

Rekomendacja nr 68/2015

z dnia 31 sierpnia 2015 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:

Mitoxantron-Ebewe, Mitoxantrum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiołka po 10 ml we wskazaniach: rak piersi z przerzutami, chłoniak nieziarniczy (typu non-Hodgkin), ostra białaczka nieлимfocytowa, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi; wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe, Mitoxantrum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiołka po 10 ml we wskazaniach: rak piersi z przerzutami, chłoniak nieziarniczy, ostra białaczka nieлимfocytowa, wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego na proponowanych warunkach.

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją we wskazaniu wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego w ramach odrębnej grupy limitowej pod warunkiem obniżenia ceny do poziomu ceny zbytu netto mitoksantronu sprowadzanego w ramach importu docelowego.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, warunki finansowania świadczenia oraz aktualne uwarunkowania organizacji udzielania świadczeń z wykorzystaniem substancji czynnej mitoksantron, nie znajduje uzasadnienia za finansowaniem wnioskowanej technologii na proponowanych warunkach.

Ocena efektywności klinicznej we wskazaniach onkologicznych sugeruje porównywalną skuteczność kliniczną mitoksantronu z alternatywnymi technologiami medycznymi, ale jednocześnie wskazuje na gorszy profil bezpieczeństwa. U pacjentów przyjmujących schematy leczenia zawierające mitoksantron w terapii chłoniaka nieziarniczego, występowało wyższe ryzyko wystąpienia neutropenii 3 i 4 stopnia, trombocytopenii 3 i 4 stopnia. Natomiast w badaniu dotyczącym ostrej białaczki nieлимfocytowej odnotowano wyższy odsetek pacjentów utraconych z leczenia/badania z powodu toksyczności schematu zawierającego wnioskowaną substancję.

W każdym z porównań, gdzie użyto analizy minimalizacji kosztów, schemat zawierający mitoksantron był droższy od komparatora.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy dotycząca wskazań onkologicznych wskazuje oszczędności. Jednakże w sytuacji gdy uwzględniona zostanie realna cena zbytu netto mitoksantronu dostępnego w ramach importu docelowego i zweryfikowana zostanie wycena świadczenia, w ramach którego lek jest rozliczany „Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) – 100 mg”, to pozytywna decyzja refundacyjna wiązać się będzie ze wzrostem wydatków ze strony płatnika publicznego.

Wobec gorszego profilu bezpieczeństwa, wyższych kosztów terapii niż alternatywne technologie medyczne oraz wyższej ceny zbytu netto w porównaniu do mitoksantronu dostępnego w ramach importu docelowego, nie znajduje się przesłanek za refundacją wnioskowanej technologii w ramach

W leczeniu stwardnienia rozsianego przedstawione dowody mające uzasadniać objęcie refundacją wnioskowanej technologii są ograniczone, ale stanowią przesłankę za tym, że mitoksantron może być opcją terapeutyczną w grupie pacjentów, którzy zostali zdyskwalifikowani z leczenia w ramach programów lekowych z użyciem innych terapii. Nie przedstawiono dowodów naukowych porównujących efekty terapeutyczne względem leków, które są aktualnie refundowane w ramach programów lekowych. Analiza ekonomiczna ze względu na niespójność między założeniami badania klinicznego (ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii u pacjentów uprzednio nieleczonych) a założeniami modelu ekonomicznego (ocena opłacalności mitoksantronu stosowanego w trzeciej linii leczenia) jest niewiarygodna i nie mogła być podstawą do wnioskowania o opłacalności terapii. Analiza minimalizacji kosztów wnioskowanej technologii względem mitoksantronu sprowadzanego w ramach importu docelowego wskazuje, że cena zbytu netto wnioskowanej technologii jest wyższa. Wobec powyższego nie znajduje się uzasadnienia dla refundacji przedmiotowej terapii w cenie wyższej niż obecnie sprowadzany mitoksantron w ramach importu docelowego, który dostarczany może być pacjentom w ramach leczenia szpitalnego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe, Mitoxantrum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiolka po 10 ml, kod EAN 5909991018269, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi – .

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach katalogu chemioterapii, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Rak piersi z przerzutami

Rak piersi wywodzi się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w 2010 roku stanowił około 22% ogółu zachorowań na nowotwory złośliwe u płci żeńskiej. Szczyt zachorowalności odnotowuje się u kobiet w wieku 50-69 lat. W latach 2003-2005 1 roczny wskaźnik przeżywalności wynosił 93,2%. Natomiast 5-letnie przeżycie 77,2%.

Wnioskowane wskazanie dotyczy przerzutowego raka piersi, który odpowiada IV stopniu zaawansowania. Przerzuty najczęściej występują w tkankach miękkich, kościach, płucach, wątrobie oraz mózgu.

Do najczęstszych objawów raka piersi zalicza się pojawienie bezbolesnego guza bądź zgrubienia w obrębie gruczołu piersiowego. W chwili gdy nowotwór jest zaawansowany wystąpić może także: zaburzenie symetrii, deformacja piersi lub zmiany na skórze, ból, wyciek z brodawki, złuszczenie się skóry okolicy brodawki.

Chłoniaki nieziarnicze

Chłoniaki nieziarnicze (NHL – ang. *non-Hodgkin lymphoma*) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). Pierwotnym umiejscowieniem chłoniaków nieziarniczych są najczęściej węzły chłonne. Choroba może również rozwijać się od początku w innych narządach takich jak skóra bądź żołądek. Przebieg kliniczny NHL może być powolny, agresywny oraz bardzo agresywny. Chorzy na chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu, nazywane także indolentnymi, cechuje długi czas przeżycia (kilka-kilkanaście lat). Chłoniaki nieziarnicze obejmują wiele, znacznie różniących się między sobą pod względem przebiegu klinicznego jednostek chorobowych, dlatego też objawy choroby mogą być zróżnicowane.

Wg informacji z Krajowego Rejestru Nowotworów, 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. Wskaźnik 5-letniego przeżycia w latach 2003-2005 wynosił 49,1% (46,9% dla mężczyzn i 51,5% dla kobiet).

Chorzy z chłoniakami nieziarniczymi bez leczenia przeżywają od kilku do kilkunastu lat. Obecnie nie ma możliwości wyleczenia indolentnych NHL, poza nielicznymi wyjątkami gdzie lokalizacja procesu nowotworowego jest ograniczona (I/II wg skali Ann Arbor). W 85% przypadków choroba jest od początku zaawansowana (III-IV wg klasyfikacji z Ann Arbor).

Ostra białaczka nielimfocytowa

Ostra białaczka nielimfocytowa (szpikowa) (AML – ang. *acute myeloblastic leukemia*) jest nowotworem złośliwym układu białokrwinkowego. Podstawą rozpoznania są cytologiczne i cytochemiczne badania krwi i szpiku oraz badania cytogenetyczne, molekularne i immunologiczne. AML u dzieci stanowi tylko 15% ostrych białaczek, natomiast u dorosłych około 80%. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi w przybliżeniu 65 lat. Białaczki występują częściej u mężczyzn niż u kobiet (3:2). Zapadalność roczna całej populacji wynosi średnio 3-4/100 000 i rośnie. W Polsce każdego roku odnotowuje się ponad 700 nowych zachorowań. W ciągu ostatnich 10 lat odnotowano znaczący wzrost zachorowalności na AML.

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 <5% chorych w tej grupie wiekowej. Polichemioterapia umożliwia uzyskanie wyleczenia w białaczce promielocytowej (w 90% przypadków) i w niektórych postaciach o korzystnym rokowaniu (w 50% przypadków) w pozostałej większości wyleczalność wynosi 10–15%. U osób młodych zastosowanie bardzo intensywnej chemioterapii zwiększa odsetek 5-letnich przeżyć do ok. 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

Stwardnienie rozsiane (ang. *multiple sclerosis*, MS) jest chorobą ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się obecnością rozszanych ognisk demielinizacji włókien nerwowych w istocie białej z początkowo przemijającymi, a potem utrwalonymi, licznymi zaburzeniami neurologicznymi. Uwzględniając obraz kliniczny i przebieg choroby, w zależności od sekwencji występowania objawów, rozróżniamy następujące postaci MS: rzutowo-remisyjną (RRMS – ang. *Relapsing-Remitting MS*), pierwotnie postępującą (PPMS – ang. *Primary Progressive MS*) oraz wtórnie postępującą (SPMS – ang. *Secondary Progressive MS*), rozwijającą się w przebiegu RRMS. Częstość występowania MS w Europie wynosi ok. 83 przypadków na 100 tys. mieszkańców, natomiast średni współczynnik zapadalności 4,3 nowych przypadków na 100 tys. Roczna zapadalność na MS w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100 000 osób. Choroba ujawnia się najczęściej u osób w wieku 20-30 lat, ale może wystąpić również w młodszym i starszym wieku. Ogólna populacja chorych w Polsce szacowana jest na ok 40-60 tys. osób. Natomiast liczba dorosłych osób chorujących z rzutowo-remisyjną postacią MS nie jest znana. Leczenie farmakologiczne MS ma na celu spowolnienie postępu choroby oraz jak najdłuższe utrzymanie sprawności ruchowej pacjentów. Leczenie ma na celu zapobieganie wystąpieniom rzutów choroby lub wydłużenie czasu do ich wystąpienia. W trakcie występujących rzutów stosuje się leczenie objawowe mające na celu znoszenie objawów choroby, takich jak spastyczność, męczliwość, ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych oraz leczenie zaburzeń psychicznych, które mogą towarzyszyć chorobie.

Alternatywna technologia medyczna

Na podstawie wytycznych oraz aktualnie finansowanych terapii, w zależności od wskazania dobrano odpowiednie komparatory.

Rak piersi z przerzutami:

- dla schematu NC (mitoksantron, cyklofosfamid) komparatorem został schemat AC (doksorubicyna, cyklofosfamid);
- dla schematu CNF (cyklofosfamid, mitoksantron, 5-fluorouracyl) komparatorem został schemat CAF (cyklofosfamid, doksorubicyna, 5-fluorouracyl).

Chłoniaki nieziarnicze:

- w leczeniu chłoniaków indolentnych dla schematu R-FM (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron) komparatorem został schemat R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) oraz R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon);
- w leczeniu chłoniaków agresywnych dla schematu R-CNOP (rytuksymab, cyklofosfamid, mitoksantron, winkrystyna, prednizon) komparatorem został schemat R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon).

Ostra białaczka nielimfocytowa:

- w indukcji choroby dla schematu MA (mitoksantron, cytarabina (Ara-C)) komparatorem został schemat DA (daunorubicyna, Ara-C);
- w konsolidacji dla schematu HAM (wysokie dawki Ara-C, mitoksantron) komparatorem była monoterapia wysokimi dawkami Ara-C.

Aktualnie leczenie SM jest finansowane w ramach dwóch programów lekowych:

- „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, w ramach którego finansowane są – interferony beta (1a, 1b) oraz octan glatiramery

- „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, w ramach którego finansowane są – fingolimod oraz natalizumab

Wnioskowane wskazanie leku Mitoxantron-Ebewe dotyczy postaci wtórnie postępującej, której nie obejmują wyżej wymienione programy lekowe. Dlatego też uznano, że na chwilę obecną brak jest konkretnego leczenia w tym wskazaniu, a za komparator uznano leczenie objawowe (BSC – ang. best supportive care).

Opis wnioskowanego świadczenia

Mitoksantron jest syntetycznym antybiotykiem, pochodną antrachinonu. Wykazuje działanie cytostatyczne oraz immunosupresyjne. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Mitoxantron-Ebewe posiada on następujące zarejestrowane wskazania do stosowania:

- 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.

Wnioskowane wskazania pokrywają się z rejestracyjnymi. Jednakże wątpliwości budzi wnioskowana kategoria dostępności: w ramach katalogu chemioterapii w odniesieniu do wskazania: stwardnienie rozsiane. W przypadku objęcia refundacją na wnioskowanych warunkach jednostki świadczące leczenie w zakresie chorób neurologicznych mogą nie mieć możliwości skorzystania z wnioskowanej technologii.

Aktualnie mitoksantron jest finansowany w ramach świadczenia 5.08.05.0000037 „Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) – 100 mg” w zgodnie z zarządzeniem Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Fundusz Zdrowia.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Rak piersi z przerzutami

Ocenę kliniczną mitoksantronu w terapii nowotworów piersi oparto na 2 badaniach:

- Bennett 1988 – gdzie porównano skuteczność CNF z CAF, do badania włączono 331 pacjentów, w publikacji nie podano czasu obserwacji
- Heidemann 1993 – gdzie porównano skuteczność NC vs AC, do badania włączono 118 pacjentów, horyzont badania wyniósł 7 lat

Oba badania otrzymały po 3 punkty w pięciostopniowej skali Jadad, ze względu na brak zaślepienia. W obu badaniach nie została podana hipoteza badawcza.

- 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):

Ocenę kliniczną mitoksantronu w terapii chłoniaków nieziarnicznych oparto na 6 badaniach:

- indolentne NHL:
 - Federico 2013 – uzyskało 3 na 5 punktów w skali Jadad ze względu na brak zaślepienia, uczestniczyło w nim 534 pacjentów, mediana czasu obserwacji wynosiła 34 miesiące, hipotezę badawczą określono jako *superiority*,
- agresywne NHL u pacjentów od 16 r.ż.:
 - Bezwoda 1995 – uzyskało 3 na 5 punktów w skali Jadad ze względu na brak zaślepienia, uczestniczyło 325 pacjentów, horyzont badania wynosił 5 lat, hipotezę badawczą określono jako *superiority*
 - Pavlovsky 1992 – uzyskało 3 na 5 punktów w skali Jadad ze względu na brak zaślepienia, do badania włączono 89 pacjentów, mediana czasu obserwacji wynosiła 41 miesięcy w publikacji nie określono hipotezy badawczej,
 - Brusamolino 1988 – ze względu na brak dostępu do pełnotekstowej publikacji nie była możliwa ocena wiarygodności metodologicznej oraz określenie hipotezy badawczej, uczestniczyło w nim 35 pacjentów
- agresywne NHL u pacjentów od 60 r.ż.:
 - Osby 2003 – uzyskało 3 na 5 punktów w skali Jadad ze względu na brak zaślepienia, 104 pacjentów w ramieniu CHOP i 100 w CNOP, mediana czasu obserwacji wynosiła 57 miesięcy, hipotezę badawczą określono jako *superiority*
 - Sonneveld 1995 – uzyskało 3 na 5 punktów w skali Jadad ze względu na brak zaślepienia, uczestniczyło 157 pacjentów, mediana czasu obserwacji wynosiła 14 miesięcy, w publikacji nie określono hipotezy badawczej

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki uzyskane w przedstawionych porównaniach:

- R-FM vs R-CHOP – 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 – wykazano istotne statystycznie różnice w skuteczności na korzyść mitoksantronu - niższe o 34% ryzyko progresji choroby, niższe o 37% 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 (od 16 roku życia) – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności; wykazano lepsze bezpieczeństwo R-CNOP dla kilku punktów końcowych: szansa wystąpienia poważnych AE była o 72% niższa, spadek we frakcji wyrzutowej lewej komory, łysienie stopnia 2 i 3 według WHO, poważne nudności/wymioty (stopnia 3 i 4), poważne zapalenie błony śluzowej. Natomiast przyjmowanie schematu CNOP wiązało się z istotnym statystycznie wyższym o 74% ryzykiem wystąpienia leukopenii stopnia 3 wg WHO, wyższym o 59% ryzykiem wystąpienia neutropenii stopnia 4 wg WHO oraz łysienia 1 i 2 stopnia wg WHO
- CNOP vs CHOP (od 60 r. ż.) –
 - Na niekorzyść schematu CNOP: metaanaliza 2 badań wykazała istotną statystycznie niższą o 66% szansę wystąpienia całkowitej remisji/odpowiedzi w grupie CNOP; ryzyko wystąpienia braku odpowiedzi w grupie CNOP było prawie 2,5 krotnie wyższe; mediana przeżycia była istotnie statystycznie krótsza (12 msc vs 26 msc)
 - Na korzyść CNOP: stosowanie CNOP wiąże się z: niższym o 84% ryzykiem poważnego łysienia (3 i 4 stopnia wg WHO), z niższym o 82% ryzykiem poważnego łysienia (3 i 4 stopnia wg CTC) w 3 cyklu i o 64% w 6 cyklu, niższym o 96% ryzykiem wystąpienia poważnych nudności (3 i 4 stopnia wg CTC) w 3 cyklu
 - nie wykazano różnic w: ocenie częściowej remisji/odpowiedzi; analizie przeżycia wolnego od choroby; odsetku osób u których wystąpił nawrót choroby lub zgon .

Ostra białaczka nielimfocytowa u dorosłych

Ocenę kliniczną mitoksantronu w terapii ostrej białaczki nielimfocytowej oparto na 2 badaniach:

- SWOG-8326 – Karanes 1998 – uzyskało 2 na 5 punktów w skali Jadad ze względu na brak zaślepienia oraz brak opisu randomizacji, do badania włączono 162 pacjentów, mediana czasu obserwacji wynosił 9,2 roku, hipotezę badawczą określono jako *superiority*
- Lowenberg 1998 – uzyskało 3 na 5 punktów w skali Jadad ze względu na brak zaślepienia, włączono 242 pacjentów, mediana czasu obserwacji wynosiła 6 lat, hipotezę badawczą określono jako *superiority*

Wiarygodność metodologiczną oceniono na 2 punkty w pięciostopniowej skali Jadad (w jednym brak możliwości oceny ze względu na nie uzyskanie dostępu do pełnego tekstu).

- 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

Ocenę kliniczną mitoksantronu w terapii SPMS lub RRMS oparto na 1 badaniu RCT przeprowadzonym na 194 pacjentach, a czas obserwacji wynosił 2 lata. Jego wiarygodność metodologiczną oceniono na 5 pkt w skali Jadad, a hipotezę badawczą określono jako *superiority*.

W badaniu porównano efektywność kliniczną mitoksantronu z BSC. Wykazano w nim 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)

Na niepewność oszacowań ma wpływ:

- badanie, dotyczące stwardnienia rozsianego, włączone d/o analizy klinicznej przeprowadzone było na pacjentach, którzy uprzednio nie byli leczeni. Dlatego też populacja w nim przedstawiona nie odpowiada wnioskowanemu wskazaniu. Brak jest informacji na temat skuteczności mitoksantronu w sytuacji gdy stosując inne leki nie uzyskuje się pożądaných efektów;
- w badaniu Brusamolino 1988 uczestniczyła mała liczba osób. Dodatkowo ze względu na brak dostępu do publikacji pełnotekstowej nie była możliwa weryfikacja metodologiczna tego badania
- większość badań uwzględniona w analizie klinicznej wnioskodawcy cechuje średnia wiarygodność, gdyż uzyskała 3 na 5 punktów w skali Jadad. Utrata punktów miała miejsce na skutek braku zaślepienia w opisanych badaniach. Brak zaślepienia zwiększa niepewność oszacowań przedstawionych wyników.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca w ramach złożonego wniosku nie przedstawił propozycji instrumentu podziału ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Przerzutowy rak piersi

W celu oceny opłacalności wnioskowanej technologii, wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów następujących schematów:

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

W ramach oszacowań wnioskodawcy uwzględniono koszty leków oraz koszt leczenia działań niepożądanych (utrata włosów).

Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy terapia:

- NC jest droższa o [] PLN od terapii schematem AC
- CNF jest droższa o [] PLN od terapii schematem CAF

Ograniczenia:

- Na niepewność oszacowań w analizie wnioskodawcy wpływa fakt, że wybór analizy minimalizacji kosztów oparto na podstawie analizy klinicznej, w której przedstawiono badania kliniczne dowodzące równoważności wnioskowanej technologii oraz komparatorów. Jednakże wskazać należy na brak konsekwencji w założeniach dotyczących uwzględnienia kosztów działań niepożądanych, gdyż w modelu ekonomicznym wzięto pod uwagę wystąpienie działań niepożądanych, które występowały częściej u pacjentów stosujących komparator, co wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem łysienia, na podstawie czego uwzględniono koszt zakupu peruki. W sytuacji pominięcia tego kosztu działań niepożądanych, inkrementalny koszt zastosowania schematu NC i CNF jest odpowiednio wyższy i wynosi:
 - [] dla porównania NC vs AC
 - [] dla porównania CNF vs CAF

Chłoniak nieziarniczy (non-Hodgkin)

W celu oceny opłacalności wnioskowanej technologii, wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów następujących schematów:

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

Uwzględniono koszty leków oraz w przypadku porównania z R-CHOP, koszt leczenia działań niepożądanych (neutropenii i leukopenii)

Zgodnie z wyliczeniami wnioskodawcy koszt leczenia schematem z udziałem MTX jest:

- Droższy o [] PLN względem R-CHOP
- droższy o [] PLN względem R-FM

Ostra białaczka nieлимfocytowa

W celu oceny opłacalności wnioskowanej technologii, wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów następujących schematów:

- 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.

Uwzględniono koszty leków oraz koszt podania. Koszt podania był według wnioskodawcy kosztem różniący w momencie przyjęcia odmiennej liczby cykli pomiędzy komparatorem a wnioskowaną technologią.

Zgodnie z wyliczeniami wnioskodawcy koszt 1 cyklu:

- MA w porównaniu z DA jest droższy o [] PLN
- MTX + cytarabina HD w porównaniu z cytarabiną jest droższy o [] PLN

Ograniczenia:

- Na niepewność oszacowań wnioskodawcy wpływa fakt, że w jednym z wariantów wykorzystano toksyczność MTX do zaniżenia jego kosztów – przyjęto, że MTX stosowany będzie średnio 2,42 cykle, a komparator 3 cykle. Podejście takie spowodowało, że negatywna cecha MTX (toksyczność) poprawiła jego opłacalność.

Stwardnienie rozsiane

W celu oceny opłacalności wnioskowanej technologii, wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów dla porównania – MTX vs BSC w leczeniu nawracająco-ustępującej (RRMS) oraz wtórnie postępującej (SPMS) postaci stwardnienia rozsianego.

Zgodnie z wyliczeniami wnioskodawcy stosowanie MTX w porównaniu z BSC jest terapią dominującą. Natomiast cena progowa oszacowana na podstawie założeń wnioskodawcy wynosi

- [redacted] PLN z perspektywy NFZ
- [redacted] PLN z perspektywy wspólnej.

Na wiarygodność oszacowań wnioskodawcy wpływają założenia dotyczące:

- przedstawienia efektów klinicznych w populacji innej niż wnioskowana. Nie jest znana skuteczność terapii MTX w przypadku niepowodzenia innych terapii, a modelowanie na podstawie wymienionego badania jest niespójne z założeniami, które wskazują, że terapia będzie stosowana w nieskuteczności innych terapii. MTX zastosowano w leczeniu RRMS oraz SPMS w pierwszej linii leczenia w porównaniu do placebo, które nie jest aktualną alternatywną technologią medyczną w warunkach polskich.

Mitoksantron dostępny w ramach importu docelowego vs wnioskowane warunki

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił porównywanie kosztów mitoksantronu przyjmowanego na obecnych warunkach refundacji (import docelowy) z kosztami MTX na wnioskowanych warunkach.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy 1 cykl schematu z wykorzystaniem mitoksantronu finansowanego zgodnie z wnioskowanymi warunkami jest tańszy od obecnie sprowadzanego w ramach importu docelowego o:

- [redacted] PLN we wskazaniu przerzutowy rak piersi
- [redacted] PLN we wskazaniu chłoniak nieziarniczny
- [redacted] PLN ostra białaczka nielimfocytowa

Ograniczenia:

- Na niepewność oszacowań wnioskodawcy wpływa fakt, że koszt mitoksantronu w scenariuszu aktualnym wnioskodawca przedstawił na podstawie wyceny JGP, a nie realnego kosztu mitoksantronu. Zgodnie z danymi pozyskanymi od Ministerstwa Zdrowia koszt 1 fiolki wynosił pomiędzy 250-300 PLN netto. W przypadku przyjęcia średniej wartości na poziomie 275 PLN 1 cykl schematu z wykorzystaniem mitoksantronu finansowanego zgodnie z wnioskowanymi warunkami jest droższy od obecnie sprowadzanego w ramach importu docelowego o:
 - [redacted] PLN we wskazaniu przerzutowy rak piersi
 - [redacted] PLN we wskazaniu chłoniak nieziarniczny
 - [redacted] PLN ostra białaczka nielimfocytowa

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanych technologii nad aktualnie finansowanym komparatorem, dlatego też zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Urzędowa cena zbytu leku Mitoxantrone-Ebewe wynosi:

- [redacted] PLN dla wskazania rak piersi z przerzutami
- [redacted] PLN dla wskazania chłoniak nieziarniczy
- [redacted] PLN we wskazaniu ostrobiałaczka nielimfocytowa
- W przypadku leczenia wtórna postępująca lub nawracająco-ustępująca postać stwardnienia rozsianego w zależności od przejętego komparatora urzędowa cena zbytu netto wynosi:
 - Zgodnie z pismem przekazany od Ministerstwa Zdrowia cena hurtowa brutto za 1 ampułkę leku Oncotron, który również zawiera mitoksantron, wynosi 250-300 PLN. Jeśli przyjmując import docelowy jako komparator to urzędowa cena zbytu wnioskowanego leku nie powinna być wyższa niż [redacted] PLN
 - Odnalezione badanie dotyczące stwardnienia rozsianego dotyczy leczenia w 1 linii i dowodzi wyższości nad placebo. Brak jest badań porównujących mitoksantron z inną technologią w tym wskazaniu. Aktualnie najtańszym lekiem stosowanym w SM jest Interferonum beta-1b. Zakładając, że jest on komparatorem, to urzędowa cena zbytu wnioskowanego leku powinna wynosić [redacted] PLN aby koszt stosowania był równy kosztowi stosowania Interferonowi

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowanie skutków finansowych dla budżetu NFZ związanych z refundacją produktu Mitoxantron-Ebewe w ramach katalogu chemioterapii we wnioskowanych wskazaniach w dwuletnim horyzoncie czasowym. W analizie uwzględniono: koszt produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe, obecny koszt sprowadzanego w ramach importu docelowego mitoksantronu podawanego w ramach świadczenia o kodzie 5.08.05.0000037 [80/2014/DGL], koszt hospitalizacji (uwzględniony jedynie dla SM, identyczny dla scenariusza istniejącego i nowego).

Wielkość populacji wnioskodawca oszacował na podstawie liczby zgód wydanych w latach 2013-2014 na refundację w ramach importu docelowego leków zawierających substancję czynną mitoksantron.

Zgodnie z wyliczeniami wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanego leku w całym zakresie wskazań spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 530 tys w 1 roku oraz ok. 741 tys w 2 roku.

Ograniczenia:

Na wiarygodność wpływa kilka czynników, które wymieniono poniżej.

- Wnioskodawca w swoich obliczeniach założył, że dostępny w ramach katalogu chemioterapii MTX przejmie całkowicie populację od MTX dostępnego w ramach importu docelowego. Jednakże wnioskodawca w swoich założeniach nie uwzględnił możliwości przejścia części populacji od komparatorów, które uwzględnił w analizie klinicznej i ekonomicznej. Założenie to może nie odpowiadać rzeczywistości płatnika.
- Zgodnie z założeniami wnioskodawcy w analizie wpływu na budżet roczne zużycie wnioskowanego leku będzie wynosić 1 446- 1 826 opakowań rocznie. Natomiast w oficjalnym Wniosku złożonym do Ministerstwa Zdrowia wnioskodawca przedstawił, że roczna wielkość dostaw, w przypadku objęcia refundacją wynosić będzie 500 opakowań rocznie w 1 i 2 roku refundacji. Jeśli założenia wnioskodawcy z analizy wpływu na budżet odnajdą odzwierciedlenie w rzeczywistości to w takiej sytuacji, ze względu na brak MTX w Polsce koniecznie będzie spowodowanie go w ramach importu docelowego tak jak ma to miejsce w chwili obecnej.
- Wnioskowana kategoria dostępności to lek dostępny w ramach katalogu chemioterapii. Kategoria ta nie stoi w sprzeczności w przypadku wskazań onkologicznych. Jednakże w przypadku wskazania leczenia wtórnej postępującej (SPMS) lub nawracająco-ustępującej (RRMS) postaci stwardnienia rozsianego, pomimo objęcia refundacją w tym wskazaniu nie będzie on dostępny dla pacjentów neurologicznych z tym wskazaniem.

Na niepewność oszacowań wnioskodawcy wpływa fakt, że podobnie jak w analizie ekonomicznej koszt mitoksantronu dostępnego w ramach importu docelowego wnioskodawca obliczył na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ, a nie realnego kosztu. Agencja wyliczyła cenę MTX dostępnego w ramach importu docelowego na podstawie średniej z cen z przetargów oraz od hurtowni ważoną udziałami obliczonymi na podstawie danych IMS. Po zmianie w modelu wnioskodawcy tej wartości, a pozostawiając pozostałe założenia nie zmienione refundacja leku Mitoxantron-Ebewe na wnioskowanych warunkach spowoduje wzrost wydatków płatnika o ok. 644 tys. PLN w 1 roku i o ok. 857 tys. PLN w 2 roku.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zgodnie z otrzymanymi danymi cena za 1 opakowanie sprowadzone w ramach importu docelowego wynosi pomiędzy 250-300 PLN. W takiej sytuacji zasadnym jest aby wnioskodawca np. przy wykorzystaniu instrumentu podziału ryzyka zrównał cenę omawianego produktu leczniczego z ceną leku sprowadzanego w ramach importu docelowego.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na rozpowszechnieniu wśród lekarzy i pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych niż podstawa limitu finansowania. Rozwiązanie to nie jest rozwiązaniem dotyczącym refundacji leków zgodnie z brzmieniem ustawy o refundacji.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do leczenia raka piersi z przerzutami: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej/Polska Unia Onkologii (PTOK/PUO) 2013, European Society for Medical Oncology (ESMO) 2014, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2015. Nie odnosiły się do stosowania MTX w tym wskazaniu.

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do leczenia chłoniaka nieziarniczego wskazują na:

- PTOK/PUO 2013 – możliwe zastosowanie w indukcji remisji oraz leczeniu nawrotu lub progresji
- ESMO 2014:
 - nie zaleca stosowania w chłoniaku grudkowym ze względu na toksyczność hematologiczną,
 - możliwe jest zastosowanie MTX w pierwszej linii leczenia chłoniaka z komórek płaszczą w ramach schematu MCP. Jednakże nie zaleca się stosowania u osób starszych w ramach schematu R-FM ze względu na ryzyko niepowodzenia i długotrwałe zahamowanie czynności szpiku kostnego
- ESMO 2012, 2013 – rekomendacje nie odnoszą się do stosowania MTX
- NCCN 2015 – wskazuje na możliwość zastosowania MTX

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do leczenia ostrej białaczki nieлимfocytowej wskazują na:

- PTOK/PUO 2013 – wskazuje, na brak danych wskazujących, aby podawanie innych antracyklin lub mitoksantronu w równoważnych dawkach było skuteczniejsze od stosowania daunorubicyny lub idarubicyny
- ESMO 2013 – nie odniesiono się do MTX
- NCCN 2015 – zgodnie z rekomendacją mitoksantron jest elementem schematów leczenia: leczenie indukcyjne (wysokie ryzyko), leczenie indukcyjne (niskie i średnie ryzyko), u pacjentów powyżej 60 r. życia.

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do leczenia stwardnienia rozsianego wskazują na:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne 2012 – wskazuje na możliwe zastosowanie w 3 linii;
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie/Kompetenznetzes Multiple Sklerose 2014 - wytyczne zalecają mitoksantron w 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;
- Association of British Neurologists 2015 – nie zalecają stosowania zwracając uwagę na znaczące działania niepożądane;
- European Multiple Sclerosis Platform 2010 – MTX jest wskazany jako druga linia leczenia w stanie pogorszenia RRMS lub SPMS;
- American Academy of Neurology 2003 – dopuszcza możliwość zastosowania MTX jednakże pod kontrolą doświadczonego lekarza, monitorując czynność wątroby, nerek i serca.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do wnioskowanych technologii. Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy jest finansowany w 6 (Belgia, Bułgaria, Hiszpania, Niemcy, Szwajcaria, Włochy) z 7 krajów (dodatkowo Francja) UE i EFTA, w

których jest sprzedawany (na 31, dla których informacje przekazano) i w większości przypadków wydawany jest bezpłatnie (jedynie w Hiszpanii poziom refundacji wynosi 90%). W żadnym kraju nie jest stosowany instrument podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.06.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1636.2015.MR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Mitoxantron-Ebewe, Mitoxantrum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiolka po 10 ml, kod EAN 5909991018269, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości
2. Raport nr AOTMiT-OT-4352-1/2015. 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 nieлимfocytowa u dorosłych, wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego. Analiza weryfikacyjna.
3. K. Warzocha, E. Lech-Marańda. Diagnostyka i leczenie chłoniaków nieziarnicznych. *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* 7/2011, s. 567-576