznego bez wyraźnie zaznaczonych rzutów,
- postać pierwotnie postępująca (ang. *primary progressive*; PPMS) – przebieg od początku bez rzutów (ok. 10% chorych),
- postać postępująco-nawracająca (ang. *progressive relapsing*; PRMS) – przebieg od początku stopniowo postępujący z wyraźnymi rzutami choroby, między którymi następuje stopniowe pogarszanie się stanu klinicznego (...)

Epidemiologia

(...) Ze względu na brak wiarygodnych badań epidemiologicznych obejmujących cały kraj, wskaźnik chorobowości w Polsce waha się w przedziale 45-92 osób na 100 000 mieszkańców. Polska zaliczana jest więc do krajów wysokiego współczynnika chorobowości. Według danych z 2010 roku pochodzących z wielośrodkowego badania pilotażowego przeprowadzonego w Polsce, chorzy na postać wtórnie postępującą MS stanowili 16,8%, z kolei postać nawracająco-ustępującą MS miało 70,5% chorych, postać pierwotnie postępującą – 8,4%, a u 2,5% chorych rozpoznano łagodną odmianę stwardnienia rozsianego (autorzy wskazują na prawdopodobne przeszacowanie populacji z RRMS i niedoszacowanie pozostałych). (...)

Obraz kliniczny

(...) Objawy MS można podzielić na dwie kategorie:

- związane z demielinizacją i utratą aksonów, np. zaburzenia czucia w kończynach, zapalenie pozagałkowe nerwu wzrokowego, niedowład i spastyczność kończyn dolnych, niezborność chodu, zaburzenia funkcji zwieraczy, nerwobóle, upośledzenia funkcji poznawczych,
- związane prawdopodobnie z uwalnianiem cytokin, wolnych rodników oraz proteaz, np. ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, depresja.

Dodatkowo objawy można podzielić na rzuty choroby (objawy rozwijają się gwałtownie w ciągu kilku minut lub godzin i zazwyczaj znikają w ciągu paru godzin, dni albo tygodni) oraz objawy przewlekłe. (...)

Leczenie i cele leczenia

Rozważając metody leczenia stwardnienia rozsianego trzeba wziąć pod uwagę trzy aspekty:

- leczenie rzutu choroby polegające na łagodzeniu następstw choroby – zminimalizowaniu uszkodzeń neurologicznych w trakcie zaostrzenia: glikokortykoidy, leki immunosupresyjne,
- leczenie modyfikujące naturalny przebieg SM mające na celu zmniejszenie częstości rzutów i wydłużenie czasu remisji, a przez to spowolnienie postępu niepełnosprawności: leki immunosupresyjne i/lub immunomodulujące,
- leczenie objawowe, oddziałujące na poszczególne objawy takie jak spastyczność, zaburzenia czynności zwieraczy, zmęczenie, ból, depresję czy zaburzenia funkcji seksualnych: preparaty przeciwbólowe, zmniejszające napięcie mięśni, poprawiające sprawność działania pęcherza moczowego, leki przeciwdepresyjne

Leczenie pierwszej linii: Lekami o udowodnionej skuteczności w modyfikowaniu przebiegu MS, które można stosować u dzieci od 12. roku życia oraz dorosłych są: interferon beta-1a (produkt leczniczy Avonex[®]), interferon beta-1a (produkt leczniczy Rebif[®]), interferon beta-1b (produkt leczniczy Betaferon[®], Extavia[®]), octan glatirameru (produkt leczniczy Copaxone[®])

Leczenie drugiej linii : Leczenie drugiej linii uwzględnia podanie: natalizumabu w monoterapii (produkt leczniczy Tysabri[®]) (...), fingolimodu (produkt leczniczy Gilenya[®])

Leczenie trzeciej linii : U pacjentów z agresywną postacią choroby, którzy nie odpowiedzieli na leczenie pierwszej lub drugiej linii, najczęściej stosuje się immunosupresję mitoksantronem

W przypadku leczenia objawowego w Polsce opublikowane w 2013 roku standardy postępowania skupiają się na leczeniu spastyczności, która jest jednym z czynników najbardziej obniżających jakość życia u pacjentów z MS oraz istotnym w rozwoju innych objawów tj. zaburzenia chodzenia, ból, zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych i zaburzenia snu. Stosowane do tej pory leki w leczeniu spastyczności i innych objawów mają umiarkowaną skuteczność i wymagają stosowania politerapii

(...) Należy mieć na uwadze, że spośród wymienionych (...) leków wskazania do stosowania w SPMS mają jedynie interferon beta-1b oraz mitoksantron (FAD, US). Obecnie w Polsce brak jest ogólnie przyjętego i stosowanego algorytmu leczenia postaci wtórnie postępującej MS.

Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg stwardnienia rozsianego zależy głównie od wieku zachorowania oraz jego postaci. Duża zmienność przebiegu MS utrudnia określenie rokowania. Najlepiej rokują chorzy z początkowymi objawami o małym nasileniu, które były przemijające, a u których kolejne objawy wystąpiły po długim okresie czasu (...)

Stwardnienie rozsiane nie jest chorobą śmiertelną, ale prowadzi do postępującej niepełnosprawności i związanych z nią powikłań, które stanowią zagrożenie dla życia. (...)

Oszacowanie populacji wg danych NFZ

W poniższej tabeli przedstawiono dane przekazane Agencji przez NFZ (pismo znak DGL.036.89.2015.W.24016.ALA z dnia 17.08.2015 r.) dotyczące liczby pacjentów z wnioskowanymi rozpoznaniem wg ICD-10:

Tabela 3. Liczba pacjentów z wnioskowanymi rozpoznaniem ICD-10 wg danych NFZ.

Rozpoznanie ICD-10	Liczba pacjentów ogółem				Liczba pacjentów, którzy otrzymali zgody na refundację leków zawierających mitoxantronum			
	2012	2013	2014	2015 (I-V)	2012	2013	2014	2015 (I-V)
G35	43 855	43 875	43 877	34 694	-	-	-	-
C50	158 553	166 056	174 032	137 890	21	19	15	5
C82	5 948	5 927	5 727	3 948	-	1	2	-
C83	10 435	10 799	10 762	7 689	4	8	5	3
C84	2 053	2 114	2 244	1 496	1	-	1	-
C85	6 445	7 169	8 058	5 886	3	8	8	1
C92.0	2 730	2 949	3 130	2 050	53	119	150	48
C96	2 900	2 954	2 905	1 885	1	1	-	-

Oszacowanie populacji wg ekspertów klinicznych i przedstawicieli organizacji reprezentujących pacjentów przedstawiono w Rozdz. 5.2. AWA.

2.4. Wnioskowana technologia medyczna**2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej****Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego**

Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Mitoxantron-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiołka po 10 ml, kod EAN 5909991018269
Substancja czynna	mitoksantronu (Mitoxantronum) w postaci chlorowodoru mitoksantronu
Droga podania	dożylnie
Mechanizm działania	Grupa farmakoterapeutyczna: antracykliny i substancje pokrewne Kod ATC: L01DB07 Mitoksantron jest syntetycznym antybiotykiem z grupy antracenodionów (pochodną antrachinonu) o właściwościach cytostatycznych i immunosupresyjnych. Mitoksantron wiąże się z jądrowym DNA, zaburzając procesy transkrypcji i translacji. Zaburza czynność RNA i jest silnym inhibitorem topoisomerazy II, enzymu odpowiedzialnego za rozplatanie i naprawę uszkodzonych nici DNA. Mitoksantron działa cytotoksycznie zarówno na proliferujące, jak i nieproliferujące komórki ludzkie w hodowlach, co wskazuje, że nie działa specyficznie na cykl komórkowy. In vitro hamuje proliferację limfocytów T i B, makrofagów, upośledza prezentację antygenów, wydzielanie interferonu gamma, TNF α i IL-2.

Źródło: ChPL Mitoxantron-Ebewe

Mitoxantron-Ebewe jest jedynym preparatem zarejestrowanym w Polsce zawierającym substancję czynną mitoksantron, jednak podobnie jak inne preparaty, takie jak Oncotron czy Mitoxantron Teva, jest sprowadzany w ramach importu docelowego.

Źródło: korespondencja z hurtowniami farmaceutycznymi, korespondencja z MZ

2.4.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	narodowa																								
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. 8.10.2012 r. 2. 8.10.2012 r.																								
Wnioskowane wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> rak piersi z przerzutami chłoniak nieziarniczny (typu non-Hodgkin) ostra białaczka nieлимfocytowa u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego 																								
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu*	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie raka piersi z przerzutami, chłoniaka nieziarnicznego <p>Dawkowanie w monoterapii</p> <p>Zalecana początkowa dawka mitoksantronu stosowanego w monoterapii wynosi 14 mg/m² pc., podawana w pojedynczej dawce dożylniej. Tę pełną dawkę można powtórzyć 21 dni po pierwszym podaniu, jeśli liczba leukocytów i płytek krwi osiągnie wystarczający poziom. Mniejszą dawkę początkową (12 mg/m² pc. lub mniejszą) zaleca się u pacjentów z niewystarczającą rezerwą szpikową, np. na skutek wcześniejszej chemioterapii lub u pacjentów w złym stanie ogólnym.</p> <p>Modyfikację dawkowania oraz czas podawania kolejnych dawek należy uzależnić od klinicznej oceny stopnia i czasu trwania mielosupresji. Mitoksantronu nie wolno podawać pacjentom z liczbą neutrofilów <1500/mm³ i (lub) liczbą płytek krwi <25 000/mm³. Poniższa tabela zawiera proponowane wskazówki dotyczące modyfikacji dawkowania w leczeniu zaawansowanego raka piersi i chłoniaka nieziarnicznego, w zależności od nadiru hematologicznego (który zazwyczaj występuje po upływie około 10 dni od podania leku).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Nadir po pierwszej dawce</th> <th rowspan="2">Czas do normalizacji</th> <th rowspan="2">Kolejna dawka po odpowiedniej normalizacji hematologicznej</th> </tr> <tr> <th>WBC</th> <th>Płytki krwi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>>1500/mm³</td> <td>oraz >50 000/mm³</td> <td>≤21 dni</td> <td>Powtórzyć dawkę początkową po normalizacji</td> </tr> <tr> <td>>1500/mm³</td> <td>oraz >50 000/mm³</td> <td>>21 dni</td> <td>Wstrzymać dawkowanie aż do normalizacji, następnie powtórzyć dawkę początkową</td> </tr> <tr> <td><1500/mm³</td> <td>oraz <50 000/mm³</td> <td>Bez znaczenia</td> <td>Po normalizacji zmniejszyć dawkę początkową o 2 mg/m² pc.</td> </tr> <tr> <td><1000/mm³</td> <td>oraz <25 000/mm³</td> <td>Bez znaczenia</td> <td>Po normalizacji zmniejszyć dawkę początkową o 4 mg/m² pc.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Leczenie skojarzone</p> <p>W leczeniu raka piersi z przerzutami skuteczne okazało się połączenie mitoksantronu z innymi środkami cytotoksycznymi, w tym z cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem lub metotreksatem i mitomycyną C. Należy zapoznać się z informacjami na temat modyfikacji dawkowania i podawania leku w fachowej literaturze.</p> <p>Jeśli mitoksantron jest stosowany z innym środkiem mielosupresyjnym jako część chemioterapii skojarzonej, zaleca się, by początkową dawkę mitoksantronu zmniejszyć o 2 do 4 mg/m² pc. w stosunku do dawek zalecanych w monoterapii. Kolejne dawki (...), zależą od stopnia i czasu trwania mielosupresji.</p> <p>Leczenie ostrej białaczki nieлимfocytowej</p>			Nadir po pierwszej dawce		Czas do normalizacji	Kolejna dawka po odpowiedniej normalizacji hematologicznej	WBC	Płytki krwi	>1500/mm ³	oraz >50 000/mm ³	≤21 dni	Powtórzyć dawkę początkową po normalizacji	>1500/mm ³	oraz >50 000/mm ³	>21 dni	Wstrzymać dawkowanie aż do normalizacji, następnie powtórzyć dawkę początkową	<1500/mm ³	oraz <50 000/mm ³	Bez znaczenia	Po normalizacji zmniejszyć dawkę początkową o 2 mg/m ² pc.	<1000/mm ³	oraz <25 000/mm ³	Bez znaczenia	Po normalizacji zmniejszyć dawkę początkową o 4 mg/m ² pc.
Nadir po pierwszej dawce		Czas do normalizacji	Kolejna dawka po odpowiedniej normalizacji hematologicznej																						
WBC	Płytki krwi																								
>1500/mm ³	oraz >50 000/mm ³	≤21 dni	Powtórzyć dawkę początkową po normalizacji																						
>1500/mm ³	oraz >50 000/mm ³	>21 dni	Wstrzymać dawkowanie aż do normalizacji, następnie powtórzyć dawkę początkową																						
<1500/mm ³	oraz <50 000/mm ³	Bez znaczenia	Po normalizacji zmniejszyć dawkę początkową o 2 mg/m ² pc.																						
<1000/mm ³	oraz <25 000/mm ³	Bez znaczenia	Po normalizacji zmniejszyć dawkę początkową o 4 mg/m ² pc.																						

	<p>Dawkowanie w monoterapii w okresie nawrotu choroby</p> <p>Dawka zalecana dla wywołania remisji wynosi 12 mg/m² pc., podawana dożylnie codziennie przez pięć kolejnych dni (dawka całkowita wynosi w sumie 60 mg/m² pc.). W badaniach klinicznych z zastosowaniem tej dawki pełna remisja nastąpiła w wyniku pierwszej kuracji indukcyjnej.</p> <p>Leczenie skojarzone</p> <p>Mitoksantron był stosowany w schematach wielolekowych w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej. Większość doświadczeń klinicznych dotyczy stosowania mitoksantronu z cytarabiną. Skojarzenie to stosowano z powodzeniem w podstawowym leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej oraz w okresie nawrotu.</p> <p>Skutecznym schematem dawkowania w celu indukcji remisji u pacjentów wcześniej nieleczonych jest podawanie mitoksantronu w dawce 10 do 12 mg/m² pc. dożylnie przez 3 dni w skojarzeniu z cytarabiną w dawce 100 mg/m² pc. dożylnie przez 7 dni (w infuzji ciągłej). Po tym następuje druga kuracja indukcyjna i konsolidacyjna, jeśli lekarz prowadzący uzna to za właściwe. W badaniach klinicznych czas trwania leczenia w kuracjach indukcyjnych i konsolidacyjnych skrócono do 2 dni w przypadku mitoksantronu oraz do 5 dni w przypadku cytarabiny. Jednak o modyfikacji takiego schematu dawkowania powinien decydować lekarz prowadzący, w zależności od stanu pacjenta.</p> <p>Jeśli po zastosowaniu pierwszej kuracji indukcyjnej wystąpi ciężka lub zagrażająca życiu toksyczność hematologiczna, następne podanie produktu leczniczego należy wstrzymać do czasu ustąpienia objawów toksyczności (...).</p> <p>Leczenie konsolidacyjne zastosowane w dwóch dużych, randomizowanych, wieloośrodkowych badaniach klinicznych potwierdziło zasadność stosowania mitoksantronu w dawce 12 mg/m² pc. podawanego w 24-godzinnej infuzji dożylniej w dniach 1. i 2. oraz cytarabiny w dawce 100 mg/m² pc. przez 5 dni w ciągłej 24-godzinnej infuzji. Pierwszy zabieg miał miejsce po upływie około 6 tygodni po ostatniej kuracji indukcyjnej, a drugi zwykle w 4 tygodnie po pierwszym. Nie obserwowano ciężkich zaburzeń czynności szpiku. (...)</p> <p>Wykazano również skuteczność mitoksantronu w skojarzeniu z etopozydem u pacjentów ze wznową lub u pacjentów opornych na podstawową tradycyjną chemioterapię. Zastosowanie mitoksantronu w skojarzeniu z etopozydem, jak również z innymi środkami cytotoksycznymi, może spowodować większą mielosupresję niż w przypadku podawania samego mitoksantronu.</p> <p>Decyzję o dostosowaniu dawkowania podejmuje lekarz prowadzący w zależności od toksyczności, odpowiedzi na leczenie i indywidualnej charakterystyki pacjenta.</p> <p>Leczenie stwardnienia rozlanego</p> <p>Zalecana dawka mitoksantronu wynosi 12 mg/m² pc. podawana co 3 miesiące w infuzji dożylniej trwającej od 5 do 15 minut. W razie działań niepożądanych planowaną dawkę należy dostosować zgodnie z poniższą tabelą:</p> <table border="1" data-bbox="486 1384 1444 1624"> <thead> <tr> <th>Dawka (mg/m² pc.)</th> <th>Toksyczność kliniczna</th> <th>WBC/mm³</th> <th>Płytki krwi/mm³</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10</td> <td>Umiarkowana do ciężkiej</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>-</td> <td><3500</td> <td><100 000</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>-</td> <td><3500</td> <td><75 000</td> </tr> </tbody> </table> <p>Zalecany czas leczenia pacjentów otrzymujących maksymalną zalecaną dawkę wynosi 24 miesiące. W indywidualnych przypadkach czas ten można skrócić, np. w razie toksycznych działań leczenia. Powodzenie terapii zależy nie tylko od zastosowania maksymalnego czasu trwania leczenia. Niektórzy pacjenci byli również leczeni dłuższą skumulowaną dawką większą niż 100 mg/m² pc.</p> <p>Na ogół nie należy przekraczać skumulowanej dawki 140 mg/m² pc.</p> <p>Decyzję o leczeniu dłuższym niż 2 lata podejmuje w każdym przypadku lekarz prowadzący.</p> <p>Dzieci</p> <p>Doświadczenie z zastosowaniem mitoksantronu u dzieci jest ograniczone, dlatego obecnie nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania w tej populacji pacjentów</p>	Dawka (mg/m ² pc.)	Toksyczność kliniczna	WBC/mm ³	Płytki krwi/mm ³	10	Umiarkowana do ciężkiej			9	-	<3500	<100 000	6	-	<3500	<75 000
Dawka (mg/m ² pc.)	Toksyczność kliniczna	WBC/mm ³	Płytki krwi/mm ³														
10	Umiarkowana do ciężkiej																
9	-	<3500	<100 000														
6	-	<3500	<75 000														

Zarejestrowane wskazania	Toższone z wnioskowanym (patrz wyżej)
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

* skojarzenia mitoksantronu uwzględnione w analizach wnioskodawcy przedstawiono w Rozdz. 3.1.2. AWA.

Źródło: ChPL

FDA zarejestrowało następujące produkty lecznicze zawierające mitoksantron: Mitoxantrone Hydrochloride, Novantrone (z tym, że produkt Novantrone jest niedostępny: *Marketing Status – Discontinued*).

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=MITOXANTRONE%20HYDROCHLORIDE>

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=NOVANTRONE>

2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek stosowany w ramach chemioterapii
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	utworzenie odrębnej grupy limitowej
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	brak

3. Ocena analizy klinicznej

Ogólny cel analizy (AKL Rozdz. 1):

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

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

Szczegółowe cele analizy (AKL Rozdz. 2.2.):

1. Przedstawienie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mitoksantronu (Mitoxantron-Ebewe®) w porównaniu z doksorubicyną, podawanych w skojarzeniu z cyklofosfamidem oraz cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem piersi;
2. Przedstawienie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mitoksantronu (Mitoxantron-Ebewe®) podawanego
 - w schemacie R-FM (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron) w porównaniu z R-CHOP (rituksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) oraz R-CVP (rituksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) w leczeniu pierwszej linii w przypadku pacjentów z chłoniakiem grudkowym (schemat dla chłoniaków indolentnych);


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


3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Szczegółowy opis wytycznych polskiej i zagranicznej praktyki klinicznej oraz przegląd interwencji refundowanych w Polsce przedstawiono w APD wnioskodawcy (Rozdz. 1.1.8., 1.2.8., 1.3.8., 1.4.8., 10.3.). Poniższa tabela przedstawia interwencje wskazane przez ankietyowanych ekspertów klinicznych.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanych wskazaniach w opinii ankietyowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne				
	obecnie stosowane	które mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię	najtańsza	najszybsza	zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej
Chłoniaki nieziarnicze (NHL)					
	<p>(...) skojarzona chemioterapia kilkoma lekami, w tym często z przeciwciałami monoklonalnymi. Rodzaj terapii zależny jest od rozpoznania histopatologicznego (typ chłoniaka), immunofenotypu, zaburzeń molekularnych, przebiegu klinicznego, lokalizacji.</p> <p>Dla chłoniaków B komórkowych o przebiegu indolentnym technologie obejmują obserwację (15%), Rituximab (5%), R-CVP (40%), R-Bendamustyna (1%), R-CHOP (10%), Bendamustyna (1%), Chlorambucyl, (5%) R-FC (15%) dla pierwszej linii.</p> <p>Dla kolejnych linii R-FC (15%), Bendamustyna (5%), R-CHOP (20%), RCVP (30%), RDHAP (10%), RICE (10%), Gemcytabina(1%) Metotrexat (1%) i badania kliniczne z nowymi lekami (5%)</p> <p>Dla chłoniaków agresywnych B komórkowych w pierwszej linii RCHOP (90%), R-CNOP (0,5%) R-CVOP (0.5%)CHOP (5%), DAEPOCH(2%), HD-metotrexat (1%), intensywne terapie blokowe (2%); dla chłoniaków T komórkowych CHOP/CHOEP (95%) DHAP (4%), ESHAP (1%)</p> <p>Leczenie kolejnej linii dla chłoniaków agresywnych to program: DHAP (35%), ESHAP (20%), ICE (35%), GemOx (2%), CNOP (z mitoksantronem) (2%), HAM z Mitoxantronem (1%), IVAC (2%), HYPERCVAD (2%) inne (1%)</p>	<p>Nie jest to terapia, której celem jest zastąpienie innej technologii. Technologia ma charakter terapii dodanej po wykorzystaniu innych możliwości. W 0,1% może zastąpić skuteczniejszą terapię R-CHOP u chorych na chłoniaki agresywne z komórek B z obecnością współistniejących chorób sercowo-naczyniowych. Może zastąpić jedynie leczenie objawowe</p>	<p>Najtańszą technologią jest obserwacja, ale dotyczy ona niewielkiej grupy chłoniaków indolentnych. Wszystkie inne technologie ze względu na obecność przeciwciał monoklonalnych, które podwyższają skuteczność leczenia cytostykami, są znacznie droższe od stosowania mitoksantronu.</p>	<p>Ze względu na uogólnione stwierdzenie – chłoniak nieziarniczy (non Hodgkin's lymphoma), obejmujące grupę ponad trzydziestu różnych nowotworów, pochodzących z limfocytów B, T, NK na różnym etapie rozwoju, o różnym przebiegu klinicznym, trudno jest wskazać jedną najskuteczniejszą technologię. Dla chłoniaków indolentnych B komórkowych najskuteczniejszą chemioterapią może być program R-CVP1 lub R-CHOP. Dla chłoniaków agresywnych B komórkowych skojarzenie chemioterapii z immunoterapią (programy RCHOP, R-DAEPOCH) pozwalają na długoletnie przeżycia u ponad 60% osób. Dla chłoniaków z komórek T nie ma w chwili obecnej skutecznej technologii leczenia, dla chorych poniżej 60 roku życia najskuteczniejszą metodą jest leczenie CHOP/CHOEP z konsolidacją chemioterapią mieloablacyjną, dla chorych starszych wskazany jest program CHOP</p>	<p>Dla chłoniaków indolentnych B w zależności od wieku, objawów systemowych, zaawansowania choroby, chorób współistniejących do rekomendowanych technologii w pierwszej linii należą obserwacja, RCVP, RFC, R-Bendamustyna, RCHOP1 , dla indolentnych chłoniaków T komórkowych ; CVP, Metotrexat, Gemcytabina Ew udział w badaniach klinicznych2.Dla chłoniaków agresywnych B komórkowych program RCHOP3 i T komórkowych program CHOP/CHOEP2</p>
Ostra białaczka nielimfocytowa (AML)					

Ekspert	Technologie medyczne				
	obecnie stosowane	które mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię	najtańsza	najszybsza	zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej
	<p>Leczenie indukujące chemioterapią 3+7 (daunorubicyna i cytarabina) bądź DAC (daunorubicyna + cytarabina + kladrybina) dotyczy około 30-40% pacjentów z nowo rozpoznaną białaczką szpikową. U pozostałych chorych stosuje się chemioterapię niskimi dawkami Ara-C, azacytydynę u pewnych grup chorych z ostrą białaczką poprzedzoną zespołem mielodysplastycznym bądź leczenie paliatywne typu best supportive care.</p> <p>Dalsze postępowanie u chorych, którzy osiągnęli remisję choroby (ok. 60-80%) zależy od czynników ryzyka cytogenetyczno-molekularnego zdefiniowanego przez European LeukemiaNet – stosuje się leczenie poremisyjne – konsolidujące wysokimi dawkami Ara-C oraz u chorych z czynnikami ryzyka pośrednimi (40-47%) i wysokim (17-30%) – allogeniczne przeszczepienie szpiku (alloSCT) od dawcy spokrewnionego bądź dobraneo niespokrewnionego. AlloSCT jest rekomendowane u pacjentów z ostrą białaczką poprzedzoną zespołem mielodysplastycznym, białaczką wtórną, z zajęciem narządów pozaszpikowych, bez remisji po 2 cyklach indukcji. U chorych, którzy nie mają dawcy lub nie są kandydatami do alloSCT opcją jest autologiczne przeszczepienie szpiku.</p> <p>W przypadku nawrotu choroby (40-90% chorych w zależności od czynników ryzyka) rekomendowanym postępowaniem jest udział w badaniu klinicznym/chemioterapia ratunkowa z możliwym zastosowaniem mitoksantronu oraz alloSCT po osiągnięciu remisji.</p>	<p>Nie jest to terapia, której celem jest zastąpienie innej technologii, a raczej ma charakter terapii ratunkowej w leczeniu choroby odpornej i nawrotowej. Może też być w wybranych przypadkach stosowana w leczeniu indukcyjnym (zamiast daunorubicyny)</p>	<p>Najtańszą technologią jest best supportive care, ale jest to postępowanie paliatywne.</p>	<p>Technologie uważane za najskuteczniejsze zostały opisane w podpunkcie 5 [technologie obecnie stosowane – przyp. analityyka]. Wyniki leczenia ostrej białaczki szpikowej zależne są od czynników rokowniczych zależnych od pacjenta (wiek, stan sprawności, choroby współistniejące) oraz od wspomnianych czynników cytogenetyczno-molekularnych. Ogółem 5-letnie przeżycia wynoszą dla kobiet 26.4% a dla mężczyzn 25%. Najlepsze wyniki leczenia są w grupie chorych o korzystnym rokowaniu cytogenetyczno-molekularnym.</p>	<p>opisane w punkcie 5 [technologie obecnie stosowane – przyp. analityyka].</p>
wtórnie postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępującą (RRMS) postać stwardnienia rozsianego					
Prof. dr hab. D. Ryglewicz – KK w dziedzinie neurologii	<p>W postaci wtórnie postępującej (SPMS) nie ma innego leku, w postaci nawracająco-ustępującej natalizumab.</p>	<p>Nie ma takiej technologii medycznej.</p>	<p>Mitoxantron stosowany w poprzednich latach był najtańszą metodą terapii.</p>	<p>Mitoxantron w bardzo agresywnych postaciach SM-u może być ewentualnie porównywany z cytostatykami cyklofosfamid, azatiopryna.</p>	<p>Do chwili obecnej nie ma w Polsce opublikowanych wytycznych. W Niemczech wytyczne aktualizowane w 2014 roku zalecają mitoksantron we postaci wtórnie postępującej z rzutami na równi z interferonami beta-1b, a w postaci bez rzutów jako lek podstawowy. W agresywnej postaci rzutowo-remisyjnej jako lek 2-giego wyboru, po niepowodzeniu leczenia takimi lekami jak alemtuzumab, fingolimod, natalizumab.</p>

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Wska zanie	Interwencja	Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Rak piersi z przerzutami	NC mitoksantron 10-12 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1 cyklofosfamid 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1 cykl 21 dni	AC doksorubicyna 60 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1 cyklofosfamid 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1 cykl 21 dni	<ul style="list-style-type: none"> •istniejąca praktyka kliniczna •opinia eksperta medycznego •jeden z najczęściej stosowanych schematów w leczeniu rozlanego raka piersi [http://forumzdrowia.pl/id,403,art,431,ptitle,paliatywna-chemioterapia-raka-piersi.htm, Dyczka 2011] •refundowany •zgodny z polskimi i zagranicznymi wytycznymi leczenia przerzutowego raka piersi 	
	CNF cyklofosfamid 500 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1 mitoksantron 10-12 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1 5-fluorouracyl 500 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1 cykl 21 dni	CAF cyklofosfamid 500 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1, doksorubicyna <i>i.v.</i> 50 mg/m ² dzień 1 5-fluorouracyl <i>i.v.</i> 500 mg/m ² dzień 1 cykl 21 dni		
Chłoniaki nieziarnicze	indolentne R-FM¹ rytuksymab fludarabina mitoksantron cykl 21 dni, 4-8 cykli	R-CVP rytuksymab 375 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1 cyklofosfamid 750 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1 winkrystyna 1,4 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1 prednizon 40 mg/m ² <i>p.o.</i> dni 1-5 ² cykl 21 dni, 4-8 cykli R-CHOP rytuksymab 375 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1 cyklofosfamid 750 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1 doksorubicyna 50 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1 winkrystyna 1,4 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1 prednizon 100 mg <i>p.o.</i> dni 1-5 ² cykl 21 dni, 4-8 cykli	<ul style="list-style-type: none"> •istniejąca praktyka •opinia eksperta medycznego •refundowany •zgodny z polskimi i zagranicznymi wytycznymi leczenia 	
	agresywne R-CNOP rytuksymab 375 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1, cyklofosfamid 750 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1, mitoksantron 10 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1 winkrystyna 1,4 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1 prednizon 50 mg/m ² <i>p.o.</i> dni 1-5 ² cykl 21-28 dni, 6-8 cykli	R-CHOP rytuksymab 375 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1, cyklofosfamid 750 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1, doksorubicyna 50 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1, winkrystyna 1,4 mg/m ² dzień 1, prednizon 100 mg/m ² <i>p.o.</i> dzień 1-5 ² cykl 21-28 dni, 6-8 cykli		
ostra białaczka nieлимfocytowa	indukcja MA³ mitoksantron 12 mg/m ² <i>i.v.</i> dni 1-3 Ara-C 100-200 mg/m ² <i>i.v.</i> dni 1-7	DA³ daunorubicyna 45 mg/m ² <i>i.v.</i> dni 1-3 Ara-C 100 mg/m ² <i>i.v.</i> dni 1-7 ± kładrybina 5 mg/m ² <i>i.v.</i> dni 1-5	<ul style="list-style-type: none"> •istniejąca praktyka •opinia eksperta medycznego •refundowany •zgodny z polskimi i zagranicznymi wytycznymi leczenia 	

Wska zanie	Interwencja	Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
konsolidacja	HAM ⁴ HiDAC 3g/m ² i.v. co 12 h dni 1-3 mitoksantron 10 mg/m ² i.v. dni 3-5	HiDAC ⁴ Ara-C 3g/m ² i.v. co 12 h dni 1, 3 i 5	<ul style="list-style-type: none"> • refundowany • zgodny z polskimi i zagranicznymi wytycznymi leczenia 	
wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco- ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego	mitoksantron 12 mg/m ² i.v. podawany co 3 miesiące	naturalny przebieg choroby (placebo/best supportive care)	<ul style="list-style-type: none"> • tania opcja (<i>best supportive care</i>) • opcja stosowana w analizowanym wskazaniu w praktyce klinicznej • identyczna droga podania (iniekcje podskórne) • brak adekwatnego aktywnego leczenia alternatywnego <p>możliwość przeprowadzenia wiarygodnego, bezpośredniego porównania z wnioskowaną interwencją, na podstawie opublikowanych, randomizowanych badań klinicznych</p>	komparator właściwy dla trzeciej linii leczenia, w której mitoksantron jest rekomendowany w polskich wytycznych. Jednakże badanie Hartung 2002 włączone do AKL wnioskodawcy dotyczyło pierwszej linii leczenia, w której właściwszym komparatorem byłby octan glatirameru lub interferon beta.

¹ Nie odnaleziono informacji dotyczących dawkowania schematu R-FM (APD przypis pod Tab. 44)

² W przypadku schematów zawierających prednizon należy zwrócić szczególną uwagę na dawkowanie – podanie prednizonu w dawce 100 mg p.o. jest równoważne podaniu 50 mg/m² (APD przypis pod Tab. 44)

³ „Leczenie indukujące u osób starszych jest w dużym stopniu zindywidualizowane i może wymagać dostosowania dawek [Kata 2011]; w związku z tym założono możliwość włączenia badań, w których zastosowano zredukowane dawki leków” (APD przypis pod Tab. 45)

⁴ Możliwość modyfikacji schematu dawkowania [Döhner 2010] (APD przypis pod Tab. 45)

Źródło: APD wnioskodawcy Rozdz. 3.1

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Do AKL wnioskodawcy włączono 9 przeglądów systematycznych (przerzutowy rak piersi: 3, chłoniak nieziarniczy: 1, białaczka nielimfocytowa: 1, stwardnienie rozsiane: 4).

Przerzutowy rak piersi:

„Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono przeglądów poświęconych wyłącznie ocenie efektywności klinicznej mitoksantronu w analizowanej populacji pacjentów (przerzutowy rak piersi) w oparciu o obiektywne punkty końcowe (m.in. przeżycie całkowite, czas do progresji, odpowiedź na leczenie), zdecydowano o poszerzeniu kryteriów włączenia i uwzględnieniu doniesień analizujących efektywność kliniczną terapii systemowej w analizowanym wskazaniu. Kryterium włączenia stanowiło ponadto uwzględnienie w przeglądzie badań, w których stosowany byłby mitoksantron w jakimkolwiek schemacie lub w monoterapii.” (zał. 1 do AKL, Rozdz. 6.5.)

W niniejszej AWA zdecydowano się na nieprzedstawianie powyższych przeglądów włączonych do AKL wnioskodawcy, jako że nie odpowiadają problemowi decyzyjnemu. Ich opis znajduje się w Rozdz. 6.5. Zał. 1 do AKL.

Chłoniak nieziarniczy:

„Wyszukiwanie (...) doprowadziło do odnalezienia 1 przeglądu systematycznego, (...) oceniano efektywność kliniczną schematu chemioterapii CNOP (mitoksantron) w porównaniu z chemioterapią CHOP w leczeniu chłoniaka nieziarniczego (zał. 2 do AKL, Rozdz. 8.6.). W przeglądzie tym oprócz badań włączonych do AKL wnioskodawcy (5 badań dotyczących agresywnego chłoniaka nieziarniczego) uwzględniono również badania wyłączone z analizy głównej wnioskodawcy (3 badania z powodu innego dawkowanie, jedno badanie z powodu braku danych dla istotnych punktów końcowych), jednak w niniejszej AWA zdecydowano się na przedstawienie wyników tego przeglądu (

Ostra białaczka nielimfocytowa

„Wyszukiwanie doprowadziło do odnalezienia 1 przeglądu systematycznego, który został uwzględniony w niniejszym raporcie (...). W badaniach włączonych do przeglądu *Ziogas 2011* zastosowane schematy leczenia były odmienne od schematów uwzględnionych w niniejszej analizie. (zał. 3 do AKL, Rozdz. 6.5.)

W niniejszej AWA zdecydowano się na nieprzedstawianie powyższego przeglądu włączonego do AKL wnioskodawcy, jako że nie uwzględnia schematów przedstawionych w AL. wnioskodawcy. Jego opis znajduje się w Rozdz. 6.5 zał. 3 do AKL.

Stwardnienie rozsiane:

Autorzy AKL wnioskodawcy uwzględnili jedynie przeglądy opublikowane od 2012 r. W AKL wnioskodawcy przedstawiono 4 przeglądy systematyczne: Filippini 2013, Boneschi 2013, Hadjigeorgiou 2013, Zintzaras 2012, z czego w przypadku przeglądu Zintzaras 2012 przedstawiono jedynie jego metodykę ze względu na brak dostępu do pełnego tekstu, załączając informację, że inny włączony przegląd, tj. „przegląd Hadjigeorgiou 2013 jest uaktualnioną wersją przeglądu Zintzaras 2012” (Zał. 4 do AKL, Rozdz. 7.6). Z tego względu przegląd Zintzaras 2012 nie został przedstwiony w niniejszej AWA. W niniejszej AWA nie przedstawiono również wyników przeglądów Filippini 2013, Boneschi 2013, gdyż przeprowadzono w nich ilościową agregację wyników (metaanaliza) z badania MIMS 2002 i badań o innym schemacie dawkowania MTX niż zalecany w ChPL, tj. badań Edan 1997 i Millefiorini 1997). Wyniki tych przeglądów znajdują się w AKI wnioskodawcy (Zał. 4 do AKL, Rozdz. 7.6). W niniejszej AWA spośród przeglądów dotyczących stwardnienia przedstawiono jedynie wyniki przeglądu Hadjigeorgiou 2013.

W wyniku wyszukiwania przeglądów systematycznych przeprowadzonego przez analityków Agencji nie odnaleziono dodatkowych publikacji, które powinny zostać włączone.

Tabela 9. Wybrane opublikowane przeglądy systematyczne oceniające efektywność kliniczną mitoksantronu we wnioskowanych wskazaniach (za AKL wnioskodawcy)

Publikacja	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski															
<p>Bjorkholm 2008</p> <p>Źródło finansowania: The Swedish Cancer Society and The Stockholm County Council</p> <p>Podtyp badania: IA</p>	<p>Cel: Porównanie efektywności mitoksantronu (w schemacie chemioterapii CNOP) w porównaniu z doksorubicyną (w schemacie chemioterapii CHOP) w leczeniu pacjentów z agresywnymi chłoniakami nieziarniczymi.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: od 1980 do daty ostatniego wyszukiwania (daty nie podano, jednak badanie zostało opublikowane w 2008 roku)</p>	<p>Populacja: pacjenci > 16 r.ż. z zaawansowanym (faza II-IV) chłoniakiem nieziarniczym o umiarkowanej i wysokiej złośliwości.</p> <p>Interwencja: MTX vs PL lub MTX w połączeniu ze steroidami vs placebo + steroidy</p> <p>Punkty końcowe: I-rzędowe: remisja całkowita (CR); przeżycie całkowite (OS)</p> <p>II-rzędowe: bezpieczeństwo</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> •typ badania: badania RCT; •przeszukiwane bazy: MEDLINE; CANCELIT •słowa kluczowe: „doxorubicin”; „mitoxantrone”; „NHL” •kryteria wykluczenia: nieodpowiednia interwencja, abstrakty, nieodpowiednie dawkowanie, brak odpowiednich punktów końcowych <p>język: brak ograniczeń.</p>	<p>Badania kliniczne, które zostały zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego Bjorkholm 2008 dotyczyły porównania mitoksantronu (oceniaina interwencja) z doksorubicyną, stosowanych w schematach chemioterapii, odpowiednio: CNOP i CHOP, w cyklach podawanych co 3-4 tygodnie. Łączna liczba cykli wynosiła 6-8. Dawki doksorubicyny wynosiły 50 mg/m², a mitoksantronu 10-12 mg/m². Badania dotyczyły populacji pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem nieziarniczym o umiarkowanej i wysokiej złośliwości. Poniżej zostaną przedstawione wyniki i wnioski odnoszące się do efektywności klinicznej ocenianej interwencji względem wybranego komparatora.</p> <p>Wyniki: W ramach przeglądu systematycznego Bjorkholm 2008 przeprowadzono ilościową agregację wyników (metaanaliza) z badań: Osby 2003, Sonneveld 1995, Bezwoda 1995, Pavlovsky 1992 i Brusamolino 1988 .</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Wynik metaanalizy CNOP vs CHOP [OR (95% CI)]</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Remisja całkowita (CR)*</td> <td>0,55 (0,42; 0,72)</td> <td>0,000005</td> </tr> <tr> <td>Remisja całkowita (CR)^</td> <td>0,50 (0,37; 0,68)</td> <td>0,000005</td> </tr> <tr> <td>Przeżycie całkowite (OS)*</td> <td>0,80 (0,34; 1,86)</td> <td>No data</td> </tr> <tr> <td>Przeżycie całkowite (OS)^</td> <td>0,61 (0,34; 1,09)</td> <td>0,10</td> </tr> </tbody> </table> <p>*włączone badanie Bezwoda 1995; ^włączone badanie Pavlovsky 1992; pacjenci włączeni do badania Pavlovsky 1992 byli także włączeni do badania Bezwoda 1995, dlatego analizy badań były przeprowadzane z włączeniem każdego z nich osobno.</p> <p>Wnioski: W przypadku punktu końcowego, jakim jest remisja całkowita, meta-analiza wyników wykazała istotną statystycznie korzyść kliniczną na rzecz doksorubicyny w schemacie chemioterapii CHOP zarówno w przypadku włączenia do analizy badania Bezwoda 1995 jak i Pavlovsky 1992. Szansa wystąpienia remisji całkowitej w grupie pacjentów leczonych mitoksantronem (schemat CNOP) stanowi odpowiednio 55% lub 50% tej szansy w grupie CHOP (odpowiednio przy włączeniu badania Bezwoda 1995 i Pavlovsky 1992). W przypadku przeżycia całkowitego, wyniki meta-analiz zarówno z włączeniem badania Bezwoda 1995 jak i Pavlovsky 1992 wskazują na korzyść terapii doksorubicyną, jednak wyniki nie wykazują istotności statystycznej.</p> <p>Autorzy przeglądu wskazują na fakt, że niemożliwe było przeprowadzenie meta-analizy danych z badań dotyczących bezpieczeństwa, jednak przeprowadzili oni porównanie toksyczności obu schematów leczenia dla badań Osby 2003, Sonneveld 1995, Bezwoda 1995 oraz Brusamolino 1988. Zdarzeniem niepożądanym znacznie częściej występującym w grupie CHOP w przypadku wszystkich czterech badań włączonych do analizy bezpieczeństwa było łysienie. Problemy żołądkowo-jelitowe, w tym nudności i wymioty, były również częściej obserwowane w grupie lezonej doksorubicyną w przypadku badań Osby 2003, Sonneveld 1995 oraz Bezwoda 1995. Ciężka neutropenia była zdarzeniem niepożądanym obserwowanym w podobnym stopniu w przypadku obu schematów chemioterapii w badaniach Osby 2003 i Sonneveld 1995, z kolei w przypadku badania Bezwoda 1995 występowała częściej u pacjentów leczonych mitoksantronem. Częstość infekcji i gorączki związanej z granulocytopenią nie różniły się znacząco pomiędzy grupami terapeutycznymi. W przypadku kardiologicznych zdarzeń niepożądanych nie zauważono różnic w przypadku badań Osby 2003, Sonneveld 1995 oraz Bezwoda 1995, natomiast w przypadku badania Brusamolino 1988 spadek frakcji wyrzutowej lewej komory serca o więcej niż 10% był obserwowany u 40% pacjentów leczonych CHOP oraz u 7% pacjentów leczonych CNOP.</p> <p>Autorzy badania zwracają uwagę na fakt, że w badaniu Bezwoda 1995 pomimo tego, że CR było wyższe w grupie CHOP, to pięcioletnie przeżycie było wyższe w przypadku pacjentów leczonych schematem chemioterapii CNOP. Podkreślają również, że pomimo wyraźnej większej skuteczności CHOP nad CNOP wynikającej z meta-analizy, należy wziąć pod uwagę małą liczbę badań dotyczących tego porównania, różnych okresów obserwacji w badaniach, a także podobnego, lecz nie identycznego rozkładu wieku pacjentów. Nie wiadomo, czy różnice w skuteczności CNOP i CHOP występują również w przypadku chłoniaków indolentnych.</p>	Punkt końcowy	Wynik metaanalizy CNOP vs CHOP [OR (95% CI)]	p	Remisja całkowita (CR)*	0,55 (0,42; 0,72)	0,000005	Remisja całkowita (CR)^	0,50 (0,37; 0,68)	0,000005	Przeżycie całkowite (OS)*	0,80 (0,34; 1,86)	No data	Przeżycie całkowite (OS)^	0,61 (0,34; 1,09)	0,10
Punkt końcowy	Wynik metaanalizy CNOP vs CHOP [OR (95% CI)]	p																
Remisja całkowita (CR)*	0,55 (0,42; 0,72)	0,000005																
Remisja całkowita (CR)^	0,50 (0,37; 0,68)	0,000005																
Przeżycie całkowite (OS)*	0,80 (0,34; 1,86)	No data																
Przeżycie całkowite (OS)^	0,61 (0,34; 1,09)	0,10																

Publikacja	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																
<p>Hadjigeorgiou 2013</p> <p>Źródło finansowania: brak</p> <p>Podtyp badania: IA</p>	<p>Cel: Ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania interferonu beta-1a i beta-1b, teriflunomidu, octanu glatirameru, natalizumabu, fingolimodu oraz mitoksantronu w leczeniu postaci rzutowej stwardnienia rozsianego.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do 12 listopada 2012 roku</p>	<p>Populacja: pacjenci ze zdiagnozowanym RRMS, SPMS z rzutami oraz PRMS lub z kombinacją wyżej wymienionych postaci MS</p> <p>Interwencja: co najmniej jedno ramię terapeutyczne to: interferon beta-1a i beta-1b, teriflunomid, octan glatirameru, natalizumab, fingolimod lub mitoksantron</p> <p>Punkty końcowe: liczba pacjentów wolnych od rzutów; liczba pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby; liczba pacjentów, u których nie doszło do pogorszenia wyników MRI; bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane).</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> •typ badania: badania RCT •przeszukiwane bazy: PubMed, The Cochrane Central Register of Controlled Trial •Słowa kluczowe: multiple sclerosis, randomized controlled trial, humans, english, all adult •kryteria wykluczenia: badania nierandomizowane; badania, w których leki były podawane podczas silnego rzutu choroby; badania nie dostarczające danych możliwych do wykorzystania; badania typu cross-over nie zawierające oddzielnych danych dla poszczególnych okresów czasu; badania typu extension lub follow-up, badania zawierające dane dla subpopulacji lub dane wstępne dla badań zakończonych; badania porównujące drogi podania leku; badania z nieistotnymi punktami końcowymi; przeglądy, komentarze lub prezentacje z konferencji; badania dotyczące populacji innej niż pacjenci z rzutowym MS <p>język: angielski</p>	<p>Uwzględnione w ramach przeglądu systematycznego Hadjigeorgiou 2013 badania kliniczne dotyczyły zastosowania interferonów β, teriflunomidu, octanu glatirameru, natalizumabu, fingolimodu lub mitoksantronu w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowanym RRMS, SPMS z rzutami oraz PRMS lub z kombinacją wyżej wymienionych postaci MS. Poniżej zostaną zaprezentowane wyniki i wnioski odnoszące się do efektywności klinicznej ocenianej interwencji: MTX, względem innych interwencji u pacjentów z RRMS, SPMS z rzutami oraz PRMS lub z kombinacją wyżej wymienionych postaci MS.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Wybrane komparatory</th> <th colspan="2">Wynik metaanalizy MTX vs wybrany komparator [OR (95% CI)]</th> </tr> <tr> <th>Brak rzutów</th> <th>Brak progresji choroby</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MTX vs natalizumab</td> <td>0,67 (0,31; 1,43)</td> <td>1,63 (0,52; 5,07)</td> </tr> <tr> <td>MTX vs interferon beta-1a (Rebif 44 mcg)</td> <td>0,56 (0,05; 6,10)</td> <td>1,23 (0,06; 25,95)</td> </tr> <tr> <td>MTX vs interferon beta-1a (Rebif 22 mcg)</td> <td>0,69 (0; 7096)</td> <td>2,26 (1,37; 3,73)</td> </tr> <tr> <td>MTX vs interferon beta-1a (Avonex)</td> <td>2,18 (0,91; 5,22)</td> <td>3,83 (2,32; 6,29)</td> </tr> <tr> <td>MTX vs interferon beta-1b (Betaferon)</td> <td>0,82 (0,03; 19,49)</td> <td>1,55 (0,4; 6,11)</td> </tr> <tr> <td>MTX vs teriflunomid (Aubagio 14 mg)</td> <td>1,28 (0; 2434,34)</td> <td>2,2 (0,86; 5,65)</td> </tr> <tr> <td>MTX vs teriflunomid (Aubagio 7 mg)</td> <td>1,43 (0,01; 163)</td> <td>2,33 (1,02; 5,33)</td> </tr> <tr> <td>MTX vs fingolimod</td> <td>1,35 (0,01; 130)</td> <td>3,36 (2,25; 5,02)</td> </tr> <tr> <td>MTX vs octan glatirameru</td> <td>0,61 (0; 15929)</td> <td>0,89 (0,01; 65,33)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski: Podczas przeprowadzonych analiz w przypadku punktu końcowego jakim jest brak rzutów nie wykazano korzyści klinicznej MTX w stosunku do natalizumabu, interferonu beta-1a (we wszystkich trzech przypadkach), interferonu beta-1b, teriflunomidu (w obu dawkach), fingolimodu oraz octanu glatirameru. Z kolei w przypadku drugiego rozważanego punktu końcowego: braku progresji choroby, wykazano korzyść kliniczną MTX w stosunku do interferonu beta-1a (w dwóch przypadkach: Rebif 22 mcg oraz Avonex), a także w stosunku do teriflunomidu i fingolimodu. Szansa niewystąpienia progresji choroby była odpowiednio 2,26; 3,83; 2,33 oraz 3,36 raza wyższa w grupie stosującej MTX niż w grupach stosujących odpowiednio inne terapie.</p>	Wybrane komparatory	Wynik metaanalizy MTX vs wybrany komparator [OR (95% CI)]		Brak rzutów	Brak progresji choroby	MTX vs natalizumab	0,67 (0,31; 1,43)	1,63 (0,52; 5,07)	MTX vs interferon beta-1a (Rebif 44 mcg)	0,56 (0,05; 6,10)	1,23 (0,06; 25,95)	MTX vs interferon beta-1a (Rebif 22 mcg)	0,69 (0; 7096)	2,26 (1,37; 3,73)	MTX vs interferon beta-1a (Avonex)	2,18 (0,91; 5,22)	3,83 (2,32; 6,29)	MTX vs interferon beta-1b (Betaferon)	0,82 (0,03; 19,49)	1,55 (0,4; 6,11)	MTX vs teriflunomid (Aubagio 14 mg)	1,28 (0; 2434,34)	2,2 (0,86; 5,65)	MTX vs teriflunomid (Aubagio 7 mg)	1,43 (0,01; 163)	2,33 (1,02; 5,33)	MTX vs fingolimod	1,35 (0,01; 130)	3,36 (2,25; 5,02)	MTX vs octan glatirameru	0,61 (0; 15929)	0,89 (0,01; 65,33)
Wybrane komparatory	Wynik metaanalizy MTX vs wybrany komparator [OR (95% CI)]																																		
	Brak rzutów	Brak progresji choroby																																	
MTX vs natalizumab	0,67 (0,31; 1,43)	1,63 (0,52; 5,07)																																	
MTX vs interferon beta-1a (Rebif 44 mcg)	0,56 (0,05; 6,10)	1,23 (0,06; 25,95)																																	
MTX vs interferon beta-1a (Rebif 22 mcg)	0,69 (0; 7096)	2,26 (1,37; 3,73)																																	
MTX vs interferon beta-1a (Avonex)	2,18 (0,91; 5,22)	3,83 (2,32; 6,29)																																	
MTX vs interferon beta-1b (Betaferon)	0,82 (0,03; 19,49)	1,55 (0,4; 6,11)																																	
MTX vs teriflunomid (Aubagio 14 mg)	1,28 (0; 2434,34)	2,2 (0,86; 5,65)																																	
MTX vs teriflunomid (Aubagio 7 mg)	1,43 (0,01; 163)	2,33 (1,02; 5,33)																																	
MTX vs fingolimod	1,35 (0,01; 130)	3,36 (2,25; 5,02)																																	
MTX vs octan glatirameru	0,61 (0; 15929)	0,89 (0,01; 65,33)																																	

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W ocenie analityków Agencji strategia wyszukiwania przeprowadzona w AKL wnioskodawcy była odpowiednio czuła, zarówno pod względem zastosowanych haseł i sposobu ich połączenia, jak i pod względem przeszukanych baz danych i serwisów internetowych: Medline przez PubMed, Cochrane Library, EMBASE, rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov), strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, FDA).

Wyszukiwanie doniesień naukowych przeprowadzono z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji oraz wskazaniu, ograniczając wyszukiwanie do badań RCT i przeglądów systematycznych. W trakcie wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych. Komparatory, rodzaj punktów końcowych i język uwzględniano dopiero w trakcie analizy odnalezionych abstraktów, w kryteriach włączenia i wykluczenia do przeglądu systematycznego. Do przeglądu włączano publikacje pełnotekstowe (wyjątek stanowiło badanie Brusamolino 1988 dotyczące chłoniaka nieziarniczego, w przypadku którego ze względu na brak dostępu do pełnej publikacji zdecydowano się na przedstawienie danych uwzględnionych w przeglądzie systematycznym Bjorkholm 2008).

Analitycy Agencji nie wykryli błędów obniżających czułość zastosowanej strategii. Natomiast w opinii analityków Agencji ograniczenie przeglądu systematycznego jedynie do badań RCT i przeglądów systematycznych spowodowało pominięcie w analizach wnioskodawcy istotnych informacji z zakresu bezpieczeństwa i długoterminowej skuteczności mitoksantronu, przedstawionych w badaniach obserwacyjnych. Ponadto w przypadku wskazania stwardnienie rozsiane, przy włączaniu badań do przeglądu nie wzięto pod uwagę linii leczenia, mimo iż w APD wnioskodawcy wyraźnie napisano, że polskie wytyczne kliniczne zalecają stosowanie mitoksantronu w trzeciej linii leczenia (APD Rozdz. 1.4.8, 3.1.4).

W wyniku wyszukiwania kontrolnego i aktualizującego przeprowadzonego przez Agencję w ramach analizy weryfikacyjnej nie odnaleziono dodatkowych badań RCT dotyczących wnioskowanej interwencji opublikowanych przed lub po dacie złożenia wniosku. W wyniku dodatkowego wyszukiwania odnaleziono badania obserwacyjne dotyczące stosowania mitoksantronu we wnioskowanych wskazaniach. Ze względu na znaczną liczbę publikacji, w niniejszej AWA zdecydowano się przedstawić jedynie wnioski płynące z badań obserwacyjnych dotyczących stosowania mitoksantronu w leczeniu stwardnienia rozsianego opublikowanych w latach 2013-2015 (Rozdz. 3.3.4. AWA)

3.3.1.2. Kryteria włączenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – rak piersi z przerzutami

Kryteria włączenia		
Populacja (wskazanie)	pacjenci z przerzutowym rakiem piersi	
Interwencja	NC mitoksantron 10-12 mg/m ² i.v. dzień 1 cyklofosfamid 600 mg/m ² i.v. dzień 1 cykl 21 dni	CNF cyklofosfamid 500 mg/m ² i.v. dzień 1 mitoksantron 10-12 mg/m ² i.v. dzień 1 5-fluorouracyl 500 mg/m ² i.v. dzień 1 cykl 21 dni
Komparatory	AC doksorubicyna 60 mg/m ² i.v. dzień 1 cyklofosfamid 600 mg/m ² i.v. dzień 1 cykl 21 dni	CAF cyklofosfamid 500 mg/m ² i.v. dzień 1 doksorubicyna 50 mg/m ² i.v. dzień 1 5-fluorouracyl 500 mg/m ² i.v. dzień 1 cykl 21 dni

Kryteria włączenia	
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite • odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa, stabilizacja choroby, progresja), • czas do progresji choroby • czas trwania odpowiedzi • czas do niepowodzenia leczenia • bezpieczeństwo terapii
Typ badań	badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT)

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – chłoniaki nieziarnicze

Kryteria włączenia		
Populacja (wskazanie)	pacjenci z chłoniakami indolentnymi (FL, MZL) w stopniu zaawansowania II <i>bulky</i> , III i IV wg Ann Arbor	pacjenci z chłoniakami agresywnymi (DLBCL, MCL, PTCL-NOS) w stopniu zaawansowania II <i>bulky</i> , III i IV wg Ann Arbor
Interwencja	R-FM ¹ 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 ² cykl 21-28 dni, 6-8 cykli
Komparatory	R-CVP rytuksymab 375 mg/m ² i.v. dzień 1 cyklofosfamid 750 mg/m ² i.v. dzień 1 winkrystyna 1,4 mg/m ² i.v. dzień 1 prednizon 40 mg/m ² p.o. dni 1-5 cykl 21 dni, 4-8 cykli R-CHOP rytuksymab 375 mg/m ² i.v. dzień 1 cyklofosfamid 750 mg/m ² i.v. dzień 1 doksorubicyna 50 mg/m ² i.v. dzień 1 winkrystyna 1,4 mg/m ² i.v. dzień 1 prednizon 100 mg p.o. dni 1-5 ² 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 ² cykl 21-28 dni, 6-8 cykli
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite • odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa, stabilizacja choroby, progresja) • czas do progresji choroby • czas trwania odpowiedzi • czas do niepowodzenia leczenia • bezpieczeństwo terapii 	
Typ badań	badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT)	

¹ Nie odnaleziono informacji dotyczących dawkowania schematu R-FM.² W przypadku schematów zawierających prednizon należy zwrócić szczególną uwagę na dawkowanie – podanie prednizonu w dawce 100 mg p.o. jest równoważne podaniu 50 mg/m².

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – ostra białaczka nielimfocytowa

Kryteria włączenia		
Populacja (wskazanie)	pacjenci z AML w wieku >60 r.ż.	pacjenci z AML w wieku <60 r.ż.

Kryteria włączenia			
Interwencja	MA ¹ mitoksantron 12 mg/m ² i.v. dni 1-3 Ara-C 100-200 mg/m ² i.v. dni 1-7	indukcja	HAM ² HiDAC 3g/m ² i.v. co 12 h dni 1-3 mitoksantron 10 mg/m ² i.v. dni 3-5
Komparatory	DA ¹ 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		HiDAC ² Ara-C 3g/m ² i.v. co 12 h dni 1, 3, 5
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite • odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa, stabilizacja choroby, progresja) • czas do progresji choroby • czas trwania odpowiedzi • bezpieczeństwo terapii 		
Typ badań	badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT)		

HiDAC – wysokie dawki cytarabiny; Ara-C - cytarabina

¹ Leczenie indukujące u osób starszych jest w dużym stopniu zindywidualizowane i może wymagać dostosowania dawek, w związku z tym założono możliwość włączenia badań, w których zastosowano zredukowane dawki ww. leków.

² Możliwość modyfikacji schematu dawkowania

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – stwardnienie rozsiane

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie)	pacjenci z wtórnie postępującą (SPMS) lub nawracająco-ustępującą (RRMS) postacią stwardnienia rozsianego
Interwencja	mitoksantron w dawce 12 mg/m ² i.v. podawany co 3 miesiące
Komparatory	naturalny przebieg choroby (placebo/ <i>best supportive care</i>)
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> • progresja niepełnosprawności: potwierdzona progresja niepełnosprawności, progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego, punkty w skali EDSS, wskaźnik sprawności chodu (AI), stan neurologiczny oceniany w standaryzowanym badaniu neurologicznym (SNS) • aktywność rzutowa: ARR - roczny wskaźnik rzutów, czas do wystąpienia pierwszego leczonego rzutu, niewystąpienie rzutu, liczba rzutów leczonych kortykosteroidami • zmiany w obrazie MRI: nowe zmiany w obrazie MRI, zwiększenie zmian w obrazie MRI, • bezpieczeństwo
Typ badań	badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT)

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono następującą liczbę pierwotnych badań klinicznych:

Rak piersi z przerzutami:

2 badania: Bennett 1988 (Bennett 1985, Benett 1988) – CNF vs CAF, Heidemann 1993 – NC vs AC

Komentarz analityków Agencji: Wyniki badania Benett 1988 przedstawione zostały w dwóch publikacjach, z których w publikacji Bennett 1985 przedstawiono wyniki dla analizy *interim*, natomiast w publikacji Benett 1988 wyniki dla analizy końcowej. W obu analiach nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności, dlatego w niniejszej AWA zdecydowano się przedstawić jedynie wyniki analizy końcowej badania Bennett 1988;

Chłoniak nieziarniczy:

6 badań RCT: indolentny NHL – 1 badanie R-FM vs R-CHOP (Federico 2013); agresywny NHL: 5 badań CNOP vs CHOP, z czego 3 badania dotyczące pacjentów od 16 r.ż. (Bezwoda 1995, Pavlovsky 1992, Brusamolino 1988), 2 badania dotyczące pacjentów od 60 r.ż. (Osby 2003 oraz Sonneveld 1995);

Ostra białaczka nielimfocytowa:

2 badania RCT: 1 badanie HAM vs HiDAC (SWOG-8326 - Karanes 1998); 1 badanie MA vs DA (Lowenberg 1998)

Wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego:

analiza główna - 1 badanie - MIMS 2002 (Hartung 2002) – MTX vs PLC; dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa – 3 badania z innym schematem dawkowania mitoksantronu niż w ChPL (Edan 1997, Millefiorini 1997, Van de Wyngaert 2001).

Komentarz analityków Agencji: W badaniu RCT dotyczącym stosowania mitoksantronu w leczeniu stwardnienia rozsianego w dawce zalecanej w ChPL, tj. w badaniu MIMS 2002, mitoksantron stosowany był u pacjentów uprzednio nieleczonych (Zał. 4 do AKL, Rozdz. 3.2 Tab. 3), zatem niezgodnie z polskimi wytycznymi klinicznymi, przedstawionymi w APD wnioskodawcy, w których jest zalecany w trzeciej linii leczenia (APD Rozdz. 1.4.8, 3.1.4). Z tego względu w niniejszej AWA przedstawiono jedynie główne wyniki badania MIMS 2002.

Badania włączone do dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa dotyczyły schematu niezgodnego z ChPL, ponadto w AKL wnioskodawcy nie określono, której linii leczenia, dlatego nie zostały przedstawione w niniejszej AWA. Opis metodyki i wyników wspomnianych badań znajduje się w Rozdz. 4 Zał. 4 do AKL wnioskodawcy.

Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Zał. 1, 2, 3, 4 do AKL Wnioskodawcy (Rozdz. 3.1-3.3).

W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych Clinicaltrials.gov odnaleziono łącznie 240 rekordów, z czego wg AKL wnioskodawcy „żadne badanie nie było badaniem zakończonym z wynikami, spełniającym kryteria niniejszej analizy klinicznej” (AKL Rozdz. 2.4.3.).

W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Rak piersi z przerzutami – 2 badania RCT (Bennett 1988, Heidemann 1993) ocenione na 3 pkt w skali Jadad (brak zaślepienia), niezachowana analiza ITT, brak danych o hipotezie badawczej.

Chłoniak nieziarniczy – 6 badań RCT, z czego 1 badanie dotyczyło indolentnego NHL (Federico 2013), 3 badania dotyczyły agresywnego NHL u pacjentów od 16 r.ż. (Bezwoda 1995, Pavlovsky 1992, Brusamolino 1988), 2 badania dotyczyły agresywnego NHL u pacjentów od 60 r.ż. (Osby 2003 oraz Sonneveld 1995); w 3 badaniach nie zachowano analizy ITT (Federico 2013,), 5 badań oceniono na 3 pkt w skali Jadad (brak zaślepienia), w przypadku 1 badania (Brusamolino 1988) ocena była niemożliwa ze względu na brak dostępu do pełnego tekstu publikacji (opierano się na danych uwzględnionych w przeglądzie systematycznym Bjorkholm 2008), w 3 badaniach hipoteza badawcza superiority (Federico 2013, Bezwoda 1995, Osby 2003), w pozostałych brak informacji (w badaniu Brusamolino 1988 ze względu na brak dostępu do pełnego tekstu publikacji).

Ostra białaczka nielimfocytowa - 2 badania RCT (SWOG-8326 – Karanes 1998; Lowenberg 1998) ocenione odpowiednio na 2 pkt w skali Jadad (brak zaślepienia, brak opisu randomizacji) i 2 pkt w skali Jadad (brak zaślepienia), w 1 badaniu niezachowana analiza ITT (SWOG-8326 – Karanes 1998), hipoteza badawcza superiority.

Wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego – 1 badanie RCT (MIMS 2002) ocenione na 5 pkt w skali Jadad, niezachowana analiza ITT, hipoteza badawcza superiority.

Ograniczenia wg Wnioskodawcy

Rak piersi z przerzutami (Załącznik 1 do AKL, Rozdz. 5)

1. „W obu włączonych do analizy próbach klinicznych nie zastosowano podwójnego zaślepienia. (...) Należy mieć jednak na uwadze specyfikę problemu zdrowotnego (schorzenie nowotworowe) oraz rodzaj analizowanych punktów końcowych (obiektywne, w większości zdefiniowane za pomocą ściśle sprecyzowanych kryteriów).”
2. „W uwzględnionych badaniach nie zachowano analizy ITT. W badaniu Heidemann 1993 z analizy skuteczności wykluczono pacjentki, które po procesie randomizacji nie przyjęły żadnej dawki leku oraz pacjentki, w przypadku których stwierdzono odstępstwa od protokołu. Z oceny bezpieczeństwa wykluczono tylko pacjentki, które po losowej alokacji do grup terapeutycznych nie przyjęły żadnej dawki leku. Podobnie postąpiono w ocenie bezpieczeństwa w badaniu Bennett 1988. W ocenie skuteczności wyniki przedstawiono w przeliczeniu na całą populację pacjentek, których dane były dostępne w chwili przeprowadzania analizy, której wyniki przedstawiono w uwzględnionej publikacji do badania. Zaznaczono jednak odsetek pacjentek, u których odpowiedź na leczenie nie była oceniana.”
3. „(...) należy również wspomnieć o niejednoznaczności w interpretacji sposobu przedstawienia wyników dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych w obu analizowanych badaniach. Ze względu na fakt, iż dane zaprezentowane jako odsetek zdarzeń uniemożliwiają przeprowadzenie obliczeń statystycznych przeprowadzono dokładną analizę metodyki badań oraz własne kalkulacje z zastosowaniem metod wymienionych przez autorów badania. Uzyskane dane pozwoliły na przyjęcie założenia, że przedstawione dane dotyczą odsetków pacjentek z danym zdarzeniem niepożądanym.”
4. „Dodatkowo, z punktu widzenia analizy statystycznej i interpretacji jej wyników istotne ograniczenie uwzględnionych badań stanowi brak danych dotyczących mediany lub średniej okresu leczenia. Wielkość ta została oszacowana przez autorów analizy na potrzeby raportu HTA.”

Chłoniak nieziarniczy (Załącznik 2 do AKL, Rozdz. 7.1.)

1. „Włączone do przeglądu badania zezwalały na zastosowanie leczenia towarzyszącego: czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów został użyty co najmniej raz podczas całej terapii u 46% pacjentów: u 30% pacjentów z grupy R-CVP, 52% pacjentów z grupy R-CHOP oraz 57% pacjentów z grupy R-FM (Federico 2013). W przypadku badania Osby 2003 w razie podejrzenia lub wystąpienia infekcji dozwolone było stosowanie odpowiednich antybiotyków. W czasie trwania badania zakazane było stosowanie innych leków przeciwnowotworowych, przeprowadzanie transfuzji, a także profilaktyczne stosowanie antybiotyków i leków przeciwgrzybiczych.

Zastosowanie leków dodatkowych może prowadzić do przeszacowania/niedoszacowania wyników eksperymentu. Z uwagi na fakt, iż dodatkowe leczenie jest przyjmowane w obu porównywanych grupach terapeutycznych nie ma to wpływu na wiarygodność wyników.”

2. „Reguła ITT nie była zachowana w badaniach: *Federico 2013* (analiza skuteczności obejmowała pacjentów losowo przypisanych do grup z wykluczeniem pacjentów, u których po procesie randomizacji stwierdzono niespełnione kryteria włączenia do eksperymentu oraz wycofanie zgody na udział w badaniu, natomiast z analizy bezpieczeństwa wykluczono dodatkowo pacjentów u których stwierdzono inne powody (4 dodatkowych pacjentów), *Bezwoda 1995* (skuteczność analizowano dla populacji pacjentów, którzy nie naruszyli procedury randomizacji, a bezpieczeństwo dla populacji *safety*, czyli u pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku), *Osby 2003* (nie uwzględniono wyników dla 3 pts, a w analizie skuteczności analizowano jedynie pacjentów wcześniej niehospitalizowanych), *Sonneveld 1995* (populacja niezgodna z zasadą ITT za wyjątkiem oceny OS i DFS oraz zgonów i objawowej zastoinowej niewydolności serca).

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

3. „Wielkość próby Brusamolino 1988 (15 vs 20 pts) stanowiła ograniczenie wyników w ocenie tych punktów końcowych dla których brak było danych z innych badań (mała moc statystyczna badania).”

Ostra białaczka nielimfocytowa (Załącznik 3 do AKL, Rozdz. 5, 6.3)

1. W obu włączonych do analizy próbach klinicznych nie zastosowano podwójnego zaślepienia. Fakt ten teoretycznie wiąże się z obniżeniem wiarygodności badań. Z założenia bowiem brak zaślepienia próby zwiększa ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego ze znajomością zastosowanej interwencji przez pacjentów oraz personel medyczny (ang. performance bias). Należy mieć jednak na

uwadze specyfikę problemu zdrowotnego (schorzenie nowotworowe) oraz rodzaj analizowanych punktów końcowych (obiektywne, w większości zdefiniowane za pomocą ściśle sprecyzowanych kryteriów).

2. W badaniu SWOG-8326 nie została zachowana analiza ITT. Kolejnym ograniczeniem w badaniu SWOG-8326 jest niewielka liczebność badanej próby podczas leczenia konsolidującego (48 pacjentów).
3. W badaniu Lowenberg 1998 w ocenie punktu końcowego: poważne infekcje odnotowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy tym prezentowanym przez autorów badania a tym wynikającym z przeprowadzonej przez autorów analizy statystycznej. Przeprowadzona przez autorów raportu analiza statystyczna wskazywała na brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami dla analizowanego punktu końcowego, podczas gdy autorzy badania Löwenberg 1998 podali, iż ta sama różnica była istotna statystycznie. W związku z brakiem informacji co do zastosowanej metody statystycznej w badaniu Löwenberg 1998 odnośnie poważnych infekcji zdecydowano się na wnioskowanie zgodne z przedstawionym przez autorów niniejszej analizy.

Wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego (Załącznik 4 do AKL, Rozdz. 6.1)

1. „W badaniu [MIMS 2002 – przyp. analityka Agencji] zezwalano na zastosowanie leczenia towarzyszącego: przed infuzją MTX oraz po infuzji podawano doustnie lek przeciwwymiotny ondansetron (8 mg). W razie wystąpienia rzutów choroby, pacjentów leczono kortykosteroidami dożylnymi lub doustnymi (metyloprednizolon w dawce 500 mg/dziennie podawanym dożylnie).

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

2. „(...) reguła ITT nie była zachowana w badaniu MIMS 2002, gdzie w ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa podstawowym zbiorem danych była populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji do grup, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. W ocenie parametrów zmian w obrazie MRI autorzy tego badania wyróżnili subpopulację pacjentów poddanych badaniu MRI; W przypadku oceny bezpieczeństwa, analiza ITT nie jest właściwym, pierwszorzędowym podejściem we wnioskowaniu statystycznym, a jest nim populacja obejmująca pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, z podziałem na grupy odpowiednio do leku, jaki pacjent rzeczywiście otrzymał (co ma miejsce w niniejszej analizie; Cochrane Handbook).”

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ograniczenia wg Wnioskodawcy

Rak piersi z przerzutami (Załącznik 1 do AKL, Rozdz. 5, 6.3.,)

1. „Na etapie wyszukiwania badań do analizy głównej zastosowano ograniczenie dotyczące rodzaju badań. Zgodnie bowiem z pierwotnie przyjętymi założeniami zdecydowano o wyborze prób klinicznych o najwyższej wiarygodności – randomizowanych prób klinicznych z aktywnym komparatorem.”
2. „Dodatkowo na etapie selekcji badań zastosowano ograniczenie odnośnie języka publikacji (włączone doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim wg.AOTMiT). Autorzy raportu do analizy głównej włączali badania opublikowane w postaci pełnych tekstów. Nie włączono zatem publikacji dostępnych jako doniesienia konferencyjne, ze względu na niemożliwość do przeprowadzenia ocenę wiarygodności tego typu doniesień.”
3. „(...) w przypadku badania Heidemann 1993, w którym m.in. porównywano mitoksantron z doksorubicyną, podawane w skojarzeniu z cyklofosfamidem, zalecana dawka dosorubicyny jest większa (60 mg/m²) niż ta zastosowana w badaniu (40 mg/m²). Autorzy analizy jednakże zdecydowali o uwzględnieniu wymienionego badania w dokumencie, ze względu na fakt, iż skojarzenie doksorubicyny z cyklofosfamidem jest zdaniem eksperta medycznego w polskiej praktyce klinicznej jednym z najczęściej wybieranych schematów w populacji docelowej (przerzutowy rak piersi).”
4. „Biorąc pod uwagę cechy demograficzne i kliniczne pacjentek uwzględnionych w analizowanych badaniach należy zauważyć, iż wśród pacjentek badania Bennett 1988 znalazł się większy odsetek pacjentek starszych i w gorszym stanie ogólnym w porównaniu do pacjentek z badania Heidemann 1993. Czas wolny od choroby był jednak zbliżony w obu badaniach.”

Chłoniak nieziarniczy (Załącznik 2 do AKL, Rozdz. 7.1., 8.3., 8.4.)

1. „Brak zaślepienia wszystkich analizowanych prób klinicznych stanowił ograniczenie niniejszej analizy, gdyż zwiększa ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z późniejszą oceną punktów końcowych (ang. detection bias). Jednak brak stosowania zaślepienia jest typowym podejściem stosowanym w badaniach klinicznych przeprowadzanych na pacjentach z nowotworami i jest uzasadniony ze względów etycznych.”
2. „Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej Brusamolino 1988 stanowił ograniczenie wyników zarówno części klinicznej jak i metodologicznej (opierano się na danych uwzględnionych w przeglądzie systematycznym Bjorkholm 2008); zatem nie można było przeprowadzić oceny wiarygodności badania Brusamolino 1988 w skali Jadad.”
3. „Brak danych odnośnie poziomu istotności klinicznej p w przypadku części punktów końcowych również stanowił ograniczenie analizy (ze względu na brak możliwości obliczenia wartości HR).”
4. „Biorąc pod uwagę specyfikę badań klinicznych Osby 2003 i Sonneveld 1995, które uwzględniają węższą od wnioskowanej populację pacjentów starszych z agresywnym NHL, autorzy raportu uznali za zasadne przeprowadzenie analizy statystycznej oraz przedstawienie wyników dla tych subpopulacji pacjentów oddzielnie.”
5. Analizowane próby kliniczne nie różniły się pomiędzy sobą sposobem podawania oraz dawkowaniem leków (poza „niewielką różnicą w badaniu Osby 2003 podawano łącznie 8 cykli w porównaniu do 6-8 cykli w drugim badaniu oraz w eksperymencie Sonneveld 1995 cykl powtarzano co 28 dni natomiast w badaniu Osby 2003 co 21 dni).”

Ostra białaczka nielimfocytowa (Załącznik 3 do AKL, Rozdz. 5, 6.3.)

1. „Należy podkreślić, w badaniu SWOG-8326 mitoksantron podawany jest jedynie w pierwszym dniu cyklu leczenia, co stanowi nieznaczny modyfikację w stosunku do zalecanego schematu dawkowania. W ramieniu komparatora zaś, HiDAC podawany był w dniach 1,2,3 zamiast w zalecanych 1,3 i 5., przy zachowaniu jednakowej całkowitej dawki/cykl. Autorzy analizy jednakże zdecydowali o uwzględnieniu wymienionego badania w dokumencie, mając na uwadze przesłanki dotyczące możliwości modyfikowania schematów dawkowania opartych na Ara-C.”
2. „Natomiast w badaniu Löwenberg 1998 dawki zarówno mitoksantronu, jak i daunorubicyny zredukowano o odpowiednio 4 i 15 mg/m² w odniesieniu do dawki zdefiniowanej na podstawie wytycznych klinicznych oraz opinii eksperta medycznego. Autorzy analizy jednakże zdecydowali o uwzględnieniu wymienionego badania w dokumencie, mając na uwadze przesłanki dotyczące możliwości modyfikowania dawek w grupie starszych pacjentów.”
3. „Populacja zawarta w ChPL to dorośli i pacjenci w podeszłym wieku. Natomiast do badania SWOG-8326 włączono pacjentów w wieku 16-76 lat. Może to wpłynąć na ograniczenia w odniesieniu wyników na populację docelową. Autorzy badania nie podali ponadto jaki odsetek stanowili pacjenci poniżej 18 roku życia.”

Wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego (Załącznik 4 do AKL)

Nie wskazano ograniczeń w jakości syntezy wyników

Dodatkowe ograniczenia wg analityków

1. W badaniu RCT dotyczącym stosowania mitoksantronu w leczeniu stwardnienia rozsianego w dawce zalecanej w ChPL, tj. w badaniu MIMS 2002, mitoksantron stosowany był u pacjentów uprzednio nieleczonych (Załącznik 4 do AKL, Rozdz. 3.2 Tab. 3), zatem niezgodnie z polskimi wytycznymi klinicznymi, przedstawionymi w APD wnioskodawcy, w których jest zalecany w trzeciej linii leczenia (APD Rozdz. 1.4.8, 3.1.4).
2. Ograniczenie przeglądu systematycznego jedynie do badań RCT i przeglądów systematycznych spowodowało pominięcie w analizach wnioskodawcy istotnych informacji z zakresu bezpieczeństwa i długoterminowej skuteczności mitoksantronu, przedstawionych w badaniach obserwacyjnych. Ma to znaczenie szczególnie w przypadku wskazania stwardnienie rozsiane, tym bardziej, że w opinii MZ „(...) jedynym produktem leczniczym, który może być stosowany w postaci wtórnie postępującej, jest Mitoxantron. Przedmiotowy lek stosowany jest rzadko z uwagi na fakt, iż może on powodować szereg działań niepożądanych (...) (odpowiedź podsekretarza stanu w MZ na interpelację poselską nr 24464 <http://www.sejm.gov.pl/Sejm7.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=77FF9858>).

3. W analizie dotyczącej chłoniaka nieziarniczego (Załącznik 2 do AKL) w przypadku punktów końcowych dla których różnice wychodziły na niekorzyść ocenianej interwencji, opis części wyników przeprowadzany był z punktu widzenia komparatora, co utrudniało odbiór. Np. „Odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita remisja/odpowiedź, w grupach CNOP vs CHOP wyniosły odpowiednio 46% i 31% vs 59% i 49% kolejno w badaniach Osby 2003 i Sonneveld 1995 i były wyższe w grupie CHOP, wskazując na lepszą odpowiedź na leczenie.” [CHOP jest komparatorem]. (Rozdz. 5.6.1.1. Załącznik 2 do AKL)

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Rak piersi z przerzutami

Tabela 14. Wyniki analizy końcowej w badaniu Bennett 1988 - porównanie schematów CNF vs CAF u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami

Punkt końcowy		CNF N=167	CAF N=164	OR (95% CI)	HR (95% CI)	p
Odpowiedź na leczenie - n (%)	całkowita (CR)	7 (4,2)	7 (4,3)	0,98 (0,29; 3,36)	-	-
	częściowa (PR)	42 (25,1)	54 (32,9)	0,68 (0,41; 1,13)	-	-
	ogółem	49 (29,3)	61 (37,2)	0,70 (0,43; 1,14)	-	-
	stabilna choroba (SD)	60 (35,9)	58 (35,4)	1,02 (0,64; 1,65)	-	-
	progresja (PD)	33 (19,8)	31 (18,9)	1,06 (0,59; 1,90)	-	-
Czas do trwania odpowiedzi, mediana w dniach (95%CI) ^a		171 (144; 245)	254 (186; 294)	-	-	0,19 ^c
Liczba pts z nawrotem, n (%) ^a		27 (55,1) ^b	34 (55,7) ^b	-	1,40 (0,87; 2,32)	
Czas do niepowodzenia terapii (TTF), mediana w dniach (95%CI)		125 (98; 152)	147 (122; 183)	-	-	0,09 ^c
Liczba pts z niepowodzeniem terapii, n (%)		138 (82,6) ^b	137 (83,5) ^b	-	1,23 (0,97; 1,55)	
Czas do progresji lub zgonu, mediana w dniach (95%CI)		145 (113; 173)	174 (143; 210)	-	-	0,18 ^c
Liczba pts z progresją lub zgonem, n (%)		115 (68,9) ^b	116 (70,7) ^b	-	1,04 (0,80; 1,34)	
Przeżycie całkowite - mediana w dniach (95%CI)		377 (320; 460)	385 (347; 500)	-	-	0,78 ^c
Zgony, n (%)		142 (85) ^b	141 (86) ^b	-	1,03 (0,82; 1,31)	
Jakość życia		"Nie stwierdzono widocznych różnic pomiędzy grupami w zakresie ocenianych domen, niemniej jednak pacjenci u których wystąpiła odpowiedź na leczenie wyżej ocenili jakość życia" (Załącznik 1 do AKL, Tab. 12)				

^a zaczerpnięte z publikacji źródłowej

^b obliczono przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

^c w przeliczeniu na liczbę pts, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie ogółem tj. odpowiednio 49 i 61 pts

Tabela 15. Wyniki skuteczności w badaniu Heidemann 1993 - porównanie schematów NC vs AC u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami

Punkt końcowy		NC N=63	AC ^a N=55	OR (95% CI)	HR (95% CI)	p
Odpowiedź na leczenie – n ^b (%)	całkowita (CR)	6 (10)	5 (9)	1,05 (0,25; 4,64)	-	-
	częściowa (PR)	21 (33)	17 (31)	1,12 (0,48; 2,62)	-	-
	ogółem	27 (43)	22 (40)	1,13 (0,51; 2,51)	-	-
	stabilizacja choroby (SD)	26 (41)	21 (38)	1,14 (0,51; 2,55)	-	-
	progresja (PD)	10 (16)	12 (22)	0,68 (0,24; 1,90)	-	-
Czas trwania remisji, mediana w m-cach (95%CI)		15,3	10,5	-	-	ns
Czas do progresji, mediana w m-cach (95%CI)		8,0	8,0	-	-	ns
Przeżycie całkowite - mediana w miesiącach (95%CI)		18	17	-	-	ns
Zgony, n (%)				-	-	
Jakość życia – średnia zmiana (mediana)	ogółem	8,7 (4,5)	0,9 (-0,2)	-	-	0,0045 ^c
	czas do progresji	13,2 (6,9)	10,3 (8,1)	-	-	-
	stan ogólny	-0,3 (0,0)	-0,8 (-0,7)	-	-	-
	subiektywna ocena pacjentek	4,6 (3,5)	3,8 (3,5)	-	-	-
	toksyczność	-8,7 (-7,5)	-12,4 (-11,0)	-	-	-

^a w badaniu Heidemann 1993 dawka dosorubicyny zastosowana w badaniu była mniejsza (40 mg/m²) niż dawka zalecana (60 mg/m²)

^b obliczono przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

^c zaczerpnięte z publikacji źródłowej

Chłoniak nieziarniczy (typu non-Hodgkin, NHL)

Tabela 16. Wyniki skuteczności dla porównanie schematów R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP u pacjentów z indolentnym NHL (Federico 2013)

Punkt końcowy		R-FM N=171	R-CHOP N=165	R-CVP N=168	R-FM vs R-CHOP			R-FM vs R-CVP		
					OR (95% CI)	HR (95% CI)	p	OR (95% CI)	HR (95% CI)	p
Odpowiedź na leczenie - n ^a (%)	całkowita (CR)	123 (72)	120 (73)	113 (67)	0,96 (0,60; 1,55)	-	-	1,25 (0,78; 1,98)	-	-
	ogółem	156 (91)	153 (93)	148 (88)	0,82 (0,37; 1,80)	-	-	1,41 (0,69; 2,85)	-	-
	progresja (PD)	63 (37)	53 (32)	81 (48)	bd	-	-	0,66 (0,47; 0,94) ^b	-	-
	niepowodzenie terapii	70 (41)	63 (38)	91 (54)	-	1,05 (0,75; 1,48)	0,763 ^b	-	0,63 (0,46; 0,87) ^b	0,006 ^b
Zgony, n (%)		31			-	-	-	-	-	-

^a obliczono przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

^b zaczerpnięte z publikacji źródłowej

Tabela 17. Wyniki dotyczące skuteczności dla porównanie schematów CNOP vs R-CHOP u pacjentów z agresywnym NHL – pacjenci od 16 r.ż.

Punkt końcowy		(1) Bezwoda 1995				(2) Pavlovsky 1992				(3) Brusamolino 1988			
		CNOP N=161	CHOP N=164	OR /HR (95 %CI)	p	CNOP N=45	CHOP N=44	OR /HR (95 %CI)	p	CNOP N=15	CHOP N=20	OR /HR (95 %CI)	p
Odpowiedź na leczenie – n ^b (%)	całkowita (CR)	64 (40)	83 (51)	0,64 (0,41; 1,00)	-	23 (51)	31 (70)	0,44 (0,18; 1,05)	-	10 (66)	14 (70)	0,86 (0,20; 3,61)	-
		Metaanaliza (1) i (2): OR: 0,66 (0,43; 1,00); p=0,0525											-
		Metaanaliza (2) i (3): OR: 0,53 (0,25; 1,10); p=0,0881											-
	częściowa (PR)	32 (20)	23 (14)	OR: 1,52 (0,85; 2,73)		8 (18 ^a)	5 (11 ^a)	OR: 1,69 (0,51; 5,62)		-	-	-	-
	stabilizacja choroby (SD)	17 (11)	15 (9)	OR: 1,17 (0,56; 2,44)		-	-	-		-	-	-	-
	progresja (PD)	30 (19)	23 (14)	OR: 1,40 (0,78; 2,54)		-	-	-		-	-	-	-
	częściowa (PR) lub brak	-	-	-		19 (42 ^a)	12 (27 ^a)	OR: 1,95 (0,80; 4,74)		-	-	-	-
Przeżycie całkowite (OS) ^a	n (%)	81 ^b (50)	66 ^b (40)	-	0,62	23 ^b (50)	23 ^b (53)	-	0,64	11 ^b (73) ^d	11 ^b (56) ^d	-	-
	mediana w dniach	1801	932	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zgony ^b	n (%)	75 (47 ^b)	84 (51 ^b)	HR: 0,93 (0,68; 1,27) ^c	0,62	21 (47 ^b)	19 (43 ^b)	HR: 1,16 (0,62; 2,16)	0,64	-	-	-	-
Czas do wystąpienia progresji (TTP)	mediana w dniach (zakres)	564 (10; 2836)	449 (2; 2682)	HR: 0,91 (0,69; 1,20) ^b	0,49	-	-	-	-	-	-	-	-
Czas do wystąpienia niepowodzenia terapii (TTF)	n (%)	-	-	-	-	30 (67 ^b)	29 (66 ^b)	HR: 0,95 (0,57; 1,59)	0,86	-	-	-	-
	mediana w dniach	282	285	HR: 0,94 (0,72; 1,22) ^c	0,64	-	-	-	-	-	-	-	-

^a dla okresów obserwacji – Bezwoda 1995 – 5 lat, Pavlovsky 1992 – 4 lata, Brusamolino 1988 – 2 lata

^b obliczono przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

^c zaczerpnięte z publikacji źródłowej

^d zaczerpnięte z przeglądu systematycznego Bjorkholm 2008

Tabela 18. Wyniki dotyczące skuteczności dla porównanie schematów CNOP vs R-CHOP u pacjentów z agresywnym NHL – pacjenci od 60 r.ż.

Punkt końcowy		(1) Osby 2003					(2) Sonneveld 1995				
		CNOP N=100	CHOP N=104	OR (95%CI)	RR (95%CI)	NNH (95%CI) p	CNOP N=74	CHOP N=71	OR (95%CI)	RR (95%CI)	NNH (95%CI) p
Odpowiedź na leczenie - n (%)	całkowita (CR)	46 ^a (46)	61 ^a (59)	0,60 (0,35; 1,05)	-	-	23 (31)	35(49)	0,46 (0,24; 0,91)	-	-
	Metaanaliza (1) i (2): OR: 0,54 (0,35; 0,83); RB: 0,73 (0,58; 0,91); NNH: 7 (4; 22); p=0,0050										
	częściowa (PR)	-	-	-	-	-	20 (27)	21 (30)	0,88 (0,43; 1,82)	-	-
	brak odpowiedzi	-	-	-	-	-	22 (30)	9 (13)	2,91 (1,23; 6,88)	2,35 (1,16; 4,74)	6 (4; 25)
Przeżycie całkowite (OS) ^b	n (%)	33 ^a (33)	53 ^a (51)	-	-	-	20 ^{a,c} (26)	30 ^{a,c} (42)	-	-	-
	mediana w m-cach	-	-	-	-	-	12	26	-	-	p= 0,029
Zgony - n (%)		67 (67) ^a	51 (49) ^a	-	-	-	-	-	-	-	-
Czas do wystąpienia niepowodzenia terapii (TTF) ^b - n (%)		73 (73) ^a	42 (62) ^a	-	-	-	-	-	-	-	-

^a obliczono przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

^b okres obserwacji 3 lata

^c w badaniu Sonneveld 1995 dla punktu końcowego OS: CNOP N=76, CHOP N=72

Ostra białaczka nieлимfocytowa (AML)

Tabela 19. Wyniki dotyczące skuteczności dla porównanie schematów HAM vs HiDAC w leczeniu konsolidującym pacjentów z ostrą białaczką nieлимfocytową (SWOG-8326 - Karanes 1998)

Punkt końcowy	HAM N=24	HiDAC N=24	OR (95%CI)*	p
Przeżycie całkowite - mediana w m-cach (95% CI)	11 (6; 21)	11 (7; 20)	-	-
Przeżycie wolne od choroby (DFS) – mediana w m-cach (95% CI)	11 (2; 12)	8 (4; 10)	-	p = 0,60
Zgony, n (%)	2 (8) ^a	1 (4) ^a	2,09 (0,1; 128,63)	-

^a obliczono przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

Tabela 20. Wyniki dotyczące skuteczności dla porównanie schematów MA vs DA w leczeniu indukującym pacjentów z ostrą białaczką nielimfocytową - pacjenci po 60 r.ż. (Lowenberg 1998)

Punkt końcowy		MA N=247	DA N=242	OR (95%CI)	HR (95%CI)	NNT (95%CI)	p
Odpowiedź na leczenie – n	całkowita (CR)	115 (46,6)	92 (38,0)	1,42 (0,97; 2,07)	-	-	-
	częściowa (PR)	17 ^a (7)	19 ^a (8)	0,87 (0,41; 1,81)	-	-	-
	oporność na leczenie	80 (32,4)	114 (47,1)	0,54 (0,37; 0,79)	RR: 0,69 (0,55; 0,86)	7 (5; 17)	-
Przeżycie całkowite (OS) - mediana w tyg.	u wszystkich pacjentów	39	36	-	-	-	0,23
	u pacjentów z CR	74	55	-	0	-	0,29
Przeżycie 5-letnie, n (%)	u wszystkich pacjentów	22 ^a (9)	14 ^a (6)	-	0,893 (0,742; 1,076)	-	-
	u pacjentów z CR	16%	12%	-	0,85 (0,633; 1,149)	-	-
Przeżycie wolne od choroby (DFS) – mediana w tyg.		39 (bd)	39 (bd)	-	-	-	0,73
DFS 5-letnie, n (%)		9 ^a (8)	7 ^a (8)	-	-	-	-
Zgony, n (%)		7 (bd)	8 (bd)	-	-	-	-

^a obliczono przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

Wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego**Tabela 21. Wyniki skuteczności dla złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu MIMS 2002 - porównanie MTX vs PL u uprzednio nieleczonych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym – postacią SPMS lub RRMS (Hartung 2002)**

Punkt końcowy		MTX (N=60)	PLC (N=64)	Różnica - test Mann-Whitney [95%CI] ^b	MD (95% CI) ^a	p
Zmiana punktacji w skali EDSS względem wartości wyjściowej	średnia (SD)	-0,13 (0,90)	0,23 (1,01)	0,24 (0,04; 0,44)	-0,36 (-0,70; -0,02)	0,0359
	mediana (zakres)	0 (-2,5; 2,5)	0,5 (-3; 2)	-	-	-
Zmiana wskaźnika sprawności chodu (AI) względem wartości wyjściowej	średnia (SD)	0,30 (1,24)	0,77 (1,26)	0,21 (0,02; 0,40)	-0,47 (-0,91; -0,03)	0,0306
	mediana (zakres)	0 (-2; 5)	0 (-1; 5)	-	-	-
Liczba rzutów leczonych glikokortykosteroidami	skorygowana całkowita liczba rzutów	24,08	76,77	0,39 (0,18; 0,59)	-	0,0002 _b
	mediana na pacjenta (zakres)	0 (0-2)	1 (0-5)	-	-	-
Czas do wystąpienia pierwszego leczonego rzutu	mediana (miesiące)	nie osiągnięto ^c	14,9	0,44 (0,20; 0,69)	-	0,0004 _b
	dane dla pierwszego kwartyla (miesiące)	20,4	6,7			
Zmiana w SNS względem wartości wyjściowej	średnia (SD)	-1,07 (8,61)	0,77 (6,79)	0,23 (0,03; 0,43)	-1,84 (-4,58; 0,90)	0,0268 _b
	mediana (zakres)	-1,5 (19; 35)	0 (-13; 25)	-	-	-
Całkowita różnica ^d		-	-	0,30 (0,17; 0,44)	-	<0,0001 _b

^a obliczono przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych^b dane zaczerpnięte z publikacji źródłowej^c w okresie obserwacji, tj. w ciągu 24 m-cy, w grupie MTX nie osiągnięto mediany czasu^d złożony pierwszorzędowy punkt w basaniu MIMS 2002

SNS - stan neurologiczny oceniany w standaryzowanym badaniu neurologicznym (ang. standardised neurological status)

Tabela 22. Wyniki skuteczności dla wybranych pozostałych punktów końcowych w badaniu MIMS 2002 - porównanie MTX vs PL u uprzednio nieleczonych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym – postacią SPMS lub RRMS (Hartung 2002)

Punkt końcowy	MTX (N=60)	PLC (N=64)	Obliczenia w publikacji źródłowej	Obliczenia w AKL wnioskodawcy		
			p	MD	p	Inne parametry
Progresja niepełnosprawności (EDSS ≥ 1 pkt) – n (%)	5 (8)	16 (25)	0,013	-	-	OR: 0,27 (0,09; 0,80) RR: 0,33 (0,13; 0,85) NNT: 6 (4; 26)
Roczny wskaźnik rzutów (ARR) ogółem	0,35	1,02	0,001	-0,67	0,001 ^b	-
Ocena jakości życia wg Stanford – średnia zmiana względem wartości wyjściowej	0,09	0,26	0,024	-0,17	0,024 ^b	-

^b dane zaczerpnięte z publikacji źródłowej

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Rak piersi z przerzutami

W badaniu Bennett 1988 (analiza końcowa) obejmującym populację pacjentów z rakiem piersi z przerzutami objawy zastoinowej niewydolności serca (CHF) wystąpiły u jednej pacjentki leczonej schematem z mitoksantronem (CNF) i u dwóch pacjentek przyjmujących schemat z doksorubicyną (CAF). U pacjentów przyjmujących schemat CNF w porównaniu do pacjentów przyjmujących schemat CAF zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie jamy ustnej/ błony śluzowej ogółem (10,4% vs 19,1%, OR (95%CI): 0,49 (0,24; 0,97)), łysienie ogółem (49,1% vs 85,8%, OR (95%CI): 0,16 (0,09; 0,28)), zdarzenia niehematologicznych ogółem (34% vs 62%, OR (95%CI): 0,32 (0,20; 0,51)), nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów z nudnościami/wymiotami (79,8% vs 80,9%, OR (95%CI): 0,52; 1,67)).

W badaniu Heidemann 1993 u pacjentów przyjmujących schemat NC w porównaniu do pacjentów przyjmujących schemat AC nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiła toksyczność hematologiczna, toksyczność kardiologiczna, nudności w stopniu 3 i 4, infekcje, zaobserwowano natomiast statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów z łysieniem (17% vs 60%, OR (95%CI): 0,14 (0,06; 0,32)).

Chłoniak nieziarniczny (typu non-Hodgkin, NHL)

W badaniu Federico 2013 obejmującym populację pacjentów z indolentnym chłoniakiem nieziarnicznym, dla porównań R-FM vs R-CHOP oraz R-FM vs R-CVP zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła:

- neutropenia 3 i 4 stopnia:
R-FM vs R-CHOP: 64% vs 50%, OR (95%CI): 1,79 (1,15; 2,77), RR (95%CI): 1,28 (1,06; 1,55), NNH (95%CI): 8 (5; 28),
R-FM vs R-CVP: 64% vs 28%, OR (95%CI): 4,66 (2,94; 7,40), RR (95%CI): 2,31 (1,77; 3,03), NNH (95%CI): 3 (3; 4),
- trombocytopenia 3 i 4 stopnia
R-FM vs R-CHOP: 8% vs 3%, OR (95%CI): 2,85 (1; 8,11), RR (95%CI): 2,70 (1; 7,33), NNH (95%CI): 20 (10; 348),
R-FM vs R-CVP: 8% vs 0%, OR (95%CI): 30,85 (1,82; 521,61), RR (95%CI): 28,32 (1,70; 470,97), NNH (95%CI): 13 (9; 25),
- wtórne nowotwory złośliwe:
R-FM vs R-CHOP: 8% vs 3%, OR (95%CI): 2,85 (1; 8,11), RR (95%CI): 2,70 (1; 7,33), NNH (95%CI): 20 (10; 348),
R-FM vs R-CVP: 8% vs 2,4%, OR (95%CI): 3,63 (1,17; 11,28), RR (95%CI): 3,42 (1,15; 10,17), NNH (95%CI): 18 (10; 93).

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w częstości występowania: utraty z leczenia, anemii 3 i 4 stopnia, trombocytopenii 3 i 4 stopnia, kardiotoxyczności 3 i 4 stopnia, infekcji 3 i 4 stopnia

W badaniu Bezwoda 1995 obejmującym populację pacjentów z agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym, u pacjentów przyjmujących schemat CNOP (N=176) w porównaniu do pacjentów przyjmujących schemat CHOP (N=173) zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła:

- leukopenia stopnia 3: 46% vs 33%, OR (95%CI): 1,74 (1,12; 2,68), NNH (95%CI): 8 (5; 35),
- neutropenia stopnia 4: 39 vs 29%, OR (95%CI): 1,59 (1,01; 2,48), NNH (95%CI): 10 (5; 238),
- przynajmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane: 43% vs 73%, OR (95%CI): 0,28 (0,18; 0,44), NNH (95%CI): 4 (3; 6).

W badaniu Bezwoda 1995 nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w częstości występowania: leukopenii stopnia 4, neutropenii stopnia 3, małopłytkowości stopnia 3 i 4, toksyczności kardiologicznej ogółem, przedwczesnego zgonu, objawowej zastoinowej niewydolności serca, bezobjawowego spadku LVEF $\geq 10\%$, palpacji i migotania przedsionków, nadciśnienia, hypotonii ortostatycznej, przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego,

W badaniu Pavlovsky 1992 obejmującym populację pacjentów z agresywnym chłoniakiem nieziarniczym, u pacjentów przyjmujących schemat CNOP (N=45) w porównaniu do pacjentów przyjmujących schemat CHOP (N=44) zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiło łysienie stopnia 1 i 2: 64,4% vs 36,4%, OR (95%CI): 3,17 (1,33; 7,54), NNH (95%CI): 4 (3; 13), natomiast niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiło łysienie stopnia 2: 8,9% vs 31,8%, OR (95%CI): 0,21 (0,06; 0,70), NNH (95%CI): 5 (3; 15).

W badaniu Pavlovsky 1992 nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w częstości występowania następujących zdarzeń niepożądanych stopnia 1 i 2: nudności/wymioty, zapalenie jamy ustnej, infekcje, biegunka, alergja, toksyczność skórna, toksyczność neurologiczna, toksyczność ze strony płuc.

Wyniki metaanalizy badań Bezwoda 1995 i Brusamolino 1988 wskazują w grupie CNOP względem grupy CHOP na niższy odsetek pacjentów, u których zaobserwowano bezobjawowy spadek LVEF $\geq 10\%$ - wynik na granicy istotności statystycznej: OR (95%CI): 0,31 (0,10; 1,00), NNH (95%CI): 25 (14; 231).

W przypadku następujących zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i 4 nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości występowania między grupą CNOP a grupą CHOP zarówno w badaniu Bezwoda 1995 jak i w badaniu Pavlovsky 1992: infekcje, biegunka, toksyczność skórna, toksyczność neurologiczna.

W obu badaniach zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów u których wystąpiło łysienie stopnia 3 i 4: Bezwoda 1995: 14% vs 61%, OR (95%CI): 0,11 (0,06; 0,18), NNH (95%CI): 3 (2; 3); Pavlovsky 1992: 24,4% vs 61,4%, OR (95%CI): 0,20 (0,08; 0,51), NNH (95%CI): 3 (2; 6). W badaniu Bezwoda 1995 zaobserwowano także niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności/wymioty stopnia 3 i 4: 11% vs 21%, OR (95%CI): 0,44 (0,24; 0,81), NNH (95%CI): 3 (2; 3) (w badaniu Pavlovsky 1992 nie było istotnych statystycznie różnic), a także niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie błony śluzowej stopnia 3 i 4: 1% vs 5%, OR (95%CI): 0,10 (0,01; 0,83), NNH (95%CI): 22 (13; 88) (w badaniu Pavlovsky 1992 brak danych odnośnie tego punktu końcowego).

W badaniach Osby 2003 i Sonneveld 1995 obejmujących populację starszych pacjentów (od 60 r.ż.) z agresywnym chłoniakiem nieziarniczym w przypadku następujących zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i 4 nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic CNOP vs CHOP: toksyczność ze strony przewodu pokarmowego, pogorszenie sprawności, zapalenie błony śluzowej, bóle mięśniowo-szkieletowe, gorączka, infekcje ogółem. W obu badaniach zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiło łysienie stopnia 3 i 4, a w badaniu Osby 2003 także statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła toksyczność ze strony przewodu pokarmowego stopnia 3 i 4.

W obu badaniach nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla zdarzeń niepożądanych z zakresu toksyczności hematologicznej oraz toksyczności kardiologicznej.

Ostra białaczka nieлимfocytowa (AML)

W badaniu SWOG-8326 (Karanes 1998) obejmującym populację pacjentów z ostrą białaczką nieлимfocytową, u pacjentów przyjmujących schemat HAM (N=24) w porównaniu do pacjentów przyjmujących schemat HiDAC (N=24) zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów utraconych z leczenia/badania z powodu toksyczności (29% vs 0%, OR (95%CI): 21 (1,72; ∞), NNH (95%CI): 4 (3;8)).

W badaniu Lowenberg 1998 obejmującym populację pacjentów z ostrą białaczką nieлимfocytową, u pacjentów przyjmujących schemat MA (N=247) w porównaniu do pacjentów przyjmujących schemat DA (N=242) nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły poważne infekcje (25,1% vs 18,6%, OR (95%CI): 1,47 (0,93; 2,32), statystycznie istotnych różnic w medianie czasu trwania aplazji (22 dni vs 19 dni, p=0,06), gorączki (6 dni vs 6 dni, p=0,10), pobytu w szpitalu (31 dni vs 31 dni, p=0,71). Nie odnotowano również statystycznie istotnych różnic w częstości występowania łagodnych, silnych lub wyniszczających krwotoków, ciężkich infekcji, nieprawidłowości w funkcji wątroby, toksyczności nerek, wymiotów i nudności oraz poważnych i niepodatnych na leczenie biegunek, poważnej toksyczności ustnej wymagającej przyjmowania płynnych pokarmów bądź żywienia pozajelitowego (autorzy badania Lowenberg 1998 nie przedstawili informacji dotyczącej częstości występowania wymienionych zdarzeń niepożądanych z podziałem na analizowane grupy pacjentów).

Wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego

W badaniu MIMS 2002 (Hartung 2002) obejmującym pacjentów z SPMS i RRMS, u pacjentów przyjmujących w pierwszej linii leczenia mitoksantron (N=62) w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (N=64) zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła:

- leukopenia: 19% vs 0%, OR (95%CI): 31,93 (1,85; 552,37), RR (95%CI): 25,79 (1,56; 426,48), NNH (95%CI): 6 (4; 11),
- nudności: 76% vs 20%, OR (95%CI): 12,29 (5,30; 28,53), HR (95%CI): 3,73 (2,25; 6,19), NNH (95%CI): 2 (2; 3),
- łysienie: 61% vs 31%, OR (95%CI): 3,48 (1,67; 7,27), RR (95%CI): 1,96 (1,30; 2,97), NNH (95%CI): 4 (3; 8),
- infekcje dróg moczowych: 32% vs 13 %, OR (95%CI): 3,33 (1,34; 8,30), RR (95%CI): 2,58 (1,23; 5,42), NNH (95%CI): 6 (3; 18),
- zaburzenia menstruacyjne: 61% vs 26%, OR (95%CI): 4,44 (1,47; 13,42), RR (95%CI): 2,35 (1,21; 4,58), NNH (95%CI): 3 (2; 9),
- wzrost poziomu GGTP: 15% vs 3%, OR (95%CI): 5,26 (1,09; 25,44), RR (95%CI): 4,65 (1,04; 20,65), NNH (95%CI): 9 (5; 61)

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w częstości występowania zaburzeń ogólnych (katar, bóle głowy, bóle pleców, zapalenia jamy ustnej, infekcje wirusowe), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (zapalenie zatok, zapalenie gardła, infekcje górnych dróg oddechowych), granulocytopenii, anemii, niemierności rytmu serca, zaparc, biegunki, nieprawidłowości w moczu, braku menstruacji, nieodpowiedniej liczby białych krwinek, wzrostu poziomu AST, nieprawidłowego elektrokardiogramu.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

ChPL Mitoxantron-Ebewe

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

(...) Z wyjątkiem leczenia ostrej białaczki limfatycznej mitoksantronu zasadniczo nie należy podawać pacjentom, u których wyjściowa bezwzględna liczba neutrofilów (ang. ANC) jest mniejsza niż 1500 komórek/mm³. (...)

Podczas leczenia konieczne jest regularne monitorowanie parametrów hematologicznych (włącznie z oznaczeniem liczby płytek), klinicznych i biochemicznych. W zależności od wyników tych badań może być konieczne dostosowanie dawkowania

Mitoksantron należy stosować ostrożnie u pacjentów z pancytopenią lub ciężkimi zakażeniami, a także z ciężką niewydolnością wątroby lub nerek.

Mitoksantron należy stosować ostrożnie u pacjentów z istniejącą mielosupresją lub w złym stanie ogólnym. Zaleca się częstsze badanie morfologii (ze szczególnym uwzględnieniem liczby neutrofilów). (...)

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania mitoksantronu u pacjentów z ciężkimi kardiomiopatiami w wywiadzie. Notowano przypadki zaburzeń czynności serca, w tym zastoinową niewydolność serca i zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory. Ryzyko kardiotoxyczności jest większe u pacjentów wcześniej leczonych pochodnymi antracykliny, wcześniej lub jednocześnie poddanych radioterapii w obrębie klatki piersiowej lub śródpiersia, chorych z istniejącą czynną lub utajoną chorobą serca lub pacjentów leczonych jednocześnie produktami leczniczymi o działaniu kardiotoxycznym.

Ryzyko kardiotoxyczności mitoksantronu zwiększa się wraz z dawką skumulowaną (zwiększa się znacząco po przekroczeniu dawki kumulacyjnej 160 mg/m² pc.). Należy uważnie kontrolować stan pacjentów z jednym lub więcej czynnikami ryzyka, otrzymujących mitoksantron w skojarzeniu z cytostatykami o działaniu kardiotoxycznym lub innymi kardiotoxycznymi produktami leczniczymi oraz w razie konieczności modyfikować dawkę.

Kardiotoxyczność mitoksantronu może wystąpić po zastosowaniu mniejszej dawki skumulowanej (<100 mg/m² pc.), niezależnie od obecności wymienionych czynników ryzyka.

Kardiotoksyczność i jej najcięższa postać, nieodwracalna i zagrażająca życiu zastoinowa niewydolność serca, może wystąpić zarówno podczas leczenia mitoksantronem, jak i po upływie miesięcy lub lat po zakończeniu leczenia. (...)

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania mitoksantronu w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym

(...) Podczas leczenia mitoksantronem mogą wystąpić zaburzenia czynności serca. Wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym notowano przypadki nagłego zgonu, ale ich związek przyczynowy ze stosowaniem mitoksantronu nie jest znany.

Należy zachować następujące środki ostrożności: Przed leczeniem należy ocenić frakcję wyrzutową lewej komory serca (echokardiografia lub badanie izotopowe). (...) Pacjenci, którzy otrzymali dawkę skumulowaną 100 mg/m² pc. mitoksantronu powinni przejść pełne kontrolne badanie serca (w tym pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory) przed podjęciem dalszego leczenia. Pacjenci, którzy otrzymali dawkę skumulowaną 140 mg/m² pc. mitoksantronu nie powinni już być leczeni mitoksantronem. (...)

Wtórne białaczki

U chorych na raka leczonych antracyklinami notowano występowanie wtórnej, ostrej białaczki szpikowej (AML). (...)

U 1774 chorych z rakiem piersi leczonych mitoksantronem w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi i radioterapią skumulowane ryzyko ostrej białaczki szpikowej związanej z leczeniem oszacowano na 1,1% i 1,6% po 5 i 10 latach.

Istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu mitoksantronu do obrotu o przypadkach zgonu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym z powodu ostrej białaczki. (...)

Mielospresja

Mitoksantron może niezależnie od dawki prowadzić do rozwoju mielosupresji.

FDA

(wg AKL wnioskodawcy Rozdz. 3.3)

„Na stronach FDA zidentyfikowano następujące alerty:

W przypadku pacjentów ze stwardnieniem rozsianym oraz pacjentów onkologicznych leczenie mitoksantronem zwiększa ryzyko rozwoju wtórnie ostrej białaczki szpikowej.”

<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm219174.htm>

„Podczas leczenia mitoksantronem pacjentów ze stwardnieniem rozsianym konieczne jest monitorowanie stanu zdrowia pod kątem oceny kardiotoksyczności 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 kardiotoksyczności zwiększa się wraz ze wzrostem skumulowanej dawki leku. W przypadku pacjentów onkologicznych ryzyko wystąpienia objawowej zastoinowej niewydolności serca szacowane jest na 2,6% przy dawce skumulowanej do 140 mg/m² pc.”

<http://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm375153.htm>

<http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/riskcommunicationadvisorycommittee/ucm353586.pdf>

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/019297s035lbl.pdf

Dodatkowe informacje odnalezione przez analityków Agencji dotyczące stosowania mitoksantronu w leczeniu stwardnienia rozsianego (wnioski z publikacji pochodzących z lat 2013-2015)**Kardiotoksyczność - Fleischer 2014**

W retrospektywnym badaniu kohortowym obejmującym 639 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych w dwóch ośrodkach w Niemczech u żadnego z pacjentów nie doszło do rozwoju objawowej zastoinowej niewydolności serca, jednakże odsetek pacjentów z lżejszymi zaburzeniami czynności serca wyniósł 4,1%.

Autorzy badania wysnuwają wniosek, że liczba pacjentów, u których odnotowano subkliniczne zaburzenia czynności serca mimo przyjmowania mitoksantronu w dawce niższej niż zalecana maksymalna dawka skumulowana, jest wyższa, niż początkowo przypuszczano. U części pacjentów zaburzenia czynności serca rozwinęły się krótko po zainicjowaniu leczenia mitoksantronem zatem przy bardzo niskiej dawce skumulowanej. W związku z tym każdemu podaniu mitoksantronu powinno towarzyszyć monitorowanie akcji serca.

Ostra białaczka szpikowa związana z leczeniem (TRAL) - Ellis 2015

Wyniki przeglądu literatury skazują, że ostra białaczka szpikowa związana z leczeniem była zdiagnozowana u 0,73% spośród 12 896 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Współczynnik NNH wynosi 137,5 i jest znacznie wyższy niż w analizie z 2008 roku. 82,8% pacjentów otrzymało dawkę skumulowaną >60mg/m² z ryzykiem dla wystąpienia TRAL wynoszącym RR=1,85 (p=0,018) w porównaniu do pacjentów, którzy przyjęli dawkę skumulowaną <60mg/m². W opinii autorów przeglądu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia TRAL pacjenci ze stwardnieniem rozsianym leczeni mitoksantronem powinni otrzymać dawkę skumulowaną <60mg/m².

Wyniki dla długiego okresu obserwacji - Rivera 2013

W wielośrodkowym (46 ośrodków w USA) badaniu IV fazy RENEW z 5-letnim okresem obserwacji obejmującym pacjentów z SPMS (N=395), PRMS (N=33) i pogarszającym się RRMS (N=81), zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (<50%) zaobserwowano u 5,3% pacjentów w trakcie leczenia (n/N=27/509) i u 5,6% pacjentów w trakcie corocznego follow-up (n/N=14/250). Objawy zastoinowej niewydolności serca odnotowano u 2,0% pacjentów. Analiza post-hoc czynników ryzyka wskazuje, że głównym czynnikiem ryzyka rozwinięcia kardiotoksyczności jest ekspozycja na skumulowaną dawkę mitoksantronu.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Przerzutowy rak piersi:

- CNF vs CAF (Bennett 1988) – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności ani dla większości punktów dotyczących bezpieczeństwa, jedyną statystycznie istotną różnicę zaobserwowano w częstości występowania łysienia – na korzyść schematu z mitoksantronem (mniejszy odsetek pacjentów);
- NC vs AC (Heidemann 1993) – nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla większości ocenianych punktów końcowych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, jedyne istotne statystycznie różnice zaobserwowano w ocenie jakości życia i częstości występowania łysienia – obie na korzyść schematu z mitoksantronem.

Chłoniak nieziarniczy (typu non-Hodgkin):

- R-FM vs R-CHOP (Federico 2013) – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności ani dla większości punktów z zakresu bezpieczeństwa, dla kilku punktów z bezpieczeństwa istotne statystycznie różnice na niekorzyść mitoksantronu: wyższe ryzyko wystąpienia neutropenii 3 i 4 stopnia, trombocytopenii 3 i 4 stopnia (wynik na granicy istotności statystycznej), wtórnych nowotworów złośliwych (wynik na granicy istotności statystycznej);
- R-FM vs R-CVP (Federico 2013) – wykazano istotne statystycznie różnice w skuteczności na korzyść mitoksantronu - niższe ryzyko progresji choroby, niższe ryzyko niepowodzenia terapii; dla kilku punktów z

bezpieczeństwa istotne statystycznie różnice na niekorzyść mitoksantronu - wyższe ryzyko wystąpienia neutropenii 3 i 4 stopnia, trombocytopenii 3 i 4 stopnia, wtórnych nowotworów złośliwych;

- R-CNOP vs R-CHOP – brak badań RCT.

Ostra białaczka nielimfocytowa u dorosłych

- HAM vs HiDAC (Karanes 1998) – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności, natomiast istotna statystycznie różnica na niekorzyść mitoksantronu ocenianej w odsetku pacjentów utraconych z badania z powodu toksyczności;
- MA vs DA (Lowenberg 1998) – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności dla większości punktów końcowych, jedyna istotna statystycznie różnica - niższy odsetek pacjentów z opornością na leczenie, brak istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie.

Wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego

- MTX vs PLC (MIMS 2002 - Hartung 2002): wykazano istotne statystycznie różnice w skuteczności na korzyść mitoksantronu dla większości ocenianych punktów końcowych, tj. progresja niepełnosprawności (\geq EDSS), potwierdzona progresja niepełnosprawności, średnia zmiana punktów EDSS po 24 m-cach terapii, średnia zmiana wskaźnika sprawności choru (AI) po 24 m-cach terapii, roczny wskaźnik rzutów, czas do wystąpienia pierwszego leczonego rzutu, niewystąpienie rzutu, liczba rzutów leczonych glikokortykosteroidami, nowe zmiany w obrazie MRI, aktywne zmiany w obrazie MRI, jakość życia; istotne statystycznie różnice na niekorzyść mitoksantronu dla części punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa: leukopenia, nudności, łysienie, infekcje dróg moczowych, zaburzenia menstruacyjne, wzrost poziomu gamma-glutamylotranspeptydazy. Należy zwrócić uwagę, że badanie dotyczy pierwszej linii leczenia, podczas gdy wytyczne kliniczne zalecają stosowanie mitoksantronu w dalszych liniach leczenia (polskie wytyczne PTN 2012 - w trzeciej linii)

Zdaniem analityków Agencji, biorąc pod uwagę, że dla mitoksantronu dostępne są badania obserwacyjne dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leku, nieuwzględnienie ich w AKL wnioskodawcy zmniejsza jej wiarygodność.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach analizy wnioskodawcy przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla mitoksantronu. W wyniku przeszukania baz Pubmed, Cochrane i CRD do przeglądu włączono 9 publikacji, z czego większość nie odpowiadała rozważanemu problemowi decyzyjnemu, dlatego nie przedstawiono ich w AWA – ich charakterystyka znajduje się w rozdziale 6.2.1 AE wnioskodawcy. W poniższej tabeli przedstawiono publikacje, które w największym stopniu odpowiadały ocenianemu problemowi decyzyjnemu pod względem porównywanych interwencji, tj. porównywały użyteczność kosztową mitoksantronu względem innych terapii. Przedstawione w poniższej tabeli publikacje dotyczą wskazania stwardnienie rozsiane, dla którego wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów (CUA) – dla pozostałych wskazań (mBC, NHL i AML) nie odnaleziono analiz ekonomicznych, w których oszacowywano opłacalność stosowania mitoksantronu.

Komentarz analityków AOTMiT: Wśród wskazanych w analizie wnioskodawcy publikacji znajdują się analizy ekonomiczne dla wskazań mBC, NHL i AML, ale nie oceniają one efektywności-kosztowej mitoksantronu. Nie jest jasne, dlaczego zostały przedstawione w analizie wnioskodawcy

Tabela 23. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Touchette 2003 Źródła finansowania: brak danych	USA, leczenie szpitalne Populacja: pacjenci z SMPS i RRMS	MTX[^] BSC IFN1β	Analiza użyteczności kosztów, model Markova Perspektywa ubezpieczyciela i społeczna Horyzont 10 lat; cykl: 3 m-ce Źródło danych o skuteczności: badanie MIMS, uwzględniono częstsze infekcje dróg moczowych w ramieniu MTX, ale brak ich wpływu na jakość życia	perspektywa ubezpieczyciela: BSC: 46 331 \$; 4,97 QALY MTX: 53 378 \$; 5,09 QALY IFN1β: 115 833 \$; 5,17 QALY ICUR MTX vs BSC: 58 240 \$/QALY, tj. 219 296 zł/QALY* Przy obecnym kursie dolara i polskim progu opłacalności terapia MTX jest <u>kosztowo nieefektywna</u> Z perspektywy społecznej MTX vs BSC jest terapią <u>dominującą</u>
Tappenden 2010 Źródła finansowania: brak komercyjnego finansowania	Wielka Brytania Pacjenci z SMPS	MTX HSCT (przeszczep komórek macierzystych)	Analiza użyteczności kosztów, model Markova Perspektywa ubezpieczyciela (NHS) Horyzont dożywności; cykl 1 rok Źródło danych o skuteczności: rejestry medyczne Analizę przeprowadzono w 3 scenariuszach, w zależności od założenia, czy dodatkowy efekt przeszczepu (PFS) utrzymuje się przez 5, 10 lat czy dożywności	MTX: 107 126 £; 5,12 QALY a) HSCT: 111 008 £; 6,52 QALY ICUR: 2 773 £/QALY tj. 16 173 zł/QALY** b) HSCT: 124 262 £; 5,35 QALY ICUR: 74 504 £/QALY tj. 434 547 zł/QALY** c) HSCT: 131 666 £; 4,10 QALY Dominacja MTX Duża rozbieżność wyników w zależności od przyjętych założeń dotyczących skuteczności HSCT

[^]Nie jest jasne której linii leczenia dotyczą oceniane porównania. Wykorzystane dane kliniczne dotyczą pacjentów uprzednio nieleczonych (1 linia), choć porównanie z BSC właściwe byłoby dla pacjentów w kolejnych liniach leczenia.

*Biorąc pod uwagę obecny średni kurs dolara: 3,7654 zł (dane NBP z 24.07.2015)

**Biorąc pod uwagę obecny średni kurs funta: 5,8325 zł (dane NBP z 24.07.2015)

Na uwagę zasługuje również wskazana przez wnioskodawcę rekomendacja *Bourgault 2002*, w której stwierdzono, że w rozważanej populacji pacjentów (z RRMS lub SPMS) dodatkowy efekt zdrowotny mitoksantronu jest zbyt niewielki, by na jego podstawie móc określić efektywność kosztową ocenianego leku.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne w bazie CEA Registry oraz Embase, ale nie odnaleziono innych publikacji ekonomicznych dla ocenianego problemu zdrowotnego.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Podstawowe założenia analizy wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej była ocena opłacalności terapii lekiem Mitoxantron-Ebewe (mitoksantron) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, tj. w leczeniu:

- raka piersi z przerzutami (mBC);
- chłoniaka nieziarniczego typu non-Hodgkin (NHL);
- ostrej białaczki nielimfocytowej u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi (AML);
- wtórnej postępującej (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego (SM).

W tym celu przeprowadzono analizę opłacalności kosztowej oddzielnie dla każdego wskazania (analizy minimalizacji kosztów we wskazaniach mBC, NHL i AML oraz analizę użyteczności kosztów we wskazaniu SM) oraz dodatkowo przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów dla trzech wskazań onkologicznych łącznie, w której porównano koszt mitoksantronu sprowadzanego w ramach importu docelowego z mitoksantronem refundowanym na wnioskowanych warunkach w ramach chemioterapii. Najważniejsze informacje dotyczące każdej z analiz zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Kluczowe informacje dotyczące przedstawionych analiz ekonomicznych

Wskazanie		mBC	NHL	AML	SM	mBC+NHL+AML
Technika analityczna		CMA	CMA	CMA	CUA	CMA
Porównywane interwencje	interwencja oceniana	1.NC (MTX, cyklofosfamid) 2.CNF (MTX, cyklofosfamid, fluorouracyl)	1. R-CNOP (rytuksymab, cyklofosfamid, MTX, winkrystyna, prednizon) 2. R-FM (rytuksymab, fludarabina)	1.Indukcja: MTX, cytarabina 2.Konsolidacja: MTX, cytarabina HD (w wysokich dawkach –ang. high dose)	MTX + BSC (leczenie rzutów i zaostrzeń)	MTX refundowany w ramach katalogu chemioterapii
	komparator	1.AC (doksorubicyna, cyklofosfamid) 2.CAF (doksorubicyna, cyklofosfamid, fluorouracyl)	R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon)	1.Indukcja: daunorubicyna, cytarabina, 2.Konsolidacja: cytarabina HD	BSC	MTX sprowadzany w ramach importu docelowego**
Perspektywa		NFZ i wspólna (NFZ+pacjent)*				
Horyzont czasowy		NC-AC: 240 dni (11,43 cykli) CNF-CAF: 136 dni (6,47 cykli)	126 dni (6 cykli)	Wariant 1 [^] : Indukcja: 2 cykle; Konsolidacja: 3 cykle Wariant 2 [^] : Indukcja/konsolidacja: 1 cykl	Dożywotni (granica wieku 100 lat)	1 cykl
Uwzględnione koszty		MTX, doksorubicyna, cyklofosfamid, fluorouracyl, peruka (działania niepożądane - łysienie)	MTX, doksorubicyna, cyklofosfamid, prednizon, działania niepożądane 3. i 4. stopnia (leukopenia i neutropenia)	MTX, cytarabina, daunorubicyna, działania niepożądane 3. i 4. st., podanie leków i okresowa ocena skuteczności (konsolidacja wariant 1)	MTX, hospitalizacja, leczenie rzutów, BSC w zależności od EDSS	MTX
Dyskontowanie		brak	brak	brak	Koszty: 5% Efekty zdrowotne: 3,5%	brak
Uwzględnione wyniki zdrowotne		Brak różnic	Założono brak różnic	Brak różnic	Na podstawie Hartung 2002	Brak różnic (ta sama substancja czynna)

*Dla wszystkich analiz minimalizacji kosztów (we wskazaniach: mBC, NHL, AML, mBC+NHL+AML) z uwagi na brak odpłatności pacjenta perspektywa wspólna jest tożsama z perspektywą NFZ

**Obecny sposób sprowadzania mitoksantronu

[^]Wariant 1 – dawkowanie jak w badaniach włączonych do AKL; Wariant 2 – dawkowanie zgodne z opinią eksperta

Komentarz AOTMiT: W AE początkowo rozważano tylko jeden z trzech schematów dla NHL, które uwzględniono w AKL wnioskodawcy: R-CNOP (rytuksymab, cyklofosfamid, MTX, winkrystyna, prednizon) vs R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon). W odpowiedzi na pismo o niespełnieniu wymagań minimalnych (znak PLR.4600.1636.1.2015.MS) analizę uzupełniono dodatkowo o schemat R-FM (rytuksymab, fludarabina mitoksanton) vs R-CHOP. Nie uwzględniono jedynie porównania R-FM vs R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon).

W każdej z analiz przedstawiono jednokierunkowe analizy wrażliwości, w których testowano m.in. alternatywne wartości kosztów i zużycia porównywanych leków oraz różną długość horyzontu czasowego. W przypadku CUA testowano również skrajne wartości RR progresji choroby oraz wskaźników rzutów, alternatywne wartości stóp dyskontowych, średni wiek pacjenta oraz parametry związane z czasem trwania terapii MTX.

We wszystkich analizach przyjęto 100% wartość współczynnika *compliance*. Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania leków w poszczególnych schematach leczenia oraz cenach poszczególnych leków i interwencji medycznych przedstawione zostały w AE wnioskodawcy w rozdziałach 1.3 (mBC+NHL+AML), 2.2.4 (mBC), 3.2.4 (NHL), 4.2.3 (AML) oraz 5.3.4 (SM).

Analiza minimalizacji kosztów dla mBC, NHL, AML łącznie

Oprócz przedstawienia oddzielnej analizy dla każdego wskazania przedstawiono dodatkowo prostą analizę minimalizacji kosztów, w której porównano koszty stosowania mitoksantronu na obecnych warunkach, tj. sprowadzanego w ramach importu docelowego z kosztami ponoszonymi na warunkach wnioskowanych, tj. w ramach chemioterapii. Na podstawie *Katalogu świadczeń dodatkowych-leczenie szpitalne-chemioterapia* (zał. 1t do Zarządzenia 80/2014/DGL) przyjęto, że koszt 1 mg mitoksantronu sprowadzanego w ramach chemioterapii wynosi 33,31 zł (64,0519 pkt. po 52 zł za 100 mg MTX) tzn. jest wyższy niż koszt MTX na wnioskowanych warunkach [redacted]. Założono, że koszt MTX był jedynym różniącym parametrem. Analizę przeprowadzono w perspektywie jednego cyklu, który dla mBC i dla NHL jest tożsamy z jednorazowym podaniem MTX, a dla AML z dwukrotnym podaniem mitoksantronu.

Przerzutowy rak piersi - CMA

W ramach przeprowadzonej w programie Excel analizy minimalizacji kosztów porównano ze sobą schematy chemioterapii:

- NC (MTX + cyklofosfamid) vs AC (doksorubicyna + cyklofosfamid)
- CNF (MTX + cyklofosfamid + fluorouracyl) vs CAF (doksorubicyna + cyklofosfamid + fluorouracyl)

Oprócz kosztu leków uwzględniono koszt leczenia działań niepożądanych (utrata włosów), których występowanie było częstsze po stronie komparatora (17% vs 60% dla porównania NC vs AC i 4,3% vs 38,9% dla porównania CNF vs CAF). Koszt ten uwzględniono jako jednorazowy zakup peruki (250 zł; Rozporządzenie MZ z dnia 6 grudnia 2013 r. ws. wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie, poz. 1565). Szczegółowe dane dotyczące kosztów jednostkowych leków oraz ich zużycia przedstawiono w analizie wnioskodawcy w rozdziałach 2.2.4.2-2.2.4.6.

Chłoniak nieziarniczy (non-Hodgkin) – CMA

W analizie ekonomicznej ostatecznie uwzględniono dwa spośród trzech rozpatrywanych w analizie klinicznej porównań:

- R-CNOP (rytuksymab + cyklofosfamid + MTX + winkrystyna + prednizon) vs R-CHOP (rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon)
- R-FM (rytuksymab + fludarabina) vs R-CHOP.

Dla obu porównań wykonano w programie Excel analizę minimalizacji kosztów zakładając jednakową skuteczność porównywanych schematów leczenia. W pierwszym porównaniu (R-CNOP vs R-CHOP) uwzględniono tylko koszty MTX i doksorubicyny, przyjmując, że koszty występujące po obu stronach porównywanych schematów (substancji czynnych, podania itd.) wzajemnie się równoważą. Ponadto uwzględniono koszty leczenia ciężkich działań niepożądanych - neutropenii i leukopenii - które częściej obserwowano po stronie terapii opartej na mitoksantronie (neutropenia: 39% vs 29%; leukopenia: 46% vs 33%).

W drugim porównaniu (R-FM vs R-CHOP) spośród kosztów substancji czynnych uwzględniono jedynie koszt cyklofosfamidu, doksorubicyny, prednizonu oraz mitoksantronu. Przyjęto, że koszt występującego w obu ramionach rytuksymabu nie wpływa na wynik analizy. Nie uwzględniono również kosztu fludarabiny w R-FM

oraz winkrystyny w R-CHOP. Ponadto uwzględniono koszt leczenia neutropenii, którą częściej obserwowano u pacjentów przyjmujących mitoksantron (64% vs 50%).

Komentarz analityków Agencji: *Nieuwzględnienie kosztu fludarabiny oraz winkrystyny uzasadniono brakiem ich refundacji, co jest niezgodne ze stanem faktycznym, gdyż obie substancje znajdują się obecnie na Wykazie refundowanych leków - C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii. Zostało to również wskazane w APD wnioskodawcy (rozdział 10.3) . W rozdziale Obliczenia własne wg Agencji przedstawiono wyniki obliczeń uwzględniających cenę fludarabiny oraz winkrystyny. W obliczeniach uwzględniono jedynie koszty leków, pomijając koszty leczenia działań niepożądanych.*

Szczegółowe dane dotyczące kosztów jednostkowych leków oraz ich zużycia przedstawiono w analizie wnioskodawcy w rozdziale 3.2.4. oraz w Uzupelnieniu analityków InAr do raportu HTA dla produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe, pkt 5.1.

Ostra białaczka nielimfocytowa – CMA

Oceniając opłacalność stosowania mitoksantronu w AML uwzględniono jedynie leczenie skojarzone z cytarabiną. Przedstawiono dwa porównania:

- MA (MTX + cytarabina) vs DA (daunorubicyna + cytarabina) w leczeniu indukującym remisję;
- MTX + cytarabina HD (wysoka dawka – ang. *high dose*) vs cytarabina HD w leczeniu konsolidacyjnym.

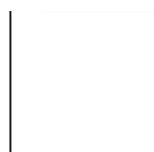
Dla obu porównań przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w programie Excel. Każde z porównań przedstawiono w dwóch wariantach. W Wariancie 1 uwzględniono liczby cykli chemioterapii na podstawie badań klinicznych, tj. średnio 1,15 dla każdego z porównywanych schematów MA vs DA (w czasie jednego cyklu mitoksantron podawany jest 3-krotnie). W przypadku porównania MTX + cytarabina HD vs cytarabina HD przyjęto, że pacjenci przyjmujący schemat oparty na MTX będą leczeni tylko przez 2,42 cykła (jednorazowe podanie MTX w cyklu), a pacjenci w grupie komparatora przez 3 cykle. Przyjęta rozbieżność wynika z faktu, że w badaniu *Löwenberg 1998* 29% pacjentów przyjmujący schemat oparty na MTX nie przystępowało do kolejnej linii leczenia z powodu toksyczności terapii. Z uwagi na różną liczbę cykli leczenia, oprócz kosztów leków uwzględniono w tym wariantcie również koszt podania leków, okresowej oceny skuteczności terapii oraz leczenia zdarzeń niepożądanych. W Wariancie 2 przyjęto równą liczbę cykli (1 cykl) i uwzględniono jedynie koszt leków (MTX, cytarabina).

Stwardnienie rozsiane - CUA

Dla porównania MTX vs placebo (MTX+BSC vs BSC) w leczeniu nawracająco-ustępującej (RRMS) oraz wtórnie postępującej (SPMS) postaci stwardnienia rozsianego wykonano analizę użyteczności kosztów. W celu przeprowadzenia ekstrapolacji wyników zdrowotnych i kosztowych poza horyzont czasowy badania *Hartung 2002* wykonano (w programie MS Excel) model Markova, którego struktura została opracowana w oparciu o model przedstawiony w analizach *Tappenden 2001* i *Tappenden 2006*.

Stany modelu zostały wyróżnione w oparciu o Rozszerzoną Skalę Niewydolności Ruchowej Kurtzkego (EDSS, stopnie od 1 do 9; stan 10 oznacza zgon pacjenta) z uwzględnieniem postaci choroby: RRMS lub SPMS. Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią SM mogą pozostać w danym stanie lub przechodzić do stanu o wyższym lub niższym stopniu EDSS. Pacjenci z wtórną nawracającą postacią SM mogą jedynie pozostać w tym samym stanie lub przechodzić do stanu o wyższym stopniu EDSS. U pacjentów leczonych MTX progresja choroby (wzrost EDSS o co najmniej 1 punkt) powoduje niemożliwość kontynuacji terapii MTX i dalsze leczenie objawowe. Schemat modelu zobrazowany jest na poniższym diagramie.

Diagram 1. Diagram modelu zastosowanego w analizie użyteczności kosztów (wskazanie: SM)



Długość cyklu przyjęto równą 1 rok. Zastosowano korektę połowy cyklu dla kosztów i efektów zdrowotnych. Przyjęto, że średni wiek pacjenta rozpoczynającego terapię MTX wynosi 40 lat. Na podstawie opinii eksperta założono, że pacjenci rozpoczynając terapię mitoksantronem będą w jednym ze stanów pomiędzy 3 a 6 stopniem EDSS. Założono, że terapia MTX będzie trwać maksymalnie 2 lata, a przerwanie terapii MTX możliwe jest w przypadku zwiększenia stopnia niesprawności o co najmniej 1 pkt. w skali EDSS, wystąpienie działań niepożądanych (takich, które doprowadziły do rezygnacji z leczenia w badaniu *Hartung 2002* – 4,26%) lub decyzja, pacjenta lub lekarza, o przestaniu terapii (1,68%). Po zakończeniu lub rezygnacji z terapii prawdopodobieństwo wystąpienia progresji/rzutu wzrasta do poziomu pacjentów z grupy stosującej jedynie BSC – konserwatywnie założono, że efekt terapeutyczny trwa do momentu zakończenia leczenia. W modelu nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. Wszystkie założenia modelu zostały szczegółowo przedstawione w analizie wnioskodawcy w rozdziale 5.2.

Skuteczność kliniczna

W modelu uwzględniono opisane w publikacji *Hartung 2002* wyniki kliniczne dotyczące wystąpienia niepełnosprawności $RR=0,38$ (0,15-0,99) oraz średniorocznego wskaźnika rzutów $RR=0,34$ (0,24-0,48). Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi stanami uzyskano na podstawie macierzy przedstawionych w analizie *Dworakowska 2014* oraz analizach weryfikacyjnych Agencji dla leków Avonex (nr BIP 045/2014) oraz Tysabri (nr BIP: 104/2012). Prawdopodobieństwo śmiertelności obliczono poprzez przemnożenie prawdopodobieństw zgonu dla populacji ogólnej przez współczynniki śmiertelności dla chorych z SM zaczerpnięte z publikacji *Pokorski 1997*: 1,60 dla EDSS 1-3; 1,84 dla EDSS 4-6 oraz 4,44 dla EDSS 7-9. Więcej informacji dotyczących wykorzystanych w modelu parametrów przedstawiono w rozdziale 5.3 AE wnioskodawcy.

Komentarz AOTMiT: *Należy mieć na uwadze, że wyniki opisane w publikacji Hartung 2002 dotyczą pacjentów uprzednio nieleczonych, dla których właściwym komparatorem byłby octan glatirameru lub terapia interferonowa, a nie placebo. W części APD wnioskodawcy, w której rozważano wybór komparatora (rozdział 3.1.4) przywołano stanowiska ekspertów klinicznych i informacje z wytycznych klinicznych wskazujące, że MTX będzie stosowany w przypadku niepowodzenia leczenia wcześniejszych linii leczenia. W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono dowodów naukowych, które dowodziłyby skuteczności MTX u pacjentów po niepowodzeniu innymi schematami leczenia, co było powodem podważenia wiarygodności przedstawionej analizy ekonomicznej.*

Użyteczności

Przeprowadzono przegląd systematyczny użyteczności, ale ponieważ nie odnaleziono publikacji, która przedstawiałaby wartości użyteczności dla każdego z rozpatrywanych stanów, wykorzystano wartości z analizy *Dworakowska 2014* złożonej do Agencji jako załącznik do wniosku o refundację leku *Tecfidera* (nr BIP 228/2014; http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/228/AW/228_AW_OT_4351_30_Tecfidera_AE_2014.pdf). W analizie *Dworakowska 2014* przedstawiono wartości użyteczności dla każdego z 9 stanów RRMS i SPMS, które obliczono na podstawie nieopublikowanych danych pierwotnych z badania *Orme 2007*,

udostępnionych autorom analizy Dworakowska 2014 przez podmiot odpowiedzialny dla leku Tecfidera. W przypadku wystąpienia rzutów przyjęto spadek użyteczności na poziomie 0,009, który przemnożono przez wartości średniorocznych wskaźników rzutu - różne dla pacjentów leczonych MTX+BSC oraz tylko BSC, z czego wynika różnica wartości użyteczności dla porównywanych terapii.

Tabela 25. Wartości użyteczności przyjęte w modelu.

Populacja	Stopień niepełnosprawności w skali EDSS										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
RRMS – BSC	0,8688	0,8276	0,7741	0,6881	0,6190	0,5389	0,4511	0,3391	-0,0023	-0,1747	0
RRMS – MTX+BSC	0,8730	0,8320	0,7781	0,6924	0,6231	0,5424	0,4540	0,3421	0,0007	-0,1717	
SPMS – BSC	-	0,7905	0,7351	0,6482	0,5799	0,4989	0,4104	0,2990	-0,0423	-0,2148	
SPMS – MTX+BSC	-	0,7905	0,7323	0,6430	0,5767	0,4958	0,4077	0,2969	-0,0444	-0,2169	

Koszty

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym proponowana cena opakowania leku Mitoxantron-Ebewe (1 fiołka 10 ml, 2 mg/ml) wynosi [redacted] a średnie zużycie na pacjenta wynosi 4,08 fiołki. Założono, że podanie MTX oraz leczenie rzutów choroby rozluczane jest w ramach grupy JGP A36 Choroby demielinizacyjne (rozpoznanie: G35 Stwardnienie rozlane) [81/2014/DOZ; Informator o umowach NFZ]. Koszty leczenia objawowego określono bazując na danych z publikacji *Szmarło 2014*, w której przedstawiono średnie koszty leczenia pacjenta w każdym ze stanów EDSS.

Tabela 26. Koszty [zł] leczenia objawowego w zależności od stopnia EDSS

Populacja	Stopień niepełnosprawności w skali EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Perspektywa NFZ	1 968	2 399	2 691	3 201	4 231	3 400	6 191	17 033	24 045	31 794
Perspektywa wspólna	1 968	9 642	10 669	11 914	13 679	13 582	17 108	28 685	36 432	44 916

Ograniczenia analiz według wnioskodawcy

CMA - mBC, NHL i AML

We wszystkich CMA wnioskodawcy (rozdziały 2.9, 3.8 i 4.7) wskazano na dwa główne ograniczenia:

- „wykorzystanie jedynie danych kosztowych i przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (...);”
- „oszacowanie kosztów bez uwzględnienia kosztów podania chemioterapii oraz kosztów okresowej oceny skuteczności leczenia (...).” Koszt podania chemioterapii, okresowej oceny skuteczności leczenia oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniono jedynie w Wariancie 1 porównania MTX+cytarabina HD vs cytarabina HD we wskazaniu AML, gdyż porównywane schematy różniły się liczbą cykli leczenia.

Jako dodatkowe ograniczenie w CMA dotyczącej wskazania NHL wskazano założenie, że „dodanie rytuksymabu do schematów zastosowanych w badaniu wywoła podobny efekt kliniczny u leczonych pacjentów, niezależnie od schematu chemioterapii zastosowanego w poszczególnych ramionach”.

CUA – SM

Najważniejsze ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdział 5.11 AE wnioskodawcy) przedstawiono poniżej.

- Założono, że skuteczność mitoksantronu jest stała w czasie.
- „Założono, że odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu działań niepożądanych lub odmowy kontynuacji terapii nie zależy od stanu zdrowia pacjenta.”
- Koszty [leczenia objawowego w zależności od stanu sprawności pacjenta ocenianej w skali EDSS] zostały oszacowane na podstawie grupy czeskich pacjentów z MS (...).
- Brak danych dla populacji polskich pacjentów z RRMS oraz z SPMS dotyczących prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania choroby w skali EDSS. Wykorzystanie innych danych, tj. danych z rejestru London Ontario przedstawiono jako „główny atut rozważanego modelu”.
- „Koszt leczenia rzutu oparto o wycenę grupy JGP A36 „Choroby demielinizacyjne”. Nie uwzględniono potencjalnie wyższych kosztów związanych z dłuższą trwającą hospitalizacją.”

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Szczegółowa charakterystyka została przedstawiona w APD wnioskodawcy (Rozdział 6)
Czy analiza zawiera wyczerpującą charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Wnioskowane wskazanie dla AML dotyczy stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu, podczas gdy w analizie uwzględniono jedynie leczenie skojarzone.*
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	W APD (rozdział 3.1.4) wskazano, że w SM właściwym porównaniem MTX będzie BSC (w rzeczywistości chodzi o placebo - BSC stosowane jest w obu porównywanych ramionach leczenia), gdyż stosowany będzie w kolejnych liniach leczenia, ale w AKL i AE uwzględniono MTX w pierwszej linii leczenia. Właściwym komparatorem dla pacjentów uprzednio nieleczonych byłby octan glatirameru lub interferon. 2. We wskazaniu NHL nie przedstawiono uwzględnionego w AKL porównania R-FM (rytuksymab±fludarabina+mitoksantron) ze schematem R-CVP (rytuksymab±cyklofosfamid +winkrystyna+prednizon)
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	NIE	Biorąc pod uwagę brak przedstawienia dowodów naukowych wskazujących na wyższość MTX nad placebo u pacjentów z SM po niepowodzeniu wcześniejszych terapii bardziej zasadne byłoby przedstawienie CMA dla tej grupy pacjentów.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej zostały wykazane w analizie klinicznej?	NIE	1. SM: nie wykazano dodatkowego efektu MTX dla populacji, w której komparatorem jest placebo. Przedstawione dowody naukowe dotyczą pacjentów uprzednio nieleczonych, a samo leczenie objawowe jest alternatywną dla pacjentów w trzeciej linii leczenia 2.NHL: porównywalność ocenianego schematu (R-CNOP vs R-CHOP) nie została wykazana na podstawie RCT.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim?	TAK	CUA (SM) przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim, pozostałe CMA (wskazania onkologiczne) w krótszych horyzontach.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie do analizy włączono dane z analizy Dworakowska 2014 dla leku Tecfidera (patrz Rozdz. 4.2 AWA – fragment dot. użyteczności ...)
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	NIE	Wszelkie nieprawidłowości w podejściu analitycznym zostały opisane w rozdziale Ocena modelu wnioskodawcy

*Żadne z odnalezionych przez wnioskodawcę wytycznych nie wskazało na możliwość stosowania MTX w monoterapii w AML, co było głównym powodem nieuwzględnienia tej opcji leczenia.

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono wewnętrzną walidację każdego z przedstawionych modeli poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu oraz sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy. Ponadto sprawdzono, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne ze stanem aktualnym oraz zweryfikowano źródła kluczowych wartości wejściowych modelu. Wszelkie zastrzeżenia zostały przedstawione poniżej. Uwagi analityków Agencji przedstawiono oddzielnie dla każdego z przedstawionych modeli.

CMA – mBC+NHL+AML

Koszt mitoksantronu stosowanego obecnie równy 33,31 zł/mg ustalono na podstawie Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia (80/2014/DGL). Obliczenie w ten sposób ceny MTX jest prawidłowe, ale należy mieć na uwadze, że rynkowa cena mitoksantronu jest niższa, na co wskazują dane od hurtowni, z przetargów oraz od MZ. W rozdziale *Obliczenia własne Agencji* przedstawiono dodatkowy wariant, testujący konserwatywne porównanie z najniższą z wiarygodnych cen, którą zidentyfikowano. Wariant ten można potraktować jako wariant maksymalny analizy.

CMA – mBC

Pewne zastrzeżenia dotyczą uwzględnienia kosztów związanych z leczeniem działań niepożądanych podczas gdy analiza minimalizacji kosztów z definicji zakłada równowagę efektów zdrowotnych (<http://htaglossary.net/cost-minimization+analysis+%28CMA%29>). W rozdziale *Obliczenia własne Agencji* przedstawiono porównanie zestawiające jedynie koszt leków - nieuwzględniające koszty leczenia działań niepożądanych.

CMA - NHL

Wątpliwości wzbudza fakt dokonania analizy minimalizacji kosztów, która z definicji zakłada równowagę efektów zdrowotnych porównywanych terapii, podczas gdy terapia MTX wiąże się z większą częstością występowania działań niepożądanych, a więc w zakresie bezpieczeństwa jest terapią gorszą. W rozdziale *Obliczenia własne Agencji* przedstawiono porównanie zestawiające jedynie koszt leków - nieuwzględniające koszty leczenia działań niepożądanych.

CMA – AML

Przedstawione porównania dotyczące AML dotyczą jedynie leczenia skojarzonego MTX, podczas gdy wskazanie zapisane we wniosku wyszczególnia leczenie AML również w monoterapii. W odpowiedzi na tę uwagę, zawartą w Piśmie o niespełnieniu wymagań, o których mowa w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. Poz. 388 wnioskodawca poinformował, że żadne ze zidentyfikowanych wytycznych nie wskazało na możliwość stosowania MTX monoterapii w AML, co było głównym powodem nieuwzględnienia tej opcji leczenia. Szczegółowe wyjaśnienie zostało przedstawione w Rozdz. 2.1. AWA.

Zastrzeżenie wzbudza podejście analityczne zaprezentowane w Wariancie 1 analizy CMA dotyczącej leczenia ostrej białaczki szpikowej, w którym toksyczność mitoksantronu wpłynęła jedynie na obniżenie

kosztów terapii MTX. Na podstawie badania *Karanes 1999* przyjęto, że z powodu toksyczności MTX 29% pacjentów w grupie MTX+cytarabina nie przystępuje do kolejnych linii leczenia, co wpływa na redukcję średniej liczby cykli chemioterapii z 3 do 2,42 (w ramieniu dla komparatora nie było pacjentów, którzy przzerwali terapię z powodu działań niepożądanych, dlatego średnia liczba cykli w ramieniu komparatora wynosi 3). Podejście takie sprawiło, że nawet przy uwzględnieniu kosztu leczenia działań niepożądanych koszt terapii cytarabina+MTX obliczony został jako niższy niż koszt terapii samą cytarabiną. Zdaniem analityków Agencji wykorzystanie toksyczności MTX na jego korzyść w analizie minimalizacji kosztów która z definicji zakłada brak różnicy w efektach zdrowotnych jest niewłaściwe. Z tego powodu w AWA przedstawiono jedynie wyniki Wariantu 2, w którym zestawiono tę samą liczbę cykli interwencji i komparatora.

Wariant 2 analizy CMA budzi zastrzeżenia analityków Agencji, gdyż obliczenia przedstawiono w horyzoncie 1 cyklu, podczas gdy uwzględnione schematy leczenia stosowane są średnio przez 2-3 cykle. W rozdziale *Obliczenia własne Agencji* przedstawiono wyniki porównania dla tej prawidłowej liczby cykli chemioterapii (2 dla porównania MA vs DA lub 3 dla MTX+cytarabina HD vs cytarabina HD), w których uwzględniono jedynie koszty leków – bez uwzględnienia kosztów leczenia działań niepożądanych

Ponadto zidentyfikowano błędną wartość średniego zużycia cytarabiny/cykl leczenia AML (Tabela 52 AE wnioskodawcy), ale błąd ten pojawił się jedynie w wersji papierowej analizy i nie miał wpływu na jej wyniki. Ponadto zidentyfikowano błąd w ostatnim wierszu tabeli 32 AE wnioskodawcy – podane dane dotyczą leukopenii, a nie neutropenii.

CUA – SM

Wątpliwości Agencji wzbudza wnioskowany sposób refundacji leku Mitoxantron-Ebewe we wskazaniu leczenie wtórnej postępującej (SPMS) lub nawracająco-ustępującej (RRMS) postaci stwardnienia rozsianego w ramach chemioterapii, gdyż ten sposób finansowania dotyczy leczenia onkologicznego, a nie choroby neurologicznej, jaką jest SM. Uwaga ta została przekazana wnioskodawcy w Piśmie o niespełnieniu wymagań, o których mowa w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. Poz. 388. Szczegółowo wyjaśnienie zostało przedstawione w Rozdz. 2.1. AWA. W odpowiedzi firma napisała, że w Ustawie refundacyjnej nie ma ograniczeń dotyczących refundacji w ramach chemioterapii jedynie do wskazań onkologicznych oraz wskazała na refundowane w ramach katalogu chemioterapii leki, które wskazania wykraczają poza leczenie onkologiczne. Wątpliwości co do możliwości refundacji mitoksantronu w leczeniu stwardnienia rozsianego w ramach katalogu chemioterapii zostały również przekazane przez Agencję Ministerstwu Zdrowia. W odpowiedzi MZ (pism znak PLR 4600.1636.3.2015.MR, z dnia 06.08.2015 r.). wskazano na możliwość innego sposobu refundacji wnioskowanego leku, tj. w ramach programu lekowego.

Najbardziej istotnym ograniczeniem przedstawionej oceny opłacalności stosowania MTX u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym jest brak przedstawienia dowodów naukowych na skuteczność mitoksantronu w rozważanej populacji chorych. Dane kliniczne z badania opisanego w publikacji *Hartung 2002* dotyczą pacjentów stosujących mitoksantron w pierwszej linii leczenia (kryterium włączenia jest m.in. brak wcześniejszego leczenia interferonem, octanem glatirameru itd.), a porównanie z BSC (*de facto* z placebo, gdyż koszty BSC ponoszone są dla obu porównywanych terapii), byłoby właściwe dopiero dla pacjentów, którzy wymagają 3 linii leczenia. Porównanie z placebo mogłoby zostać przeprowadzone wśród pacjentów po niepowodzeniu dwóch poprzednich terapii. Nie ma podstaw by twierdzić, że taka sama będzie skuteczność MTX u pacjentów wcześniej nieleczonych jak i pacjentów po niepowodzeniu poprzednich linii leczenia. W przypadku oceny skuteczności MTX u pacjentów uprzednio nieleczonych należałoby dokonać porównania z interferonami lub octanem glatirameru, które stosowane są w pierwszej linii leczenia. Z uwagi na brak dowodów naukowych dla rozważanej grupy chorych nie ma możliwości oceny opłacalności stosowania MTX w SM, a przedstawione wyniki uznano za mało wiarygodne.

Dodatkowymi uwagami dotyczącymi przedstawionego dla SM modelu są brak poprawnie przeprowadzonej analizy konwergencji (zwłaszcza porównania wyników modelu do wyników opisanych w zidentyfikowanej analizie *Touchette 2003*) oraz brak uwzględnienia działań niepożądanych związanych z terapią MTX, chociaż dostępne są liczne dane literaturowe wskazujące na toksyczność mitoksantronu (Rozdz. 3.3.4 AWA). Również w odpowiedzi podsekretarza stanu w MZ na interpelację nr 24464 powiedziane znalazło się sformułowanie mówiące, że „[Mitoxantron] stosowany jest rzadko z uwagi na fakt, iż może on powodować szereg działań niepożądanych” [<http://www.sejm.gov.pl/Sejm7.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=77FF9858>]. Ponadto, w analizie wrażliwości arbitralnie przyjęto $\pm 30\%$ zmianę kosztów BSC bez uzasadnienia takiego zakresu zmienności, co zostało wskazane Piśmie o niespełnieniu wymagań, o których mowa w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. Poz. 388. Odpowiedź firmy została przedstawiona w rozdziale 2.1 AWA)

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

CMA dla wskazań onkologicznych

Wyniki analizy, w której porównywano jedynie koszty mitoksantronu przyjmowanego na obecnych warunkach refundacji (import docelowy) z kosztami MTX na wnioskowanych warunkach, zestawiono poniżej. Poniższe wyniki dotyczą wskazań mBC, NHL i AML łącznie.

Tabela 28. Wyniki CMA wnioskodawcy dla wskazań onkologicznych

Parametr	MTX w ramach importu docelowego	MTX na wnioskowanych warunkach
Przerzutowy rak piersi (mBC)		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	
Chłoniak nieziarniczy (NHL)		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	
Ostra białaczka nieлимfocytowa (AML)		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że w każdym ze wskazań wnioskowane warunki refundacji generują mniejsze niż obecnie koszty płatnika, [redacted] za cykl. Z uwagi na niepewność dotyczącą obecnego kosztu mitoksantronu, w rozdziale *Obliczenia własne Agencji* przedstawiono wyniki tej analizy uwzględniające alternatywne wartości ceny MTX stosowanego w ramach importu docelowego.

mBC

Tabela 29. Wyniki CMA wnioskodawcy dla wskazania przerzutowy rak piersi.

Parametr	Interwencja	Komparator
	NC	AC
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	
	CNF	CAF
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że terapia oparta na MTX generuje koszty wyższe o [redacted] – w zależności od porównywanego schematu. Wyższy koszt interwencji wynikający z zastosowania droższego od doksorubicyny mitoksantronu ([redacted] 3,1 mg/tydzień; DOX: 0,76 zł/mg, 11,3 mg/tydzień) jest w niewielkim stopniu niwelowany przez oszczędności związane z uwzględnionym kosztem zakupu peruki – większym po stronie komparatora. W rozdziale *Obliczenia własne Agencji* przedstawiono porównanie nieuwzględniające kosztów leczenia działań niepożądanych, a jedynie zestawiające koszty leków.

NHL

Tabela 30. Wyniki CMA wnioskodawcy dla wskazania chłoniak nieziarniczy

Parametr	R-CNOP (mitoksantron)	R-CHOP (doksorubicyna)
Koszt inkrementalny [zł]	2 849	

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że terapia oparta na mitoksantronie generuje koszty [redacted] w porównaniu do terapii opartej na doksorubicynie. Różnica kosztów wynika przede wszystkim ze znacznie wyższej ceny mitoksantronu ([redacted], 10 mg/m²; DOX: 0,76 zł/mg, 50 mg/m²). Dodatkowo koszty generowane są przez leczenie leukopenii i neutropenii częściej występującej po stronie MTX. W rozdziale *Obliczenia własne Agencji* przedstawiono porównanie nieuwzględniające kosztów leczenia działań niepożądanych, a jedynie zestawiające koszty leków.

AML

Tabela 31. Wyniki CMA wnioskodawcy (Wariant 2) dla wskazania ostra białaczka nielimfocytowa.

Parametr	Interwencja	Komparator
	MA	DA
Koszt inkrementalny [zł]		
	MTX+cytarabina	cytarabina
Koszt inkrementalny [zł]		

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że terapia oparta na MTX generuje dodatkowe koszty w wysokości [redacted] w zależności od porównania. W niniejszej AWA nie przedstawiono wyników Wariantu 1 z powodów zastrzeżeń przedstawionych w rozdziale ocena modelu wnioskodawcy. Przedstawione powyżej wyniki Wariantu 2 uznano za bardziej wiarygodne, aczkolwiek też obarczone są pewnymi ograniczeniami, np. faktem uwzględnienia tylko 1 cyklu chemioterapii, podczas gdy uwzględnione schematy leczenia stosowane są średnio przez 2-3 cykle. W rozdziale *Obliczenia własne Agencji* przedstawiono wyniki Wariantu 2 skorygowane o prawidłową liczbę cykli.

SM

Tabela 32. Wyniki CUA wnioskodawcy dla wskazania stwardnienie rozsiane

Perspektywa	Parametr	MTX+BSC	BSC
	Efekt [QALY]		
	Efekt inkrementalny [QALY]		
Perspektywa NFZ	Koszt leczenia [zł]		
	Koszt inkrementalny [zł]		
	ICUR [zł/QALY]	-11 242	
Perspektywa wspólna	Koszt leczenia [zł]		
	Koszt inkrementalny [zł]		
	ICUR [zł/QALY]	-14 407	

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że terapia oparta na MTX jest dominująca względem leczenia objawowego. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie mitoksantronu z BSC zamiast jedynie BSC jest tańsze i skuteczniejsze w każdej z rozpatrywanych perspektyw. Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze fakt, że przedstawione wyniki zdrowotne są nieadekwatne do uwzględnionego porównania (dane kliniczne pochodzą z badania, w którym oceniano skuteczność MTX u pacjentów

uprzednio nieleczonych, a samo BSC jest komparatorem dla pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze linie leczenia), dlatego wnioskowanie o wyższej skuteczności MTX+BSC nad BSC i wynikających z tego niższych kosztach terapii opartej na MTX jest bezzasadne

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

mBC - Zachodzą okoliczności opisane w Art. 13 pkt. 3 Ustawy o refundacji, gdyż nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w skuteczności schematów opartych na mitoksantronie i doksorubicynie. Nie przedstawiono ilorazu kosztów do efektów zdrowotnych dla porównywanych terapii, co zostało wskazane w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych. Obliczono cenę zbytu netto dla każdego porównania.

Tabela 33. Cena progowa zbytu netto opakowania leku Mitoxantron Ebewe dla wskazania mBC

Porównanie NC vs AC	Porównanie CNF vs CAF
63,02 zł	81,18 zł

Cena progowa 1 fiołki leku Mitoxantron-Ebewe obliczona zgodnie z zapisami Art. 13 pkt 3 Ustawy o refundacji powinna wynosić **63,02 zł**, tzn. jest znacznie niższa od wnioskowanej CZN: [REDACTED]

NHL – Dla wskazania chłoniak nieziarnicy (non-Hodgkin) zachodzą okoliczności opisane w Art. 13 pkt. 3 Ustawy o refundacji, gdyż nie wykazano wyższości uwzględnionego w analizie ekonomicznej schematu opartego na mitoksantronie (R-CHOP) nad porównywanym schematem (R-CNOP). Argumentacja przedstawiona w analizie wnioskodawcy mówiąca, że okoliczności opisane w Art. 13 pkt 3 Ustawy o refundacji nie zachodzą, „gdyż zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne (*Federico 2013*) dowodzące wyższości schematu z udziałem mitoksantronu (R-FM) nad refundowaną technologią medyczną (schemat R-CVP)” jest bezzasadne, gdyż w analizie ekonomicznej nie przedstawiono tego porównania (R-FM z R-CVP).

Nie przedstawiono ilorazu kosztów do efektów zdrowotnych dla porównywanych terapii, co zostało wskazane w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych. Obliczona przez wnioskodawcę cena progowa opakowania leku Mitoxantron dla pacjentów ze wskazaniem chłoniak nieziarnicy wynosi **18,72 zł**, tzn. jest [REDACTED]

AML:

- MA vs DA: Zachodzą okoliczności opisane w Art. 13 pkt. 3 Ustawy o refundacji - brak istotnych statystycznie różnic dla głównych parametrów skuteczności. Nie przedstawiono ilorazu kosztów do efektów zdrowotnych dla porównywanych terapii, co zostało wskazane w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych
- MTX+cytarabina HD vs cytarabina HD: Mimo że wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść mitoksantronu (większy odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu toksyczności) brak jest istotnych statystycznie różnic w głównych punktach końcowych dotyczących skuteczności co oznacza, że zachodzą okoliczności opisane w Art. 13 pkt 3 Ustawy o refundacji. Przedstawiono ilorz kosztów do efektów zdrowotnych dla porównywanych terapii.

Poniżej przedstawiono obliczone przez wnioskodawcę wartości ceny progowych dla każdego z porównań. Z uwagi na opisywane wcześniej zastrzeżenia analityków Agencji do Wariantu 1 poniższe ceny dotyczą jedynie Wariantu 2.

Tabela 34. Cena progowa zbytu netto opakowania leku Mitoxantron Ebewe dla wskazania AML

Porównanie MA vs DA	Porównanie MTX+cytarabina vs cytarabina
233,64 zł	0,00zł

Zgodnie z zapisami Art. 13 Ustawy o refundacji progowa cena zbytu netto 1 fiołki leku Mitoxantron-Ebewe stosowanego w leczeniu ostrej białaczki nielimfocytowej powinna wynosić **0,00 zł**.

SM:

Wg analizy wnioskodawcy nie zachodzą okoliczności opisane w Art. 13 pkt. 3 Ustawy o refundacji, gdyż w badaniu *Hartung 2002* wykazano wyższość MTX nad placebo. Wg oszacowań wnioskodawcy cena progowa jednej fiołki leku Mitoxantron-Ebewe (tj. cena przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia

skorygowanego o jakość wynosi 119 577 zł) jest znacznie wyższa od wskazanej we wniosku, tj. waha się od **10 158,67 zł do 10 392,33 zł**, w zależności od przyjętej perspektywy.

Zdaniem analityków Agencji zachodzą okoliczności opisane w Art. 13 pkt. 3, gdyż nie przedstawiono RCT dowodzących wyższości MTX nad refundowanym komparatorem tj. (interferon, octan glatirameru) we wskazanej we wniosku populacji chorych. Wnioskowanie o niezachodzeniu okoliczności opisanych w Art. 13 pkt 3 na podstawie porównania z placebo w pierwszej linii leczenia, w której refundowane są inne komparatory wydaje się nieuzasadnione.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Żaden z wariantów analizy wrażliwości przedstawiony w CMA wnioskodawcy dla wskazań: mBC, NHL i AML nie wskazał wyników, które spowodowałyby zmianę wnioskowania, tj. dla każdego z rozpatrywanych wariantów terapia oparta na mitoksantronie generowała większe koszty niż terapie alternatywne.

W przypadku CUA dla wskazania stwardnienie rozsiane tylko dla jednego wariantu analizy wrażliwości terapia oparta na MTX przestała być dominująca względem placebo. W wariacie, w którym przyjęto maksymalną wartość RR dla progresji choroby terapia oparta na MTX stała się kosztowo nieefektywna. W przypadku przyjęcia tej wartości na poziomie 0,99 zamiast 0,38 [RR=0,38 (0,15; 0,99)] wartość ICUR wyniosła 456 198 zł/QALY dla perspektywy NFZ oraz 454 276 zł/QALY w przypadku perspektywy wspólnej. Powyższe wartości są prawie 4-krotnie wyższe niż wartości aktualnego progu efektywności kosztowej, wnoszącego 119 577 zł/QALY. Powyższe liczby świadczą o dużej zależności wyników analizy od wykorzystanych danych klinicznych.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Zdaniem analityków Agencji konieczne było przeprowadzenie obliczeń własnych dla:

CMA - wskazania onkologiczne łącznie

Wątpliwości Agencji wzbudziła przyjęta w analizie wnioskodawcy cena mitoksantronu (inny lek zawierający substancję czynną mitoksantron – Oncotron) sprowadzanego w ramach importu docelowego (33,31 zł/mg), podczas gdy większość innych źródeł wskazuje na niższe ceny leków substancję czynną mitoksanton.

Tabela 35. Ceny mitoksantronu wg alternatywnych danych.

Lek	Cena za fiolkę	Cena jednostkowa (brutto)	Źródło
Mitoxantron-Ebeve (2mg/ml; 10 ml)	Netto dla hurtowni: przed importem docelowym: 186,92 zł w 2012 import docelowym: 1 030 zł	przed importem docelowym: 10,60 zł/mg (brutto apteczne) w 2012 import docelowym: 58,40 zł/mg (brutto hurtownia)	Dane od KK prof. D. Ryglewicz
Mitoxantron, producent: TEVA (2 mg/ml; 10 ml)	783 zł netto	44,40 zł/mg	Dane pozyskane od hurtowni farmaceutycznej A
Oncotron (2 mg/ml; 10 ml)	400 zł netto	21,60 zł/mg	Dane pozyskane od hurtowni farmaceutycznej B
Mitoxantrone* (2 mg/ml; 10 ml) – 200 fiolek	335 zł (67 000 za 200 fiolek)	16,75 zł/mg	Wynik Przetargu Nr 3347739 Pakiet nr 19 (22/04/2015) http://przetargimedyczne.pressinfo.pl/wyniki-przetargow/czesc-nr-19-nazwa-pakiet-nr-19-mitoxantrone-roztwor-do-infuzji-20mg10-ml-x-1-fiol-fiol-2009175411.html
Oncotron (2 mg/ml; 10 ml)	250-300** zł netto	14,85 zł/mg	Dane pozyskane od hurtowni farmaceutycznej C.

*Brak informacji o nazwie handlowej leku. **Przyjęto średnią wartość 275 zł

W ramach obliczeń własnych zdecydowano się z konserwatywnie wybrać najniższą z powyższych cen, tj. 14,85 zł/mg. Wyniki przedstawiono oddzielnie dla każdego wskazania.

Tabela 36. Wyniki dla CMA dla wskaźników onkologicznych wg analityków Agencji.

Parametr	MTX w ramach importu docelowego	MTX na wnioskowanych warunkach
Przerzutowy rak piersi (mBC)		
Koszt leczenia [zł]	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [zł]	██████████	
Chłoniak nieziarniczy (NHL)		
Koszt leczenia [zł]	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [zł]	██████████	
Ostra białaczka nieлимfocytowa (AML)		
Koszt leczenia [zł]	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [zł]	██████████	

Dla każdego z rozpatrywanych wskaźników terapia mitoksantronem finansowanym na wnioskowanych warunkach ██████████ jest droższa od terapii mitoksantronem nabywanym po cenie wskazanej przez hurtownię farmaceutyczną Parafarmacja (14,85 zł/mg). Dodatkowy koszt leczenia jednym cyklem chemioterapii mitoksantronem ██████████ Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze, że porównanie dla każdego wskaźnika dokonano w horyzoncie czasowym jednego cyklu leczenia, podczas gdy średnia liczba cykli chemioterapii dla każdego ze wskaźników jest wyższa: dla NHL 5 cykli, dla AML 2-3, a dla mBC 6,47-11,43 – w zależności od zastosowanego schematu chemioterapii. Powyższe różnice kosztów mogą być więc odpowiednio większe. By różnica w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami była równa 0 zł cena wnioskowanego leku musiałaby być równa cenie podanej przez hurtownię, tj. 275 zł netto, zamiast wnioskowanej ceny ██████████

mBC

Wyniki analizy minimalizacji kosztów obliczono jako porównanie kosztów terapii - bez uwzględniania kosztów leczenia działań niepożądanych.

Tabela 37. Wyniki porównania dla mBC wg analityków Agencji.

Parametr	Interwencja	Komparator
	NC	AC
Koszt leczenia [zł]	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [zł]	██████████	
	CNF	CAF
Koszt leczenia [zł]	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [zł]	██████████	

Brak uwzględnienia kosztów leczenia działań niepożądanych w niewielkim stopniu wpłynął na wyniki analizy. Terapia oparta na MTX jest droższa porównania od alternatywnych terapii ██████████ - w zależności od rozpatrywanego porównania.

NHL

Dla CMA we wskazaniu chłoniak nieziarniczy przedstawiono wyniki porównania kosztów leków bez uwzględniania kosztów leczenia działań niepożądanych, które były częściej doświadczane u pacjentów stosujących chemioterapię opartą na MTX. Dodatkowo, dla porównania R-FM vs R-CHOP uwzględniono pominięte w analizie wnioskodawcy koszty fludarabiny oraz winkrystyny

Tabela 38. Wyniki porównania dla NHL wg analityków Agencji.

Parametr	Interwencja	Komparator
	R-CNOP (mitoksantron)	R-CHOP (doksorubicyna)
Koszt leczenia [zł]	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [zł]	██████████	
	R-FM	R-CHOP
Koszt leczenia [zł]	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [zł]	██████████	

Dodatkowy koszt związany ze stosowaniem chemioterapii R-CNOP zamiast R-CHOP wynosi ██████████ i jest nieznacznie niższy od inkrementalnego kosztu obliczonego w analizie wnioskodawcy ██████████. Dodatkowy koszt zastosowania schematu R-FM zamiast R-CHOP wynosi ██████████ i jest znacznie wyższy niż obliczony w analizie wnioskodawcy ██████████ co wynika z uwzględnienia pominiętych w analizie wnioskodawcy leków, z których fludarabina generowała znacznie większy koszt niż winkrystyna.

AML

Analitycy Agencji przedstawili wyniki Wariantu 2 dla porównywanych schematów chemioterapii (porównanie jedynie kosztów leków), które przedstawiono we właściwym horyzoncie czasowym, tj. liczbę cykli przyjęto jako równą 2 dla porównania MA vs DA oraz 3 dla porównania MTX+cytarabina HD vs cytarabina HD – nie uwzględniono wcześniejszego przerwania terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Tabela 39. Wyniki porównania dla AML wg analityków Agencji.

Parametr	Interwencja	Komparator
	MA	DA
Koszt leczenia [zł]	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [zł]	██████████	
	MTX+cytarabina HD	cytarabina HD
Koszt leczenia [zł]	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [zł]	██████████	

Zastosowanie schematu opartego na MTX spowoduje wzrost wydatków płatnika ██████████ w zależności od porównywanego schematu. Należy pamiętać że powyższe zestawienie dotyczy jedynie cen leków – pominięto koszty leczenia działań niepożądanych, które pojawiały się częściej po stronie terapii opartej na MTX.

SM

Brak jest danych świadczących o wyższej bądź równej skuteczności MTX nad placebo u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszych terapii, dlatego nie było możliwe przedstawienie wyników opłacalności stosowania MTX w leczeniu wtórnej postępującej (SPMS) lub nawracająco-ustępującej (RRMS) postaci stwardnienia rozsianego.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

W ramach przedstawionej przez wnioskodawcę AE wykonano pięć analiz ekonomicznych:

- Dla wskazań onkologicznych (mBC, NHL, AML): CMA porównującą koszt MTX sprowadzanego w ramach importu docelowego vs koszt MTX refundowanego na wnioskowanych warunkach, tj. w ramach katalogu chemioterapii;
- Dla mBC: CMA porównującą koszty leczenia 2 schematami opartymi na MTX / DOX;

- c) Dla NHL: CMA porównującą koszty leczenia schematem opartym na MTX / DOX;
- d) Dla AML: CMA porównującą koszty leczenia 2 schematami: MTX vs daunorubicyna lub MTX+cytarabina HD vs cytarabina HD;
- e) Dla SM: CUA porównującą MTX z placebo (MTX+BSC vs BSC).

Wyniki analiz wnioskodawcy wskazują, że terapia MTX na wnioskowanych warunkach w porównaniu do terapii MTX na obecnych warunkach refundacji przynosi oszczędności płatnikowi w wysokości [redacted] za cykl – w zależności od wskazania. Porównania z innymi schematami chemioterapii wskazują, że terapia oparta na MTX jest droższa od opcjonalnych schematów [redacted] (różne wartości dla różnych porównań). Wszystkie warianty analizy wrażliwości wskazały na większe koszty terapii opartych na MTX. Wyniki analizy użyteczności kosztów w SM wskazują, że terapia MTX jest dominująca nad placebo, tj. generuje mniejsze koszty i wyższe QALY. Jedynym wariantem analizy wrażliwości, który wskazywał na nieopłacalność stosowania MTX w SM było uwzględnienie wyższej wartości RR progresji przerzutów.

Zdaniem analityków Agencji CUA dla wskazania SM jest niewiarygodna, gdyż wyniki kliniczne dotyczą populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, a dla takiej grupy pacjentów właściwym komparatorem byłby interferon lub octan glatirameru. Na podstawie przedstawionych dowodów naukowych nie jest zasadne wnioskowanie o wyższości MTX nad placebo wśród pacjentów, dla których jedyną alternatywą leczenia jest brak leczenia aktywnego (tj. pacjentów kolejnych linii leczenia), dlatego wyniki analizy ekonomicznej uznano za mało wiarygodne. W ramach przeprowadzonych przez Agencję obliczeń przedstawiono wyniki CMA porównującej koszty MTX finansowanego na obecnych i wnioskowanych warunkach, w których uwzględniono alternatywne ceny obecnie stosowanego mitoksantronu, tj. dane od hurtowni farmaceutycznej. Wyniki wskazały na większe koszty generowane przez MTX na wnioskowanych warunkach: [redacted]. Dla pozostałych CMA obliczono wyniki kosztów leczenia (bez kosztów leczenia działań niepożądanych) przy równej liczbie cykli które wskazują, że terapia oparta na MTX jest droższa od opcjonalnych schematów o [redacted].

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Oszacowanie skutków finansowych dla budżetu NFZ refundacji produktu Mitoxantron-Ebewe w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniach zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego, tj. w leczeniu:

- raka piersi z przerzutami - (mBC)
- chłoniaka nieziarniczego (typu *non-Hodgkin*) – (NHL)
- ostrej białaczki nieлимfocytowej u dorosłych - (AML)
- wtórnej postępującej (SPMS) lub nawracająco-ustępującej (RRMS) postaci stwardnienia rozsianego (SM).

Populacja i wielkość sprzedaży

W przedłożonej przez wnioskodawcę analizie wpływu na budżet przedstawiono kilka wariantów oszacowań poszczególnych subpopulacji (dla każdego wskazania oddzielnie), które bazują na otrzymanych od NFZ danych, rejestrach pacjentów oraz zaczerpniętych z literatury medycznej danych epidemiologicznych. Szczegółowo zostało to opisane w rozdziale 1.3.2 BIA wnioskodawcy.

Przedstawione w analizie wnioskodawcy obliczenia wydatków płatnika generowane przez pacjentów z NHL, AML i rakiem piersi bazują na danych NFZ dotyczących liczby zgód wydanych w latach 2013-2014 na refundację w ramach importu docelowego leków zawierających substancję czynną mitoksantron. Dane te zostały udostępnione przez NFZ na prośbę autorów analizy wnioskodawcy. Spośród przedstawionych oszacowań liczby pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, do obliczeń przyjęto podane przez eksperta wartości (rozdział 1.3.4.2), a odsetek pacjentów kontynuujących terapię w kolejnym roku przyjęto jako 65,6% powołując się badanie *Rivera 2009*.

Komentarz AOTMiT: W każdym z wnioskowanych wskazań liczebność populacji w scenariuszu istniejącym jest taka sama jak w scenariuszu nowym. Oznacza to przyjęcie założenia, że po wprowadzeniu refundacji wnioskowanego leku w ramach katalogu chemioterapii mitoksantron nie będzie stosowane przez pacjentów, którzy do tej pory go nie stosowali (obecnie dla pacjentów wymagających terapii MTX, lek ten sprowadzany jest w ramach importu docelowego na warunkach przedstawionych w Zarządzeniu nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z 05.12.2014, zał. 1t). Przyjęcie takiego założenia nie zostało wyczerpująco uzasadnione, gdyż rozpoczęcie refundacji leku w ramach katalogu chemioterapii może sprawić, że więcej osób z populacji docelowej będzie stosować mitoksantron.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – NFZ.

Komentarz AOTMiT: W leczeniu stwardnienia rozsianego, w scenariuszu istniejącym koszt mitoksantronu ponoszony jest przez świadczeniodawcę, a nie NFZ. Z uwagi na przyjętą perspektywę wydatki te nie zostały uwzględnione w obliczeniach analizy wnioskodawcy. Nieuwzględnienie tych kosztów nie prowadzi do zawyżenia kosztów inkrementalnych NFZ i może być uznane za podejście konserwatywne.

Horyzont czasowy

2-letni (2016-2017).

Kluczowe założenia

W analizie porównano dwa scenariusze:

- Scenariusz „istniejący”, zgodnie z którym substancja czynna mitoksantron w leczeniu onkologicznym (mBC, NHL i AML) refundowana jest w ramach importu docelowego (Katalogu świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia - zał. 1t do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z 05.12.2014). W leczeniu stwardnienia rozsianego pomimo braku refundacji mitoksantron podawany jest w ramach hospitalizacji, tzn. jego koszt ponoszony jest przez świadczeniodawcę, a nie przez NFZ.
- Scenariusz „nowy”, zakładający refundację leku Mitoxantron-Ebewe w ramach wykazu refundowanych leków: C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

Komentarz AOTMiT: Założenie, zgodnie z którym refundacja sprowadzanego w ramach importu docelowego MTX w ramach „Katalogu świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia” dotyczy jedynie wskazań onkologicznych jest zasadne, aczkolwiek nie jest spójne z wnioskowanymi

warunkami refundacji leku Mitoxantron-Ebewe, w których chemioterapia obejmowałaby nie tylko wskazania onkologiczne, ale również stwardnienie rozsiane. Bardziej obszerny komentarz dotyczący refundacji w ramach chemioterapii leku we wskazaniu SM przedstawiono w rozdziale Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

Liczebność populacji stosującej mitoksantron w scenariuszu istniejącym i nowym jest identyczna tzn. założono, że refundacja mitoksantronu nie sprawi, że pacjenci, którzy przy ograniczonym dostępie do mitoksantronu stosują inne opcje leczenia, po objęciu refundacją mitoksantronu rozpoczęli nim terapię. Zgodnie z tym scenariuszem wszyscy pacjenci, którzy do tej pory stosowali mitoksantron (sprowadzany w ramach importu docelowego lub kupowany bez refundacji przez świadczeniodawców) stosować będą Mitoxantron-Ebewe.

Koszty

- koszt produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe (wnioskowana cena zbytu netto za opakowanie: [redacted]; koszt jednostkowy brutto: [redacted])

- obecny koszt sprowadzanego w ramach importu docelowego mitoksantronu podawanego w ramach świadczenia o kodzie 5.08.05.0000037 [80/2014/DGL]: **33,31 zł/mg**.

- koszt hospitalizacji (uwzględniony jedynie dla SM, identyczny dla scenariusza istniejącego i nowego): **3 640 zł/podanie**.

Komentarz Agencji: Uwzględnienie kosztów leczenia szpitalnego, które są identyczne dla scenariusza istniejącego i nowego nie wpłynęło na wyniki analizy, tj. na wydatki inkrementalne płatnika.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Nie przedstawiono

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Zasadność przyjęcie tej samej liczebności populacji w scenariuszu istniejącym i nowym nie zostały wyczerpująco uzasadnione.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu, ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Pomimo rozbieżności w cenach MTX uzyskanych z różnych źródeł wykorzystanie w analizie wnioskodawcy wyceny z Zarządzenia 80/2014/DGL wydaje się być słuszne. Bardziej obszerny komentarz przedstawiono pod tabelą.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Nie przedstawiono wyczerpującego wyjaśnienia przyjętego założenia, że liczba pacjentów stosujących mitoksantron po jego refundacji w ramach chemioterapii będzie identyczna z liczbą pacjentów stosujących mitoksantron w scenariuszu istniejącym.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W AKL wnioskodawcy jako komparatory wskazano różne schematy leczenia, podczas gdy w BIA porównywano mitoksantron sprowadzany w ramach importu docelowego (lub nabywany przez szpital) z mitoksantronem refundowanym w ramach katalogu chemioterapii. – nie uwzględniono innych leków, które wchodziły w skład leczenia skojarzonego interwencji i komparatorów.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	NIE	Przedstawiono jedynie krótką informację o braku refundowanego odpowiednika. Nie wyjaśniono czy czy mitoxantron mógłby zostać zakwalifikowany do grupy z lekiem o innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu i zbliżonym mechanizmie działania (rozdział 3.1.2.3 AWA).
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	Nie uwzględniono kosztów terapii opcjonalnych, które rozpatrywane były w AE wnioskodawcy (rozdział 4.2 AWA).
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie stwierdzono
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono

Ocena oszacowania populacji

Pewne wątpliwości analityków Agencji wzbudziło oszacowanie liczebności pacjentów, którzy będą stosować lek Mitoxantron-Ebewe po rozpoczęciu jego refundacji w ramach katalogu chemioterapii. Przedstawione w analizie wnioskodawcy oszacowanie, które bazuje na liczbie pacjentów obecnie stosujących MTX zakłada, że taka sama liczba pacjentów stosowałaby go po refundacji na wnioskowanych warunkach. Z uwagi na wątpliwości związane z tym założeniem oszacowania liczebności populacji wnioskodawcy porównano z oszacowaniami poproszonych przez Agencję ekspertów oraz przedstawicieli organizacji reprezentujących pacjentów.

Tabela 41. Oszacowania liczby pacjentów, którzy stosować będą mitoxantron.

Źródło oszacowań		mBC	NHL	AML	SM
Oszacowania z analizy wnioskodawcy		Rok 1: 20 Rok 2: 20	Rok 1: 16 Rok 2: 16	Rok 1: 159 Rok 2: 160	Rok 1: 350 Rok 2: 480
Ekspert kliniczny	Prof. Danuta Ryglewicz KK w dziedzinie neurologii	-	-	-	300-500
Ekspert kliniczny	[REDACTED]	-	10-20	-	-
Ekspert kliniczny	[REDACTED]	-	-	100-150	-
Przedstawiciel organizacji pacjentów	[REDACTED]	„nieliczne przypadki”	-	-	-
Przedstawiciel organizacji pacjentów	[REDACTED]	-	-	-	„trudno określić”
Przedstawiciel organizacji pacjentów	[REDACTED]	1 800	1 100–2 900	145 – 430	-

Powyższe dane są spójne z wartościami przedstawionymi w analizie wnioskodawcy. Jedynie dane przedstawione przez przedstawiciela organizacji reprezentującej pacjentów [REDACTED] odbiegają od wartości oszacowanych w analizie, ale podane przez niego wartości dotyczą pacjentów, u których MTX „mógłby być zastosowany” lub „powinien być dostępny”, tj. prawdopodobnie dotyczą populacji szerszej niż populacja pacjentów, którzy rzeczywiście stosowaliby mitoxantron. Z uwagi na dużą zgodność oszacowań ekspertów z oszacowaniami wnioskodawcy, w AWA nie przedstawiono obliczeń bazujących na alternatywnych danych populacyjnych

Należy podkreślić, że powyższe dane wskazują na roczne zużycie mitoxantronu w wysokości 1 446 – 1 826 opakowań (rozdział 1.6 BIA), podczas gdy określona we wniosku refundacyjnym roczna wielkość dostaw w przypadku objęcia refundacją wynosi 500 opakowań, tzn. jest ok. 3-krotnie niższa. W praktyce może to oznaczać, że mitoxantron pomimo objęcia refundacją w ramach katalogu chemioterapii, nie będzie dostępny dla pacjentów wymagających nim leczenia i, podobnie jak w obecnej sytuacji, konieczne będzie jego sprowadzanie w ramach importu docelowego.

Ocena oszacowania kosztów

W BIA wnioskodawcy nie uwzględniono opcjonalnych, tańszych schematów leczenia mBC, NHL i AML, z którymi porównywano schematy oparte na mitoksantronie w analizie ekonomicznej (AWA rozdział 4.2). Zgodnie z koncepcją BIA uwzględnione zostały jedynie koszty mitoksantronu (koszty leczenia szpitalnego pacjentów z SM były identyczne w scenariuszu istniejącym oraz nowym). Pewne wątpliwości wzbudza uwzględniony w scenariuszu istniejącym koszt MTX sprowadzanego w ramach importu docelowego, przyjęty na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ 80/2014/DGL, który jest wyższy niż wskazują na to inne źródła (informacje od hurtowni, ceny z przetargów). Wykorzystanie w analizie wyceny z ww. zarządzenia jest zasadne, gdyż wskazuje ono na rzeczywistą kwotę, którą poniesie NFZ, ale z uwagi na rozbieżności wartości danych pochodzących z różnych źródeł w rozdziale *Obliczenia własne Agencji* przedstawiono wyniki BIA bazujące na cenach mitoksantronu pochodzących z alternatywnych źródeł.

Ocena wnioskowanych warunków refundacji

Pewne wątpliwości analityków Agencji wzbudza też wnioskowany sposób refundacji leku Mitoxantron-Ebewe w ramach chemioterapii we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, podczas gdy, zgodnie z informacją zamieszczoną na stronie NFZ [<http://www.nfz.krakow.pl/index.php?site=art&idd=31&ida=103>], chemioterapia jest metodą leczenia nowotworów złośliwych, nie dotyczy więc zaburzenia neurologicznego, jakim jest stwardnienie rozsiane. Ponadto, zgodnie z informacjami przedstawionymi w BIA wnioskodawcy procedura 5.08.05.0000037 z *Katalogu świadczeń dodatkowych (leczenie szpitalne – chemioterapia)* dotyczy jedynie pacjentów onkologicznych, a w leczeniu stwardnienia rozsianego (RRMS oraz SPMS) mitoksantron nie jest refundowany. Podobna sytuacja, tj. refundacja mitoksantronu jedynie w leczeniu onkologicznym, mogłaby więc nastąpić po objęciu refundacją mitoksantronu w ramach katalogu chemioterapii. Zastrzeżenie to zostało przekazane przez MZ wnioskodawcy w Piśmie o niespełnieniu wymagań, o których mowa w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. Poz. 388. W odpowiedzi napisano, że dla leków stosowanych w chemioterapii nie ma w Ustawie o refundacji ograniczenia dotyczącego jedynie wskazań onkologicznych oraz przedstawiono przykłady refundowanych w ramach katalogu chemioterapii leków (Binocrit, Aranesp), dla których wskazania refundacyjne wykraczają poza leczenie onkologiczne. Wątpliwości co do możliwości refundacji mitoksantronu w leczeniu stwardnienia rozsianego w ramach katalogu chemioterapii zostały również przekazane przez Agencję Ministerstwu Zdrowia. W odpowiedzi MZ (pism znak PLR 4600.1636.3.2015.MR, z dnia 06.08.2015 r.) wskazano na możliwość innego sposobu refundacji wnioskowanego leku, tj. w ramach programu lekowego.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	69 774	70 645
rak piersi z przerzutami	14 704	15 156
ostra białaczka nieлимfocytowa	2 927	2 959
chłoniak nieziarniczy (typu non-Hodgkin)	15 968	16 406
stwardnienie rozsiane w postaci RRMS lub SPMS	36 175	36 124
Pacjenci, którzy obecnie stosują Mitoxantron-Ebewe	2*	2*
Pacjenci stosujący Mitoxantron-Ebewe w scenariuszu nowym[^]	544	676
rak piersi z przerzutami	20	20
ostra białaczka nieлимfocytowa	159	160
chłoniak nieziarniczy (typu non-Hodgkin)	16	16
stwardnienie rozsiane w postaci RRMS lub SPMS	350	480

*Liczba sprzedanych opakowań Mitoxantron-Ebewe w 2014 r. w Polsce na podstawie danych IMS.

[^]Wg założeń analizy liczba pacjentów, którzy będą stosować Mitoxantron-Ebewe w scenariuszu nowym jest identyczna z liczbą pacjentów stosujących mitoksantron (nie tyko Mitoxantron-Ebewe – również inne preparaty) w scenariuszu istniejącym. Z powyższych danych oraz danych IMS wynika, że obecny udział leku Mitoxantron-Ebewe wśród innych leków zawierających substancję czynną mitoksantron jest znikomy.

Oszacowana na podstawie danych NFZ liczba osób, które będą stosować mitoksantron w scenariuszu nowym jest znacznie niższa od liczby pacjentów, ze wskazaniami do jego stosowania. Świadczyć to może o fakcie, że mitoksantron jest jedną z wielu opcji terapeutycznych dla pacjentów onkologicznych. W przypadku pacjentów z wtórnie postępującą postacią SM (SPMS) mitoksantron jest jedynym lekiem, który może być stosowany, ale stosowany jest rzadko „z uwagi na fakt, iż może on powodować szereg działań niepożądanych”. [podsekretarz stanu w MZ I. Radziejewicz-Winnicki, odp. na interpelację poselską nr 24464, <http://www.sejm.gov.pl/sejm7.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=77FF9858&view=1o>]. Oszacowania populacji pacjentów z SM, którzy kwalifikowani będą do leczenia mitoksantronem są spójne z oszacowaniem KK z dziedziny neurologii prof. D. Ryglewicz, która oszacowała ich liczbę na 300-500 pacjentów.

Wszystkie wyniki zostały przedstawione z perspektywy NFZ.

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet [zł]: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszty sumaryczne [zł]	4 474 924	6 031 034
Scenariusz nowy		
Koszty sumaryczne [zł]	5 004 670	6 771 953
Koszty inkrementalne		
Koszty sumaryczne* [zł]	529 746	740 919

*Inkrementalne koszty sumaryczne są wyższe niż inkrementalne koszty Mitoxantron-Ebewe, gdyż są redukowane oszczędnościami związanymi ze brakiem stosowania innych leków zawierających MTX – rozliczanych po cenie wyższej niż Mitoxantron-Ebewe. Ta sama uwaga dotyczy kolejnej tabeli.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują na sumaryczny wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 530 tys. zł roku 2016 i ok. 741 tys. zł w roku 2017. Wzrost wydatków NFZ wynika z dodatkowych kosztów ponoszonych na refundację mitoksantronu u pacjentów z SM – zgodnie z założeniami analizy w scenariuszu istniejącym wydatki te ponoszone były przez świadczeniodawcę, a nie przez NFZ. Wzrost tych wydatków jest częściowo równoważony dzięki oszczędnościom, jakie generuje dla NFZ objęcie refundacją mitoksantronu w ramach katalogu chemioterapii u pacjentów z mBC, AML i NHL. Koszt mitoksantronu w ramach katalogu chemioterapii w scenariuszu nowym jest niższy niż koszt refundowanego przez NFZ mitoksantronu sprowadzanego w ramach importu docelowego: wnioskodawca zaproponował cenę [redacted], tj. cenę niższą niż wskazana w zał. 1t Zarządzenia Prezesa NFZ 80/2014 (33,31 zł/mg). Szczegółowe wyniki przedstawiające wydatki płatnika w podziale na poszczególne wskazania przedstawiono w analizie wnioskodawcy w rozdziale 1.7.1.

Przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych, w której uwzględniono maksymalne i minimalne parametry dotyczące zużycia zasobów, tj. liczebności populacji, wielkości i liczby dawek oraz liczby cykli. Szczegółowe założenia przedstawiono w rozdziale 1.7.2.1. analizy wnioskodawcy.

Tabela 44. Wydatki inkrementalne scenariuszy skrajnych BIA [zł]: oszacowania wnioskodawcy.

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Analiza podstawowa		
Koszty sumaryczne [zł]	529 746	740 919
Scenariusz minimalny		
Koszty sumaryczne [zł]	109 492	215 441
Scenariusz maksymalny		
Koszty sumaryczne [zł]	820 304	1 105 727

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków NFZ w zakresie od 109 tys. zł do 820 tys. zł w 2016 r. i od 215 tys. zł do 1 106 tys. zł w 2017 r.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Zdaniem analityków Agencji zasadne jest przedstawienie wyników BIA uwzględniających w scenariuszu istniejącym alternatywne ceny mitoksantronu, gdyż wycena świadczenia przez NFZ wydaje się być zawyżona, biorąc pod uwagę informacje uzyskane odnośnie rzeczywistej ceny preparatów sprowadzanych w ramach importu docelowego (poniższa tabela).

Tabela 45. Ceny mitoksantronu wg alternatywnych danych

Lek	Cena za fiolkę	Cena jednostkowa (brutto)	Źródło
Mitoxantron-Ebeve (2mg/ml; 10 ml)	Netto dla hurtowni: przed importem docelowym: 186,92 zł w 2012 import docelowym: 1 030 zł	przed importem docelowym: 10,60 zł/mg (brutto apteczne) w 2012 import docelowym: 58,40 zł/mg (brutto hurtownia)	Dane od KK prof. D. Ryglewicz
Mitoxantron (Teva) (2 mg/ml; 10 ml)	783 zł netto	44,40 zł/mg	Dane od hurtowni farmaceutycznej A
Oncotron (2 mg/ml; 10 ml)	400 zł netto	21,60 zł/mg	Dane od hurtowni farmaceutycznej B
Mitoxantrone* (2 mg/ml; 10 ml) – 200 fiolek	335 zł (67 000 za 200 fiolek)	16,75 zł/mg	Wynik Przetargu Nr 3347739 Pakiet nr 19 (22/04/2015) http://przetargimedyczne.pressinfo.pl/wyniki-przetargow/czesc-nr-19-nazwa-pakiet-nr-19-mitoxantrone-roztwor-do-infuzji-20mg10-ml-x-1-fiol-fiol-2009175411.html
Oncotron (2 mg/ml; 10 ml)	250-300 zł netto	14,85 zł/mg	Dane od MZ (pismo PLR.4600.1636.3.2015.MR z dnia 6/8/2015) / Dane od hurtowni farmaceutycznej C

*brak informacji o nazwie handlowej leku

W części AWA przedstawiającej obliczenia analityków Agencji dotyczące AE (rozdział 4.5.4 AWA) przyjęto konserwatywne podejście i przedstawiono porównanie z najniższą z cen. Dla wiarygodnego oszacowania zmiany wydatków płatnika, obliczenia analityków Agencji dotyczące BIA wykorzystują średnią z cen z przetargów i od hurtowni ważoną udziałami obliczonymi na podstawie danych IMS:

Obliczona w ten sposób średnia wynosi: 20,08 zł/mg brutto. Z uwagi na duże rozbieżności nie uwzględniono danych nadesłanych przez KK prof. Ryglewicz.

Tabela 46. Wydatki inkrementalne NFZ [zł] wg analityków AOTMiT

Kategoria kosztów	I rok	II rok
cena MTX na podstawie danych od hurtowni i z przetargów (20,08 zł/mg)		
mBC [zł]	17 605	18 146
NHL [zł]	13 493	13 863
AML [zł]	40 236	40 680
SM [zł]	572 490	784 475
Koszty sumaryczne [zł]	643 824	857 164

Wg obliczeń analityków Agencji refundacja leku Mitoxantron-Ebewe na wnioskowanych warunkach spowoduje wzrost wydatków płatnika o 644 tys. zł w 2016 r. i 857 tys. zł w 2017 r. W przeciwieństwie do

wyników przedstawionych przez wnioskodawcę, refundacja leku Mitoxantron-Ebewe spowodowałaby wzrost wydatków płatnika w każdej z rozpatrywanych grup pacjentów.

Należy sobie zdawać z ograniczeń założenia przyjętego w powyższym wariancie tj. rozliczania mitoksantronu po średniej cenie wskazanej przez hurtownie/z przetargów, tj. niższej niż wskazana w Zarządzeniu 80/2014/DGL Prezesa NFZ. Powyższy wariant należy traktować jako wariant dodatkowy, który przy obecnej wycenie świadczenia przez NFZ jest wariantem hipotetycznym.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę BIA był oszacowanie skutków finansowych NFZ refundacji leku Mitoxantron-Ebewe we wskazaniach zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego w ramach katalogu chemioterapii. Obliczenia przeprowadzono z perspektywy NFZ w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono jedynie koszt mitoksantronu, sprowadzanego w ramach importu docelowego w sc. istniejącym oraz finansowanego w ramach chemioterapii w sc. nowym oraz koszt leczenia szpitalnego (dla pacjentów z SM), który był identyczny w scenariuszu istniejącym i nowym. Zużycie mitoksantronu (sprowadzanego w scenariuszu istniejącym w ramach importu docelowego) oszacowano na podstawie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych mitoksantronem we wskazaniach BC, NHL i AML w poprzednich latach. Populację pacjentów chorych na SM, którzy stosują mitoksantron oszacowano m.in. na podstawie opinii eksperta. Założono, że zużycie mitoksantronu w scenariuszu istniejącym i nowym będzie identyczne, tj. stosowany będzie przez 544 pacjentów w 2016 r. i 676 pacjentów w roku 2017.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków NFZ o 530 tys. zł w 2016 r. i 741 tys. zł w 2017 r. Wzrost ten generowany jest przez pacjentów z SM, których leczenie mitoksantronem w scenariuszu istniejącym nie było ponoszone przez NFZ, ale przez świadczeniodawców. Wzrost ten jest częściowo zredukowany przez oszczędności generowane w populacji pacjentów z BC, NHL i AML, którzy w scenariuszu nowym przyjmować będą mitoksantron w ramach chemioterapii, w ramach której cena mitoksantronu jest niższa niż w ramach importu docelowego.

Analicy AOTMiT przedstawili wyniki analizy wykorzystując w scenariuszu istniejącym niższą cenę mitoksantronu (20,08 zł/mg zamiast przyjętej w analizie wartości 33,31 zł/mg), obliczoną jako średnia z cen podanych przez hurtownie i z przetargu ważone orientacyjnymi udziałami poszczególnych leków [redacted]. Obliczony wzrost wydatków NFZ wynosi 664 tys. zł w 2016 r. i 878 tys. zł w 2017 r., a wzrost kosztów płatnika dotyczy pacjentów w każdym ze wskazań.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na „upowszechnieniu wśród lekarzy i pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit” (rozdział 2.1 AR wnioskodawcy). Wynikiem zaproponowanych działań ma być obniżenie podstawy limitu, poprzez zwiększenie sprzedaży leków z ceną detaliczną (za DDD) niższą od ceny leku stanowiącego podstawę limitu w grupie.

Zaproponowanym w analizie rozwiązaniem, tj. upowszechnienie wśród lekarzy i pacjentów informacji o tańszych odpowiednikach poprzez takie działania jak np. „udostępnienie internetowej bazy informującej o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu; rozpowszechnienie broszur, wydanie biuletynu; ogłoszenia

społeczne w mediach” (rozdział 2.1. AR) nie jest rozwiązaniem dotyczącym refundacji leków w myśl ustawy o refundacji. Niespełniony jest warunek zapisany w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte ustawy o refundacji, który mówi, że AR „powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, (...) których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet”. Uwaga o niespełnieniu wymagań formalnych została przekazana wnioskodawcy w Piśmie o niespełnieniu wymagań, o których mowa w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. Poz. 388. W ramach uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę Ministerstwu Zdrowia „Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe”, otrzymanych przez Agencję pismem z dnia 6.8.2015 r. (znak PLR.4600.1636.2.2015.MR) wnioskodawca stwierdził, że przedstawiona AR realizuje ww. zapisy prawne, z których „nie wynika (...) jednoznacznie, że jedynym słusznym rozwiązaniem za pomocą którego zostaną wygenerowane oszczędności jest objęcie refundacją produktów leczniczych”. Wg analityków Agencji argumentacja przedstawiona przez wnioskodawcę (pkt 13.1 ww. Uzupełnienia) nie są wystarczające, a przedłożona AR wnioskodawcy nie została przeprowadzona poprawnie. Należy również podkreślić, że informowanie o istnieniu tańszych zamienników refundowanych leków jest ustawowym obowiązkiem osoby wydającej lek (Art. 44 Ustawy o refundacji), co tym bardziej podważa zasadność zaproponowanego rozwiązania.

W związku z powyższym w analizie weryfikacyjnej zdecydowano się na nieprzedstawianie założeń i wyników analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 47. Rekomendacje kliniczne

Kraj /region	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Rak piersi z przerzutami			
Polska	PTOK/PUO 2013	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013r. Rak piersi	W wytycznych nie odniesiono się do mitoksantronu. Przy zaleceniach dotyczących leczenia uogólnionego raka piersi (stopień IV) zawarto informację, że „nie można wskazać optymalnego schematu CTH u chorych na zaawansowanego raka piersi”. Wśród schematów stosowanych w tym wskazaniu nie wskazano schematów zawierających mitoksantron. W wytycznych znalazło się natomiast następujące ogólne odniesienie do antracyklin: „Schematy zawierające taksoidy (paklitaksel, docetaksel) pozwalają uzyskać nieco wyższy odsetek remisji niż schematy oparte na antracyklinach, przy porównywalnym czasie całkowitego przeżycia.” http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_05_Rak%20piersii.pdf
Europa	ESMO 2014 (Cardoso 2014)	ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)	W wytycznych nie odniesiono się do mitoksantronu. http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2014/09/17/annonc.mdu385.full.pdf+html
USA	NCCN 3.2015	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer	W wytycznych nie odniesiono się do mitoksantronu. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
Chłoniak nieziarniczy			
Polska	PTOK/PUO 2013	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013r.	Chłoniak grudkowy <i>Leczenie indukujące remisję</i> Strategia terapeutyczna u chorych zależy od klasyfikacji histopatologicznej chłoniaka oraz od stopnia zaawansowania klinicznego. Chorzy z zaawansowanym FL (stadium II bulky oraz III–IV wg Ann Arbor) powinni być leczeni wówczas, gdy spełnione są odpowiednie kryteria. W decyzji o leczeniu należy brać pod uwagę preferencje chorego, ale jeśli zdecydowanie chce on być leczony przy braku wskazań do takiego postępowania, należy raczej kierować takiego chorego do badań klinicznych. Rekomendowanym leczeniem pierwszej linii jest immunochemioterapia według schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) lub R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon). W ostatnich latach wykazano, że schemat R-B (rytuksymab, bendamustyna) jest mniej toksyczny i daje dłuższy PFS w porównaniu z R-CHOP, ale odsetki OS są porównywalne. Alternatywę stanowią schematy oparte na rytuksymabie i analogach puryn, takie jak R-FM (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron), R-F (rytuksymab, fludarabina), R-FC (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid) czy R-CCdA (rytuksymab, cyklofosfamid, kładrybina). Jednak z uwagi na trudności z uzyskaniem odpowiedniej liczby komórek CD34+ w trakcie mobilizacji schematy te nie powinny być stosowane u młodych chorych, którzy są potencjalnymi kandydatami do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Przy przeciwwskazaniach do systemowej immunochemioterapii można zastosować paliatywnie IF-RT w dawce 4–30 Gy. U starszych chorych, z licznymi chorobami towarzyszącymi preferowanym sposobem leczenia jest monoterapia rytuksymabem. Alternatywą może być monoterapia cyklofosfamidem, leczenie skojarzone cyklofosfamidem lub leukeranem z rytuksymabem lub bez. <i>Leczenie nawrotu lub progresji</i> U chorych w pierwszym lub kolejnym nawrocie choroby, którzy wymagają leczenia, mamy do wyboru kilka metod postępowania: immunochemioterapię, radioimmunoterapię (RIT), rytuksymab w monoterapii oraz schematy

Kraj /region	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
			<p>chemioterapii stosowane u chorych na DLBCL w drugiej linii leczenia. Schematy terapii rekomendowane w drugiej i kolejnych liniach leczenia u chorych na chłoniaka grudkowego: R-CHOP rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon, R-CVP rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, R-B rytuksymab, bendamustyna R-FCM rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid, RIT radioimmunoterapia, R-F rytuksymab, fludarabina, R-FC rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid, R-FMD rytuksymab, fludarabina, mitoksantron, deksametazon. Rytuksymab. Schematy jak w drugiej linii leczenia DLBCL.</p> <p>http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/</p>
Europa	ESMO 2014	Newly Diagnosed and Relapsed Follicular Lymphoma	<p>Leczenie pierwszego rzutu Nie ustalono jeszcze dokładnego schematu leczenia dla III i IV stadium choroby, ale zaleca się w celu uzyskania całkowitej remisji i długiego czasu przeżycia wolnego od progresji (progression-free survival, PFS) stosowanie rytuksymabu w połączeniu z wieloskładnikową chemioterapią taką jak CHOP – cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon lub bendamustyna. Stosowanie połączenia CVP – cyklofosfamid, winkrystyna prednizon w porównaniu do CHOP cechuje się skróceniem PFS, natomiast nie odnotowano różnic w całkowitym przeżyciu (overall survival, OS). Schematy chemioterapii FC – fludarabina, cyklofosfamid oraz FM – fludarabina, mitoksantron nie są rekomendowane z powodu wyższej toksyczności hematologicznej. Stosowanie schematów obejmujących antracykliny jest preferowane w przypadku transformacji chłoniaka w nowotwór złośliwy.</p> <p>http://annonc.oxfordjournals.org/content/25/suppl_3/iii76.full.pdf+html</p>
Europa	ESMO 2014	Newly Diagnosed and Relapsed Mantle Cell Lymphoma	<p>Leczenie pierwszego rzutu Mitoksantron jest elementem chemioterapii stosowanej w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka (schemat MCP: mitoksantron, prokarbazyna, lomustatyna lub R-MCP: rytuksymab-mitoksantron, prokarbazyna, lomustatyna).</p> <p>U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się stosowanie rytuksymabu w połączeniu z wieloskładnikową chemioterapią taką jak CHOP: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon lub bendamustyna. Stosowanie połączenia R-CVP: rytuksymab-cyklofosfamid, winkrystyna prednizon, w porównaniu do CHOP cechuje się skróceniem PFS oraz gorszymi wynikami wskaźników odpowiedzi na leczenie. Schematy oparte na analogach puryn: R-FC: rytuksymab-fludarabina, cyklofosfamid lub R-FM: rytuksymab-fludarabina, mitoksantron, są przeciwwskazane ze względu na niepowodzenia oraz długotrwałego zahamowania czynności szpiku kostnego</p> <p>http://annonc.oxfordjournals.org/content/25/suppl_3/iii83.full.pdf+html</p>
Europa	ESMO 2012, 2013	Primary Cutaneous Lymphoma, Multiple Myeloma, Marginal Zone Lymphoma, Peripheral T-cell Lymphoma, Gastric Marginal Zone Lymphoma of MALT Type Waldenström's macroglobulinaemi , Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)	<p>W wymienionych wytycznych nie odniesiono się do mitoksantronu.</p> <p>http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies</p>
USA	NCCN 2.2015	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Hodgkin's Lymphomas	<p>Terapia chłoniaka grudkowego</p> <p><i>Terapia drugiego rzutu oraz dalsze leczenie</i> Zalecane są w następującej kolejności: chemoimmunoterapia, rytuksymab, lenalidomid z rytuksymabem, radioimmunoterapia, idelalisib, fludarabina z rytuksymabem, schemat RFND: rytuksymab, fludarabina, mitoksantron, deksametazon</p> <p>Terapia chłoniaka z komórek płaszczka</p> <p><i>Terapia drugiego rzutu</i> Zalecane są następujące schematy leczenia (kolejność alfabetyczna): bendamustyna z rytuksymabem, bortezomib z rytuksymabem,</p>

Kraj /region	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
			<p>kladrybina z rytuksymabem, FC: fludarabina, cyklofosfamid z lub bez rytuksymabu, FCMR: fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron, rytuksymab, FMR: fludarabina, mitoksantron, rytuksymab, ibrunтинib, lenalidomid z rytuksymabem, PCR: pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab, PEPC: prednizon, etopozyd, prokarbazyna, cyklofosfamid z lub bez rytuksymabu</p> <p>Terapia chłoniaka rozlanego z dużych komórek B</p> <p><i>Terapia pierwszego rzutu u pacjentów z niewydolnością lewej komory lub u pacjentów bardzo słabych</i> Zalecane są następujące schematy leczenia (kolejność alfabetyczna): RCEPP: rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna, RCDOF: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna liposomalna, winkrystyna, prednizon, RCNOP: rytuksymab, cyklofosfamid, mitoksantron, winkrystyna, prednizon, DA-EPOCH: etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna w połączeniu z rytuksymabem, RCEOP: rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon. <i>Terapia drugiego rzutu oraz dalsze leczenie (zamiar przejścia na terapię wyższymi dawkami)</i> kolejność alfabetyczna: DHAP: deksametazon, cisplatyna, cytarabina z lub bez rytuksymabu, ESHAP: etopozyd, metyprednizon, cytarabina, cisplatyna z lub bez rytuksymabu, GDP: gemcytabina, deksametazon, cisplatyna z lub bez rytuksymabu albo gemcytabina, deksametazon, karboplatyna z lub bez rytuksymabu, GemOx: gemcytabina, oxaliplatyna, z lub bez rytuksymabu, ICE: ifosfamid, karboplatyna, etopozyd z lub bez rytuksymabu, MINE: mesna, ifosfamid, mitoksantron, etopozyd z lub bez rytuksymabu.</p> <p>Terapia chłoniaka proliferacyjnego z komórek T</p> <p><i>Pierwotne leczenie</i> Preferowane są badania kliniczne. Dożylnie sam alemtuzumab. Schemat FMC: fludarabina, mitoksantron, cyklofosfamid, a następnie alemtuzumab. Alemtuzumab i pentostatyna.</p> <p>http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf</p>
Ostra białaczka nieлимfocytowa			
Polska	PTOK/PU O 2013	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013r.	<p>Ostra białaczka szpikowa</p> <p><i>Leczenie AML u chorych poniżej 60. roku życia</i> Podstawą chemioterapii indukującej jest antybiotyk antracyklinowy podawany przez 3 kolejne dni w skojarzeniu z arabinozydem cytozyny (Ara-C) stosowanym przez 7 dni. Leczenie to (tzw. terapia „3 + 7”) pozwala na uzyskanie całkowitej u około 60–80%. Nie wykazano dotychczas, aby podawanie innych antracyklin lub mitoksantronu w równoważnych dawkach było skuteczniejsze od stosowania daunorubicyny lub idarubicyny.</p> <p>http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/</p>
Europa	ESMO 2013 (Fey 2013)	Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	<p>W wytycznych nie odniesiono się do mitoksantronu.</p> <p>http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/suppl_6/vi138.full.pdf+html</p>
USA	NCCN 1.2015,	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Acute Myeloid Leukemia	<p>Mitoksantron jest elementem schematów leczenia: leczenie indukcyjne (wysokie ryzyko), leczenie indukcyjne (niskie i średnie ryzyko), u pacjentów powyżej 60 r. życia.</p> <p>http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf</p>
Stwardnienie rozsiane			

Kraj /region	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Polska	PTN – Bartosik-Psujek 2012, Polska	Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozsianym	„Leki trzeciej linii w leczeniu immunomodulacyjnym: U pacjentów z agresywną postacią choroby, którzy nie odpowiedzieli na leczenie pierwszej lub drugiej linii, najczęściej stosuje się immunosupresję mitoksantronem. W różnych ośrodkach są stosowane różne dawki i schematy podawania. Ostatnie doniesienia wskazują, że bezpieczniejsze, a jednocześnie skuteczne, są mniejsze dawki leku i obecnie zaleca się nieprzekraczanie dawki 90 mg/ /m ² powierzchni ciała jako całkowitej dawki życiowej” http://czasopisma.viamedica.pl/ppn/article/viewFile/19865/15568
Niemcy	DGN/KKNMS MS 2014	DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS	„wytyczne zalecają mitoksantron we postaci wtórnie postępującej z rzutami na równi z interferonami beta-1b, a w postaci bez rzutów jako lek podstawowy. W agresywnej postaci rzutowo-remisyjnej jako lek 2-giego wyboru, po niepowodzeniu leczenia takimi lekami jak alemtuzumab, fingolimod, natalizumab” http://www.dmsg.de/dokumentearchiv/dgnkknms_msl_20140423.pdf
Wielka Brytania	ABN 2015 (Scolding 2015)	Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis	Stosowanie mitoksantronu wiąże się z występowaniem znaczącym działań niepożądanych, a sam mitoksantron nie jest skuteczniejszy niż nowsze leki o wysokiej skuteczności. W Wielkiej Brytanii mitoksantron nie jest zarejestrowany w leczeniu stwardnienia rozsianego, ale w dalszym ciągu zdarza się jego stosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi. http://pn.bmj.com/content/early/2015/06/20/practneurol-2015-001139.full.pdf+html
Europa	EMSP 2010	An unbiased guide to approved Disease Modifying Therapies for MS	Mitoksantron jest wskazany jako druga linia leczenia w stanie pogorszenia RRMS lub SPMS. http://www.emsp.org/existing-therapies-98/an-unbiased-guide-to-approved-disease-modifying-therapies-for-ms
USA	AAN 2003 (wytyczne potwierdzone w 2013)	The Use of Mitoxantrone (Novantrone) for the Treatment of Multiple Sclerosis November 2003 Current guideline. Reaffirmed on July 13, 2013	Na podstawie dowodów naukowych pochodzących z pojedynczego badania klasy I i kilku badań klasy II lub III, wydaje się, że mitoksantron może wywierać korzystny efekt na progresję choroby u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, u których nastąpiło pogorszenie stanu klinicznego (rekomendacja typu B). W związku z tym powinien być zarezerwowany dla pacjentów z szybko postępującą zaawansowaną postacią choroby po niepowodzeniu innych terapii. Wyniki kilku badań klasy II i III wskazują, że mitoksantron prawdopodobnie zmniejsza częstość ataków i związanych z atakami zmian w obrazie MRI u pacjentów z RRMS. Jakkolwiek zastosowanie mitoksantronu w tej grupie pacjentów jest znacznie ograniczone z powodu jego potencjalnej toksyczności. Z tego też względu mitoksantron powinien być podawany pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków cytostatycznych (rekomendacja typu A). Dodatkowo pacjenci powinni być rutynowo monitorowani pod kątem nieprawidłowości w funkcjonowaniu serca, wątroby i nerek http://www.neurology.org/content/61/10/1332.full

* treść wytycznych przytoczona za stanowiskiem eksperckim KK w dziedzinie neurologii (patrz Rozdz. 3.1.1. AWA

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych przeprowadzonego na stronach poniższych agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia nie odnaleziono rekomendacji dla mitoksantronu we wnioskowanych wskazaniach:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 48. Warunki finansowania leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
Austria	Niesprzedawany przez Sandoz	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	TAK	100%	Brak ograniczeń w refundacji leku	Nie dotyczy
Bułgaria	TAK	100%	Lek finansowany w ramach leczenia szpitalnego - dostępny bezpłatnie dla pacjenta.	Nie dotyczy
Chorwacja	Niesprzedawany przez Sandoz	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Niesprzedawany przez Sandoz	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Niesprzedawany przez Sandoz	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Niesprzedawany przez Sandoz	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Niesprzedawany przez Sandoz	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Niesprzedawany przez Sandoz	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	NIE	Produkt nieobjęty refundacją	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Niesprzedawany przez Sandoz	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

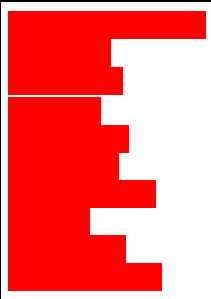
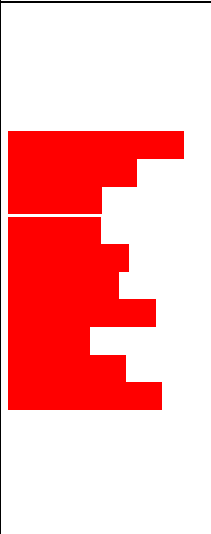
Państwo	Refundacja	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
Hiszpania	TAK	90%	10% odpłatność (nie więcej niż 4,26 EUR) ze względu na przewlekłą terapię	Nie ma
Holandia	Niesprzedawany przez Sandoz	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Niesprzedawany przez Sandoz	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Niesprzedawany przez Sandoz	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Niesprzedawany przez Sandoz	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Niesprzedawany przez Sandoz	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Niesprzedawany przez Sandoz	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Niesprzedawany przez Sandoz	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Niesprzedawany przez Sandoz	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	TAK	100%	Nowotwór złośliwy sutka, chłoniaki nieziarnicze, ostra białaczka szpikowa, rak prostaty	Nie ma
Norwegia	Niesprzedawany przez Sandoz	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Niesprzedawany przez Sandoz	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Niesprzedawany przez Sandoz	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Niesprzedawany przez Sandoz	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Niesprzedawany przez Sandoz	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	TAK	100%	Dopłata pacjenta na poziomie 10% ceny leku, do wysokości 300 CHF rocznie.	Nie ma
Szwecja	Niesprzedawany przez Sandoz	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Niesprzedawany przez Sandoz	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Niesprzedawany przez Sandoz	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	TAK	100%	Lek finansowany w ramach leczenia szpitalnego - dostępny bezpłatnie dla pacjenta.	Nie ma

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy jest finansowany w 6 z 7 krajów UE i EFTA, w których jest sprzedawany (na 31, dla których informacje przekazano) i w większości przypadków wydawany jest bezpłatnie (jedynie w Hiszpani poziom refundacji wynosi 90%). W żadnym kraju nie jest stosowany instrument podziału ryzyka.

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych i organizacji pacjenckich

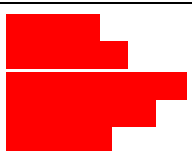

Tabela 49. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe*



Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Chłoniaki nieziarnicze (NHL)			
	<p>Mitoxantrone jest uznanym lekiem, stosowanym w terapii chłoniaków nieziarniczych od lat 80. Dane dotyczące skutecznej terapii pierwszej jak i kolejnych linii leczenia publikowano w latach 80 - 90 XX wieku. Są skutecznością obejmują zarówno chłoniaki o przebiegu indolentnym jak i postaci agresywne. Publikacje z ostatnich 5 lat potwierdzają skuteczność terapii skojarzonej z mitoxantronem u chorych na chłoniaki indolentne. Mitoxantrone jest alternatywną technologią w razie przeciwwskazań do uznanej terapii pierwszej linii oraz pozwala na wydłużenie przeżycia jako lek stosowany w terapii ratunkowej. Jest lekiem tanim – ampułka leku nie przekracza 30.00 PLN. Koszt terapii dla chorego nie przekracza 180.00 PLN</p>	<p>Wymaga monitorowania czynności serca szczególnie po leczeniu dokсорubicyną</p>	<p>Lek ten jest kolejną alternatywną technologią dla chorych na chłoniaki agresywne nie kwalifikujące się do agresywnej chemioterapii mieloablacyjnej z przeszczepieniem komórek CD 34 z powodu wieku lub chorób współistniejących. Jest znacznie skuteczniejszy niż najlepsza opieka paliatywna bez cytostatyku. Może mieć również swoje miejsce w przypadku opornego chłoniaka indolentnego jako kolejny rodzaj terapii</p>
Ostra białaczka nieлимfocytowa (AML)			
	<p>Mitoksantron należy do grupy antybiotyków antracyklinowych i ma szerokie zastosowanie w onkologii w leczeniu białaczek oraz chłoniaków od lat 80-tych XX wieku. Wyniki leczenia ostrych białaczek szpikowych (kiedyś określanymi jako ostre nieлимfocytowe/nieлимfoblastyczne) są niezadawalające, zwłaszcza u pacjentów z niekorzystnych grup ryzyka cytogenetycznego/ molekularnego i u osób starszych – odsetki nawrotów sięgają od 40 do 90%. Istnieją przesłanki zarówno z badań randomizowanych jak i obserwacyjnych/ retrospektywnych, że mitoksantron jest wartościowym lekiem u pacjentów z chorobą oporną/nawrotową i/lub niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. U części z tych pacjentów stosując mitoksantron w leczeniu skojarzonym udaje się uzyskać remisję choroby. Należy podkreślić, że brak jest skutecznych i standardowych sposobów postępowania w chorobie opornej i nawrotowej (R/R) i możliwość zastosowania mitoksantronu w leczeniu ratunkowym jest cenną opcją dla pacjentów i lekarzy. Jest przy tym lekiem tanim – ampułka leku nie przekracza 30 zł. Koszt terapii mitoksantronem dla pacjenta (w skojarzeniu z innymi cytostatykami jak cytarabina (Ara-C) i/lub etopozyd) nie przekracza 120 zł za jeden cykl chemioterapii. Innymi antybiotykami antracyklinowymi stosowanym w tym wskazaniu (choroba R/R) są daunorubicyna i idarubicyna – ta</p>	<p>Skuteczność technologii finansowanych ze środków publicznych powinna być poparta badaniami randomizowanymi III fazy, jednak w przypadku skuteczności mitoksantronu w ostrej białaczce szpikowej badania są nieliczne. W tym przypadku wobec małej liczebności grup chorych/trudnościach w przeprowadzeniu badań o odpowiedniej mocy statystycznej oraz braku standardu postępowania ratunkowego i niskiej ceny leku nie powinno to stanowić przeciwwskazania do finansowania terapii mitoksantronem w ramach katalogu chemioterapii</p>	<p>Argumenty zostały podane powyżej – lek o uznanej od wielu lat pozycji w terapii ostrej białaczki szpikowej, skuteczności w chorobie opornej i nawrotowej na poziomie podobnym do innych antybiotyków antracyklinowych, o niskiej cenie powinien być dostępny dla pacjentów i finansowany ze środków publicznych; skuteczność mitoksantronu w połączeniu z Ara-C w indukowaniu remisji w chorobie opornej i nawrotowej wynosi około 33-44% i jest zbliżona do innych protokołów chemioterapii, czasem nawet ją przewyższając. Brak jest skutecznych alternatywnych metod leczenia tej postaci choroby, a cena nowych technologii, nad którymi trwają badania kliniczne będzie niewątpliwie dużo wyższa. Mitoksantron może być też stosowany w leczeniu indukcyjnym zamiast daunorubicyny/idarubicyny.</p>


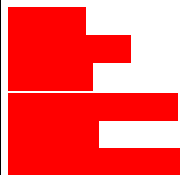
	ostatni o cenie wielokrotnie wyższej (ok. 750-800 zł za 1 amp.a 10 mg)		
Wtórnie postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego			
Prof. Danuta Ryglewicz KK w dziedzinie neurologii	<p>SMPS: Zdecydowanie tak. Mitoxantron jest lekiem immunosupresyjnym. Randomizowane badanie kliniczne MIMS potwierdziło skuteczność mitoxantronu w leczeniu wtórnie postępującej postaci SM-u.</p> <p>RRMS: Z powodu silnego działania przeciwzapalnego i immunosupresyjnego lek ten może być stosowany także w leczeniu szybko postępującej postaci nawracająco-ustępującej (rzutowo-remisyjnej) SM-u.</p>	Nie ma żadnych danych merytorycznych, które mogłyby wskazywać, że mitoxantron nie powinien być finansowany ze środków publicznych.	Mitoxantron powinien być lekiem dostępnym do leczenia chorych z SM-em w Polsce. Mając na uwadze z jednej strony jego dużą skuteczność w leczeniu ciężkich agresywnych postaci SM-u, z drugiej strony przed wskazaniem przedstawionym w charakterystyce produktu leczniczego lek jest zalecany do stosowania u chorych z ciężkimi postaciami SM-u. Jest to aktualnie jedyny lek, który ma w pełni udokumentowaną skuteczność w leczeniu wtórnie postępującej postaci SM. Lek stosowany jest również w agresywnych postaciach relapsowo-remisyjnych SM-u, w ramach terapii indukcyjnej, gdy choroba postępuje szybko i terapia standardowa ma niewielkie szanse powodzenia. Mitoxantron jest lekiem znanym, stosowanym od prawie 10 lat, w tym również w Polsce. Dokładnie znane są przeciwwskazania, sposób dawkowania, możliwa długość leczenia, objawy niepożądane.

* Nie otrzymano odpowiedzi od ekspertów poproszonych o opinię odnośnie finansowania mitoxantronu we wskazaniu rak piersi z przerzutami

Tabela 50. Opinie przedstawicieli organizacji pacjenckich w sprawie finansowania produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Rak piersi z przerzutami			
	Nie mogę podać żadnych przyczyn za, ponieważ nie mam żadnej wiedzy na temat skuteczności leku.		To jest lek, który miał znaczenie w leczeniu raka piersi jakieś 15 lat temu (...). Nie mam żadnych informacji od kobiet w ostatnich latach, żeby był stosowany. W pojedynczych przypadkach jest jednak stosowany na późnych etapach paliatywnej chemioterapii.
	Produkt leczniczy Mitoxantron stosowany jest w leczeniu pacjentek z rakiem piersi już od połowy lat 80'. Jak wykazało wiele przeprowadzonych do tej pory badań klinicznych, terapia z wykorzystaniem Mitoxantron przynosi podobne (lub mniejsze) efekty kliniczne, jak standardowa terapia CMFP (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil i prednisone), jednak w porównaniu do CMFP charakteryzuje się dużo	Badania kliniczne produktu leczniczego Mitoxantron wykazały, iż jest on podobnie lub nawet mniej klinicznie efektywny w porównaniu do chemioterapii CMFP.	Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2012 roku na raka piersi zachorowało 17 tysięcy kobiet, a 5574 zmarło. Najskuteczniejszą metodą leczenia pacjentek ze zdiagnozowanym nowotworem piersi jest mastektomia, jednak daje ona dobre wyniki pod warunkiem wczesnego rozpoznania nowotworu. W przypadku, kiedy nowotwór jest zdiagnozowany późno i dał już przerzuty, leczenie staje się mocno ograniczone poprzez limitowanie

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>mniejszą toksycznością. Ta właściwość mniejszej toksyczności może mieć kluczowe znaczenie w leczeniu tych pacjentek z metastatycznym rakiem piersi, które nie są w stanie tolerować szerokiej gamy działań niepożądanych standardowej chemioterapii CMFP. Finansowanie technologii medycznej Mitoxantron-Ebwe ze środków publicznych, może zwiększyć pulę dostępnych chemioterapeutyków, a tym samym dało by szansę na leczenia pacjentek z rakiem piersi z przerzutami, które nie tolerują standardowej chemioterapii.</p>	<p>Finansowanie tej technologii ze środków publicznych może, pomimo mniejszej toksyczności, mieć wpływ na ograniczenie środków finansowych, które powinny być przeznaczone na nowoczesne terapie celowane w leczeniu pacjentek z rakiem piersi z przerzutami.</p>	<p>świadczeń finansowanych ze środków publicznych i barak refundacji nowoczesnych leków celowanych. Chociaż terapia z wykorzystaniem produktu leczniczego Mitoxantron charakteryzuje się mniejszą skutecznością kliniczną w porównaniu do standardowej chemioterapii CMFP, jednak powoduje mniejsze działania niepożądane. Daje więc szansę na leczenie tym pacjentkom, które źle tolerują standardową chemioterapię. Warto jednocześnie wspomnieć, że w połączeniu z vinorelbina, terapia z wykorzystaniem produktu leczniczego Mitoxantron jest bardzo skuteczną wstępną terapią pacjentek z rakiem piersi (Onyenadum A, Gogas H, et al., „Mitoxantrone plus vinorelbine in pretreated patients with metastatic breast cancer”, J Chemother. 2007 Oct;19(5):582-9).</p>
Chłoniaki nieziarnicze (NHL)			
	<p>Dostępne dane literaturowe wskazują, iż włączenie produktu leczniczego Mitoxantron do schematu leczenia pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem nieziarniczym (typu NHL) w znaczny sposób poprawia efektywność stosowanej terapii (mesna/ifosfamide/ etoposide lub fludrabine/dexamethasone lub rituximab/fludarabine) przy jednoczesnym ograniczeniu ilości działań niepożądanych bez względu na wiek pacjentów dorosłych. Schematy leczenia pacjentów z NHL, które zostały oparte na produkcie leczniczym Mitoxantron, również w leczeniu po przeszczepie szpiku kostnego, charakteryzuje większa efektywność kliniczna, a także są one lepiej tolerowane przez pacjentów. Finansowanie wnioskowanej technologii medycznej Mitoxantron-Ebwe we wskazaniu do leczenia pacjentów ze zdiagnozowanym chłoniakiem nieziarniczym typu NH może przyczynić się do poprawy wskaźników przeżywalności dla tych pacjentów, u których choroba jest w postaci zaawansowanej.</p>	<p>Wnioskowana technologia medyczna Mitoxantron-Ebwe nie może w żaden sposób przyczynić się do zmniejszenia środków finansowych przeznaczanych w ramach refundacji na nowoczesne terapie typu mAb w leczeniu pacjentów z zaawansowaną chorobą typu NHL.</p>	<p>Wnioskowana technologia medyczna Mitoxantron-Ebwe powinna być finansowana ze środków publicznych jako element dodatkowy, podwyższający skuteczność kliniczną leczenia pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem nieziarniczym typu NH, leczonych zarówno według procedur standardowej chemioterapii, jak i po przeszczepie szpiku kostnego oraz dodatkowo w ramach programów lekowych.</p>
Ostra białaczka nieлимfocytowa (AML)			
	<p>Monoterapia produktem leczniczym Mitoxantron w przypadku pacjentów chorujących na ostrą białaczkę nieлимfocytową jest procedurą leczenia, której początki sięgają lat 80 ubiegłego stulecia. Do chwili obecnej przeprowadzono wiele badań</p>	<p>brak</p>	<p>Produkt leczniczy Mitoxantron-Ebwe powinien być finansowany ze środków publicznych z uwagi na niską toksyczność i poprawę wskaźników remisji u pacjentów dorosłych cierpiących na ostrą białaczkę nieлимfocytową. Daje to nadzieję tym pacjentom, którzy</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>klinicznych, które wykazały, iż zastosowanie tej technologii w leczeniu pacjentów z AML przynosi bardzo dobre efekty kliniczne, przy bardzo dużym (w porównaniu do standardowej chemioterapii) ograniczeniu działań niepożądanych; jest terapią o niskiej toksyczności hematologicznej i niehematologicznej. Dlatego wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych.</p> <p>Skuteczność terapii skojarzonej z wykorzystaniem wnioskowanej technologii medycznej Mitoxantron była i wciąż jest przedmiotem wielu badań klinicznych we wskazaniu do leczenia dorosłych pacjentów z ostrą białaczką nielimfocytową. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych wykazały, iż dołączanie produktu leczniczego Mitoxantron do obowiązujących schematów leczenia pacjentów z ostrą białaczką nielimfocytową znacznie podwyższa skuteczność chemioterapii, ratując życie nawet do 33% pacjentom więcej, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów starszych (powyżej 60 r.ż.), niż w stosunku do standardowych procedur leczenia pacjentów z AML. Dowiedziono także, iż terapia wielolekowa, w której jednym z produktów medycznych jest Mitoxantron, jest szczególnie efektywna w przypadku pacjentów nowozdiagnozowanych z AML. W serii badań prowadzonych przez European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) wykazano, iż zastosowanie produktu leczniczego Mitoxantron w terapii wielolekowej poprawia wskaźniki całkowitej remisji u pacjentów z AML.</p>		<p>ze względu na ostre działania niepożądane podczas leczenia chemioterapią standardową, nie są w stanie kontynuować takiej chemioterapii. Dlatego finansowanie ze publicznych technologii medycznej Mitoxantron w monoterapii pacjentów z ostrą białaczką nielimfocytową jest jak najbardziej zasadne.</p> <p>Od wielu lat powszechnie uznanym faktem jest, że najskuteczniejszą chemioterapią jest chemioterapia wielolekowa. Wielokierunkowe działania różnych produktów leczniczych przewidzianych do leczenia danej jednostki chorobowej prowadzi do znacznego poprawienia wskaźników remisji chorób nowotworowych, poprawy jakości życia pacjentów jako efekt długoterminowy oraz odgrywa istotną rolę w zapobieganiu możliwym przerzutom nowotworów podstawowych do innych narządów i tkanek. Przeprowadzone do tej pory badania kliniczne produktu leczniczego Mitoxantron w terapii wielolekowej pacjentów z ostrą białaczką nielimfocytową, jasno wykazują, iż włączenie tej technologii do schematów leczenia pacjentów z AML poprawia w znaczny sposób efektywność kliniczną takiej terapii przy ograniczonej, w stosunku do standardowej chemioterapii, ilości działań niepożądanych. Dlatego uważam, iż wnioskowana technologia medyczna we wskazaniu do leczenia pacjentów z AML w ramach terapii wielolekowej, powinna być finansowana ze środków publicznych.</p>
Wtórnie postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego			
	<p>SPMS:</p> <p>Niewiele jest leków, które mogą stanowić terapię w przypadku postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego. Zarejestrowano do tego celu jedynie interferon beta 1b, a i on nie jest w Polsce refundowany dla tej grupy chorych.</p> <p>Mitoxantron stanowiłby potencjalną możliwość terapeutyczną zwłaszcza dla chorych z agresywnie postępującą postacią choroby.</p> <p>RRMS:</p>	<p>SPMS:</p> <p>Brak</p> <p>RRMS:</p> <p>Obecnie jest dostępnych wiele możliwości terapeutycznych dla osób z RRMS, w tym również z agresywnie postępującą</p>	<p>SPMS</p> <p>W przypadku postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego stosowane są od wielu lat cytostatyki jako jedna z możliwych, ratunkowa opcja terapeutyczna. Obecnie jednak żaden ze stosowanych w SM cytostatyków (azathioprine (Imuran) cyclophosphamide (Endoxana) □ methotrexate (Maxtrex) nie jest refundowany, refundację mają jedynie pacjenci z chorobą nowotworową. Jest zatem rzeczą pożądaną, by dopuścić refundację w przypadku osób z SM. Grupa osób, które mogłyby na tym skorzystać prawdopodobnie nie jest duża, a byłby to dla nich</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Wprawdzie z chwilą pojawienia się nowych preparatów dla osób z agresywną rzutowo-remisyjną postacią SM coraz rzadziej sięga się w ich przypadku po cytostatyki (w tym mitoksantron) ale należy pamiętać że: - każdy chory reaguje inaczej, zatem konieczne jest, aby wachlarz dostępnych (refundowanych) terapii był jak najszerszy, tak aby można było maksymalnie dobrać leki do danego pacjenta. - część preparatów stosowanych w agresywnej rzutowo-remisyjnej postaci sm, jest nier refundowana, a nie wszyscy mogą być zakwalifikowani do terapii drugiej linii (np. ze względu na nosicielstwo wirusa JVC lub inne przeciwwskazania) i dla tych chorych nie ma obecnie propozycji leczenia.</p>	<p>RRMS. Nie wszystkie są refundowane (alemtuzumab, teriflunomide, teczidera), ale – wszystkie one są mniej toksyczne od mitoksantronu. Być może mitoksantron byłby tańszym rozwiązaniem, ale znacznie bardziej niebezpiecznym. Dla dobra pacjentów powinno się stosować i refundować najnowsze, bezpieczniejsze preparaty, ale w sytuacji, gdy ich brak lekarz powinien mieć możliwość sięgnięcia po inne środki, w tym mitoksantron.</p>	<p>lek ratujący życie.</p> <p>RRMS: Jeszcze kilka lat temu, gdy nie było nowych preparatów w tym preparatów tzw. drugiej linii dla osób z rzutowo-remisyjną postacią sm mitoksantron bywał stosowany również u tej grupy chorych. Również obecnie zdarza się, że lekarz sięga po ten preparat, czyni to jednak nie tyle ze względów medycznych, co finansowych. Jeśli bowiem pacjent nie reaguje na leki pierwszej linii (interferony beta i octan glatirameru), nie kwalifikuje się do drugiej linii leczenia, a nie stać go na najnowsze nier refundowane preparaty, dla neurologa jedynym możliwym rozwiązaniem jest zastosowanie cytostatyków. Moim jednak zdaniem należy rozważyć refundację nowych preparatów. Stosowanie najsilniejszych i zarazem najbardziej toksycznych ratunkowych leków tylko dlatego, że inne drogi leczenia nie są dostępne, nie jest najlepszym rozwiązaniem.</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 23.06.2015, znak: PLA.4600.1636.2015.MR dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją w ramach chemioterapii i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego:

Mitoxantron-Ebewe (mitoxantronum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiolka po 10 ml, kod EAN: 5909991018269

w zarejestrowanych wskazaniach, tj.:

- rak piersi z przerzutami
- chłoniak nieziarniczny (typu non-Hodgkin)
- ostra białaczka nieлимfocytowa u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi
- wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego.

Mitoxantron-Ebewe jest jedynym preparatem zarejestrowanym w Polsce zawierającym mitoksantron, jednak podobnie jak inne preparaty jest sprowadzany w ramach importu docelowego.

Alternatywne technologie medyczne

Komparatory wybrane przez wnioskodawcę:

- rak piersi z przerzutami: dla schematu NC (mitoksantron, cyklofosfamid) komparatorem schemat AC (doksorubicyna, cyklofosfamid), dla schematu CNF (cyklofosfamid, mitoksantron, 5-fluorouracyl) komparatorem schemat CAF (cyklofosfamid, doksorubicyna, 5-fluorouracyl);
- chłoniak nieziarniczny (typu non-Hodgkin): dla schematu R-FM (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron) komparatorami schematy R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) i R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon); dla schematu R-CNOP (rytuksymab, cyklofosfamid, mitoksantron, winkrystyna, prednizon) komparatorem schemat R-CHOP;
- ostra białaczka nieлимfocytowa u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi: w leczeniu indukcyjnym dla schematu MA (mitoksantron, cytarabina) komparatorem schemat DA (daunorubicyna, cytarabina); w leczeniu konsolidacyjnym dla schematu HAM (wysokie dawki cytarabiny, mitoksantron) komparatorem schemat HiDAC (wysokie dawki cytarabiny);
- wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego: dla mitoksantronu (MTX) komparatorem placebo/best supportive care (komparator właściwy tylko przy stosowaniu MTX zgodnie z polskimi wytycznymi w trzeciej linii leczenia)

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Przerzutowy rak piersi:

- CNF vs CAF (Bennett 1988) – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności ani dla większości punktów dotyczących bezpieczeństwa, jedyną statystycznie istotną różnicę zaobserwowano w częstości występowania łysienia – na korzyść schematu z mitoksantronem (mniejszy odsetek pacjentów);
- NC vs AC (Heidemann 1993) – nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla większości ocenianych punktów końcowych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, jedyne istotne statystycznie różnice zaobserwowano w ocenie jakości życia i częstości występowania łysienia – obie na korzyść schematu z mitoksantronem.

Chłoniak nieziarniczny (typu non-Hodgkin):

- R-FM vs R-CHOP (Federico 2013) – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności ani dla większości punktów z zakresu bezpieczeństwa, dla kilku punktów z bezpieczeństwa istotne statystycznie różnice na niekorzyść mitoksantronu: wyższe ryzyko wystąpienia neutropenii 3 i 4 stopnia,

trombocytopenii 3 i 4 stopnia (wynik na granicy istotności statystycznej), wtórnych nowotworów złośliwych (wynik na granicy istotności statystycznej);

- R-FM vs R-CVP (Federico 2013) – wykazano istotne statystycznie różnice w skuteczności na korzyść mitoksantronu - niższe ryzyko progresji choroby, niższe ryzyko niepowodzenia terapii; dla kilku punktów z bezpieczeństwa istotne statystycznie różnice na niekorzyść mitoksantronu - wyższe ryzyko wystąpienia neutropenii 3 i 4 stopnia, trombocytopenii 3 i 4 stopnia, wtórnych nowotworów złośliwych;
- R-CNOP vs R-CHOP – brak badań RCT.

Ostra białaczka nielimfocytowa u dorosłych

- HAM vs HiDAC (Karanes 1998) – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności, natomiast istotna statystycznie różnica na niekorzyść mitoksantronu ocenianej w odsetku pacjentów utraconych z badania z powodu toksyczności;
- MA vs DA (Lowenberg 1998) – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności dla większości punktów końcowych, jedyna istotna statystycznie różnica - niższy odsetek pacjentów z opornością na leczenie, brak istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie.

Wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego

- MTX vs PLC (MIMS 2002 - Hartung 2002): wykazano istotne statystycznie różnice w skuteczności na korzyść mitoksantronu dla większości ocenianych punktów końcowych, tj. progresja niepełnosprawności (\geq EDSS), potwierdzona progresja niepełnosprawności, średnia zmiana punktów EDSS po 24 m-cach terapii, średnia zmiana wskaźnika sprawności choru (AI) po 24 m-cach terapii, roczny wskaźnik rzutów, czas do wystąpienia pierwszego leczonego rzutu, niewystąpienie rzutu, liczba rzutów leczonych glikokortykosteroidami, nowe zmiany w obrazie MRI, aktywne zmiany w obrazie MRI, jakość życia; istotne statystycznie różnice na niekorzyść mitoksantronu dla części punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa: leukopenia, nudności, łysienie, infekcje dróg moczowych, zaburzenia menstruacyjne, wzrost poziomu gamma-glutamylotranspeptydazy. Należy zwrócić uwagę, że badanie dotyczy pierwszej linii leczenia, podczas gdy wytyczne kliniczne zalecają stosowanie mitoksantronu w dalszych liniach leczenia (polskie wytyczne PTN 2012 - w trzeciej linii)

Zdaniem analityków Agencji, biorąc pod uwagę, że dla mitoksantronu dostępne są badania obserwacyjne dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leku, nieuwzględnienie ich w AKL wnioskodawcy (która ograniczona była do badań RCT i przeglądów systematycznych) zmniejsza jej wiarygodność.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach przedstawionej przez wnioskodawcę AE wykonano pięć analiz ekonomicznych:

- f) Dla wskazań onkologicznych (mBC, NHL, AML): CMA porównującą koszt MTX sprowadzanego w ramach importu docelowego vs koszt MTX refundowanego na wnioskowanych warunkach, tj. w ramach katalogu chemioterapii;
- g) Dla mBC: CMA porównującą koszty leczenia 2 schematami opartymi na MTX / DOX;
- h) Dla NHL: CMA porównującą koszty leczenia schematem opartym na MTX / DOX;
- i) Dla AML: CMA porównującą koszty leczenia 2 schematami: MTX vs daunorubicyna lub MTX+cytarabina HD vs cytarabina HD;
- j) Dla SM: CUA porównującą MTX z placebo (MTX+BSC vs BSC).

Wyniki analiz wnioskodawcy wskazują, że terapia MTX na wnioskowanych warunkach w porównaniu do terapii MTX na obecnych warunkach refundacji przynosi oszczędności płatnikowi w wysokości [redacted] za cykl – w zależności od wskazania. Porównania z innymi schematami chemioterapii wskazują, że terapia oparta na MTX jest droższa od opcjonalnych schematów [redacted] (różne wartości dla różnych porównań). Wszystkie warianty analizy wrażliwości wskazały na większe koszty terapii opartych na MTX. Wyniki analizy użyteczności kosztów w SM wskazują, że terapia MTX jest dominująca nad placebo, tj. generuje mniejsze koszty i wyższe QALY. Jedynym wariantem analizy wrażliwości, który wskazywał na nieopłacalność stosowania MTX w SM było uwzględnienie wyższej wartości RR progresji przerzutów.

Zdaniem analityków Agencji CUA dla wskazania SM jest niewiarygodna, gdyż wyniki kliniczne dotyczą populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, a dla takiej grupy pacjentów właściwym komparatorem byłby interferon lub octan glatirameru. Na podstawie przedstawionych dowodów naukowych nie jest zasadne wnioskowanie o wyższości MTX nad placebo wśród pacjentów, dla których jedyną alternatywą leczenia jest

brak leczenia aktywnego (tj. pacjentów kolejnych linii leczenia), dlatego wyniki analizy ekonomicznej uznano za mało wiarygodne. W ramach przeprowadzonych przez Agencję obliczeń przedstawiono wyniki CMA porównującej koszty MTX finansowanego na obecnych i wnioskowanych warunkach, w których uwzględniono alternatywne ceny obecnie stosowanego mitoksantronu, tj. dane od hurtowni farmaceutycznej. Wyniki wskazały na większe koszty generowane przez MTX na wnioskowanych warunkach [redacted]. Dla pozostałych CMA obliczono wyniki kosztów leczenia (bez kosztów leczenia działań niepożądanych) przy równej liczbie cykli które wskazują, że terapia oparta na MTX jest droższa od opcjonalnych schematów o [redacted].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę BIA był oszacowanie skutków finansowych NFZ refundacji leku Mitoxantron-Ebewe we wskazaniach zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego w ramach katalogu chemioterapii. Obliczenia przeprowadzono z perspektywy NFZ w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono jedynie koszt mitoksantronu, sprowadzanego w ramach importu docelowego w sc. istniejącym oraz finansowanego w ramach chemioterapii w sc. nowym oraz koszt leczenia szpitalnego (dla pacjentów z SM), który był identyczny w scenariuszu istniejącym i nowym. Zużycie mitoksantrou (sprowadzanego w scenariuszu istniejącym w ramach importu docelowego) oszacowano na podstawie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych mitoksantronem we wskazaniach BC, NHL i AML w poprzednich latach. Populację pacjentów chorych na SM, którzy stosują mitoksantron oszacowano m.in. na podstawie opinii eksperta. Założono, że zużycie mitoksantronu w scenariuszu istniejącym i nowym będzie identyczne, tj. stosowany będzie przez 544 pacjentów w 2016 r. i 676 pacjentów w roku 2017.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków NFZ o 530 tys. zł w 2016 r. i 741 tys. zł w 2017 r. Wzrost ten generowany jest przez pacjentów z SM, których leczenie mitoksantronem w scenariuszu istniejącym nie było ponoszone przez NFZ, ale przez świadczeniodawców. Wzrost ten jest częściowo zredukowany przez oszczędności generowane w populacji pacjentów z BC, NHL i AML, którzy w scenariuszu nowym przyjmować będą mitoksantron w ramach chemioterapii, w ramach której cena mitoksantronu jest niższa niż w ramach importu docelowego.

Analizy AOTMiT przedstawili wyniki analizy wykorzystując w scenariuszu istniejącym niższą cenę mitoksantronu (20,08 zł/mg zamiast przyjętej w analizie wartości 33,31 zł/mg), obliczoną jako średnia z cen podanych przez hurtownie i z przetargu ważone orientacyjnymi udziałami poszczególnych leków [redacted]. Obliczony wzrost wydatków NFZ wynosi 664 tys. zł w 2016 r. i 878 tys. zł w 2017 r., a wzrost kosztów płatnika dotyczy pacjentów w każdym ze wskazań.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych. Główne rekomendacje kliniczne przedstawiono w Rozdz. 9.1. AWA.

Dodatkowe uwagi

Możliwość finansowania Mitoksantronu-Ebewe we wskazaniu stwardnienie rozsiane w ramach katalogu chemioterapii budzi wątpliwości, tym bardziej, że w odpowiedzi na zapytanie Agencji, Ministerstwo Zdrowia przekazało następującą informację: „w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej utworzony zostanie nowy program lekowy” (pismo znak PLR.4600.1636.3.2015.MR z dnia 06.08.2015 r.)

13. Źródła

Piśmiennictwo

Bennett 1985	Bennett JM, Byrne P, Desai A, White C, DeConti R, Vogel C, Kremenz E, Muggia F, Doroshow J, Plotkin D, et al. A randomized multicenter trial of cyclophosphamide, Novantrone and 5-fluorouracil (CNF) versus cyclophosphamide, Adriamycin and 5-fluorouracil (CAF) in patients with metastatic breast cancer. <i>Invest New Drugs</i> . 1985;3(2):179-85.
Bennett 1988	Bennett JM, Muss HB, Doroshow JH, Wolff S, Kremenz ET, Cartwright K, Dukart G, Reisman A, Schoch I. A randomized multicenter trial comparing mitoxantrone, cyclophosphamide, and fluorouracil with doxorubicin, cyclophosphamide, and fluorouracil in the therapy of metastatic breast carcinoma. <i>J Clin Oncol</i> . 1988 Oct;6(10):1611-20.
Bezwoda 1995	Bezwoda W, Rastogi RB, Erazo Valla A, Diaz-Maqueo JC, Pavlovsky S, Morioka H, Resegotti L, Rueckle H, Somoza N, Moreno-Nogueira JA, Bernasconi C, Ho A, Burns I, Lardinois J, van der Merwe A, Richards E and the Novantrone International Study Group. Long-term Results of a Multicentre Randomised, Comparative Phase III Trial of CHOP Versus CNOP Regimens in Patients With Intermediate- and High-grade Non-Hodgkin's Lymphomas. <i>European Journal of Cancer</i> 1995; 31A(6): 903-911.
Brusamolino 2008	Brusamolino E, Bertini M, Guidi S, Vitolo U, Inverardi D, Merante S, Colombo A, Resegotti L, Bernasconi C, Ferrini PR, et al. CHOP versus CNOP (N = mitoxantrone) in non-Hodgkin's lymphoma: an interim report comparing efficacy and toxicity. <i>Haematologica</i> . 1988;73(3):217-22 - ze względu na brak dostępu uwzględniono dostępne dane z przeglądu systematycznego: Bjorkholm M, Andersson T, Ahlbom A, Osby E: CNOP (mitoxantrone) chemotherapy is inferior to CHOP (doxorubicin) in the treatment of patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma (meta-analysis). <i>European Journal of Haematology</i> 2008, 80: 477-482
Ellis 2015	Ellis R, Brown S, Boggild M. Therapy-related acute leukaemia with mitoxantrone: four years on, what is the risk and can it be limited? <i>Mult Scler</i> . 2015 Apr;21(5):642-5. doi: 10.1177/1352458514541508. Epub 2014 Jul 10.
Federico 2013	Federico M, Luminari S, Dondi A, Tucci A, Vitolo U, Rigacci L, Di Raimondo F, Carella AM, Pulsoni A, Merli F, Arcaini L, Angrilli F, Stelitano C, Gaidano G, Dell'olio M, Marcheselli L, Franco V, Galimberti S, Sacchi S, Brugiatelli M. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. <i>J Clin Oncol</i> . 2013;31(12):1506-13.
Fleischer 2014	Fleischer V, Salmen A, Kollar S, Weyer V, Siffrin V, Chan A, Zipp F, Luessi F. Cardiotoxicity of mitoxantrone treatment in a german cohort of 639 multiple sclerosis patients. <i>J Clin Neurol</i> . 2014 Oct;10(4):289-95. doi: 10.3988/jcn.2014.10.4.289. Epub 2014 Oct 6.
Hartung 2002	Hartung HP, Gonsette R, Konig N, Kwieciniski H, Guseo A, Morrissey SP et al.: Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicentre trial. <i>Lancet</i> 2002, 360: 2018-2025.
Heidemann 1990	Heidemann E, Steinke B, Hartlapp J, Schumacher K, Possinger K, Kunz S, Neeser E, von Ingersleben G, Hossfeld D, Waldmann R. Randomized clinical trial comparing mitoxantrone with epirubicin and with doxorubicin, each combined with cyclophosphamide in the first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. <i>Onkologie</i> . 1990 Feb;13(1):24-7.
Heidemann 1993	Heidemann E, Steinke B, Hartlapp J, Schumacher K, Possinger K, Kunz S, Neeser E, Ingersleben G, Hossfeld D, Caffier H, Souchon R, Waldmann R, Blümner E, Clark J, Prognostic Subgroups: The Key Factor for Treatment Outcome in Metastatic Breast Cancer. Results of a Three-Arm Randomized Multicenter Trial Comparing Doxorubicin, Epirubicin and Mitoxantrone Each in Combination with Cyclophosphamide. <i>Onkologie</i> 1993;16:344-353
Karanes 1999	Karanes C1, Kopecky KJ, Head DR, Grever MR, Hynes HE, Kraut EH, Vial RH, Lichtin A, Nand S, Samlowski WE, Appelbaum FR. A phase III comparison of high dose ARA-C (HIDAC) versus HIDAC plus mitoxantrone in the treatment of first relapsed or refractory acute myeloid leukemia Southwest Oncology Group Study. <i>Leuk Res</i> . 1999 Sep;23(9): 787-94.
Krapf 2005	Krapf H, Morrissey SP, Zenker O, Zwingers T, Gonsette R, Hartung HP and the MIMS Study Group: Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS. Results of the MIMS trial. <i>Neurology</i> 2005, 65: 690-695.

Lowenberg 1998	Löwenberg B1, Suciú S, Archimbaud E, Haak H, Stryckmans P, de Cataldo R, Dekker AW, Berneman ZN, Thyss A, van der Lelie J, Sonneveld P, Visani G, Fillet G, Hayat M, Hagemeyer A, Solbu G, Zittoun R. Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy--the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report. European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group. J Clin Oncol. 1998 Mar;16(3): 872-81.
Osby 2003	Osby E, Hagberg H, Kvaloy S, Teerenhovi L, Anderson H, Cavallin-Stahl E, Holte H, Myhre J, Pertovaara H, Bjorkholm M, for the Nordic Lymphoma Group (NLG). CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim treatment: results of a Nordic Lymphoma Group randomized trial. Blood 2003; 101 (10): 3840-3848.
Pavlovsky 1992	Pavlovsky S, Santarelli MT, Erazo A, Diaz-Maqueo JC, Somoza N, Lluesma Gonalons M, Cervantes G, Garcia Vela EL, Corrado C, Magnasco H, Milone G. Results of a randomized study of previously-untreated intermediate and high grade lymphoma using CHOP versus CNOP. Annals of Oncology 1992; 3: 205-209.
Rivera 2013	Rivera VM, Jeffery DR, Weinstock-Guttman B, Bock D, Dangond F. Results from the 5-year, phase IV RENEW (Registry to Evaluate Novantrone Effects in Worsening Multiple Sclerosis) study. BMC Neurol. 2013 Jul 11;13:80. doi: 10.1186/1471-2377-13-80.
Sonneveld 1995	Sonneveld P, de Ridder M, van der Lelie H, Nieuwenhuis K, Schouten H, Mulder A, van Reijswoud I, Hop W, Lowenberg B. Comparison of Doxorubicin and Mitoxantrone in the Treatment of Elderly Patients With Advanced Diffuse Non-Hodgkin's Lymphoma Using CHOP Versus CNOP Chemotherapy. J Clin Oncol 1995; 13(10): 2530-2539.

14. Załączniki

- Zal. 1. APD Mitoxantron-Ebewe
- Zal. 2. AKL Mitoxantron-Ebewe
- Zal. 3. AKL Mitoxantron-Ebewe – Zał. 1
- Zal. 4. AKL Mitoxantron-Ebewe – Zał. 2
- Zal. 5. AKL Mitoxantron-Ebewe – Zał. 3
- Zal. 6. AKL Mitoxantron-Ebewe – Zał. 4
- Zal. 7. AE Mitoxantron-Ebewe
- Zal. 8. BIA Mitoxantron-Ebewe
- Zal. 9. AR Mitoxantron-Ebewe
- Zal. 10. Uzupełnienia do analiz Mitoxantron-Ebewe