



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu leku
Pixuvri (piksantron)
w ramach programu lekowego:
„Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych
(ICD-10 C 83, C 85)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.25.2016

Data ukończenia: 12.08.2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (CTI Life Sciences Limited)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem CTI Life Sciences Limited 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 z późn. zm.) 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: CTI Life Sciences Limited.

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 z późn. zm. 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 z późn. zm.).

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 (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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 z późn. zm.) 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)

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AHS	Alberta Health Services
AKL	analiza kliniczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
bd	brak danych
BSC	najlepsze leczenie objawowe, najlepsza terapia wspomagająca (ang. Best Supportive Care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CRTH	chemioradioterapia
CHEM	chemioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DLBCL	ang. diffuse large B-cell lymphoma, chłoniaki rozlane z dużych komórek B
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. Euro – Quality of Life Questionnaire)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	ang. non-Hodking lymphoma, chłoniaki nieziarnicze
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PIX	piksantron
PO	poziom odpłatności
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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., poz. 388)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
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 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
WMD	średnia ważona różnic (Weighted Mean Difference)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZN	Zdarzenia niepożądane

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.2. Opis proponowanego programu lekowego	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	14
3.5. Refundowane technologie medyczne	15
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	17
4. Ocena analizy klinicznej	18
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	18
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	18
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	19
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	19
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	21
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	22
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	23
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	23
4.2.1.3. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	27
4.3. Komentarz Agencji	28

5. Ocena analizy ekonomicznej	29
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	29
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	29
5.1.2. Dane wejściowe do modelu.....	29
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	29
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej.....	30
5.2.2. Wyniki analizy progowej.....	31
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	31
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	31
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy.....	32
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.....	33
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej.....	34
5.3.4. Obliczenia własne Agencji.....	35
5.4. Komentarz Agencji.....	35
6. Ocena analizy wpływu na budżet	36
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	36
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy.....	36
6.1.2. Dane wejściowe do modelu.....	36
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	37
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	37
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy.....	38
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	39
6.3.3. Obliczenia własne Agencji.....	39
6.4. Komentarz Agencji.....	40
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	41
8. Uwagi do zapisów programu lekowego	42
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	44
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	45
11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	47
11.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	47
11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów.....	47
12. Kluczowe informacje i wnioski	47
13. Źródła	52
14. Załączniki	52

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami:
10.06.2016 r. PLA.4600.230.2016.3.ISU

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Pixuvri (piksantron) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 29 mg; 1 fiol. kod EAN: 5909991206475

- Wnioskowane wskazanie:

Program lekowy „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C 85)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Lek wydawany bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na system ochrony zdrowia
- analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny

CTI Life Sciences Limited
Highlands House; Basingstoke Road
Spencers Wood, Reading
Berkshire, RG7 1NT; UNITED KINGDOM

Wnioskodawca

CTI Life Sciences Limited
ul. Jana Kazimierza 10
01-248 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 10.06.2016 r., znak PLA.4600.230.2016.3.ISU (data wpływu do AOTMiT 10.06.2016 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Pixuvri (piksantron) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 29 mg; 1 fiol. kod EAN: 5909991206475

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 15.07.2016 r., znak OT.4351.25.2016.GN.7. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień pismem z dnia 19.07.2016 r., znak PLR.4600.551.2016.3.BR.

Uzupełnienia wymagań minimalnych zostały przekazane Agencji w dniu 11.08.2016 r. pismem Ministra Zdrowia znak PLR.4600.551.2016.4.BR z dnia 10.08.2016 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Następujące analizy zostały zweryfikowane przez analityków Agencji:

- Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna „Pixuvri® (piksantron) w leczeniu dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B”, [redacted] Wersja 1.0, Warszawa, 25 lutego 2016 r.
- Analiza ekonomiczna „Pixuvri® (piksantron) w leczeniu dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B”, [redacted] Wersja 1.0, Warszawa, 25 lutego 2016 r.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Pixuvri® (piksantron) w leczeniu dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B”, [redacted] Wersja 1.0, Warszawa, 25 lutego 2016 r.
- Analiza racjonalizacyjna „Oszacowanie skutków zniesienia ograniczeń w refundacji leków złożonych stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego do wskazań zarejestrowanych [redacted] Warszawa, luty 2016 r.

W ocenie analityków Agencji analizy załączone do wniosku (z uwzględnieniem przekazanych uzupełnień przez wnioskodawcę) nie spełniały wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się poniżej:

1) „Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności (§ 2. Rozporządzenia) – w szczególności w swoich analizach wnioskodawca korzysta z danych niepublikowanych do wyznaczenia parametrycznych funkcji przeżycia oraz dawkowania, przy czym dane te nie zostały załączone do wniosku” – wnioskodawca przekazał uzupełnienie w postaci dodatkowego opracowania, stworzonego na potrzeby prac weryfikacyjnych AOTMiT, jednak nie przedstawił danych, które umożliwiłyby weryfikację przedstawionych wyników.

2) Analiza racjonalizacyjna nie spełnia kryteriów wskazanych w której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte (§ 7. ust. 1 Rozporządzenia) – w szczególności przedstawione rozwiązania nie spełniają obowiązujących zapisów art. 40 ustawy o refundacji („w przypadku braku innych możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym procedur medycznych finansowanych ze środków publicznych”), ponieważ istnieją możliwe do zastosowania procedury medyczne finansowane ze środków publicznych (stosowanie dwóch leków w postaci preparatów prostych).

3) Analiza racjonalizacyjna nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1, jak również przeprowadzenie kalkulacji tych oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami (§ 7. ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia) – w szczególności załączony plik nie umożliwia

modyfikacji danych pierwotnych na które powołuje się wnioskodawca (tj. cen, poziomów odpłatności, kwot refundacji) oraz nie jest możliwe powtórzenie obliczeń szacujących projektowane liczby tabletek oraz projektowane liczby tabletek po iteracji, co potwierdza wnioskodawca w przekazanych uzupełnieniach, tj. „ (...) przekazany model nie umożliwia powtórzenia obliczeń szacujących projektowane liczby tabletek oraz projektowane liczby tabletek po iteracji. Odtworzenie działania całego algorytmu (...) ze względu na jego złożoność w ograniczonym stopniu jest możliwe w arkuszu MS Excel”.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN	Pixuvri, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 29 mg; 1 fiol., kod EAN: 5909991206475
Kod ATC	L 01 DB 11
Substancja czynna	piksantron
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Pixuvri wynosi 50 mg/m ² piksantronu w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu przez maksymalnie 6 cykli.
Droga podania	dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	W przeciwieństwie do zarejestrowanych antracyklin (doksorubicyna i inne) oraz antracenedionów (mitoksantron), piksantron jest jedynie słabym inhibitorem topoisomazy II. Ponadto w przeciwieństwie do antracyklin i antracenedionów piksantron bezpośrednio alkiluje DNA tworząc trwałe związki addycyjne z DNA i prowadząc do przzerwania podwójnej nici. Ponadto z powodu wbudowania heteroatomu azotu do pierścienia i braku grup ketonowych piksantron ma mniejszy potencjał wytwarzania reaktywnych form tlenu wiążących żelazo i tworzenia metabolitów alkoholu, które uważa się za odpowiedzialne za działanie kardi toksyczne antracyklin (...).

Źródło: ChPL Pixuvri

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Pixuvri jest „wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B (ang. Non-Hodgkin Lymphoma, NHL) u osób dorosłych. Nie udowodniono korzyści z leczenia piksantronem stosowanym w piątej lub dalszej linii chemioterapii u pacjentów z opornością na ostatnio stosowane leczenie”.

Produkt leczniczy Pixuvri został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Pixuvri podmiot odpowiedzialny w terminie do 30 listopada 2016 r. wykona następujące czynności:

- „Przeprowadzenie badania fazy 3, z randomizacją, z grupą kontrolną (PIX306) w celu porównania wpływów piksantronu z rytuksymabem i gemcytabiny z rytuksymabem pacjentów z agresywnym chłoniakiem NHL z komórek B, którzy nie odpowiedzieli na chemioterapię pierwszego rzutu wg schematu CHOP-R, nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) (drugi rzut leczenia) lub nie odpowiedzieli na ASCT (trzeci lub czwarty rzut leczenia). Należy przedstawić raport z badania klinicznego.”

Źródło: ChPL Pixuvri

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Lek Pixuvri nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 2. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.1. Wnioskowane wskazanie

Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C 83, C 85).

3.1.2.2. Opis proponowanego programu lekowego

Poniżej przedstawiono wybrane elementy uzgodnionego programu lekowego „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C 85)”.

Tabela 3. Wybrane elementy wnioskowanego programu lekowego

Element	Opis
1. Kryteria kwalifikacji	a) potwierdzony histologicznie agresywny chłoniak nieziarniczny z limfocytów B (ICD-10 C 83, C 85); b) wiek \geq 18 rok życia; c) stan sprawności według WHO 0-2; d) udokumentowane niepowodzenie co najmniej dwóch linii chemioterapii; Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.
2. Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie piksantronem kontynuuje się do maksymalnie 6 cykli (...).
3. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo	a) udokumentowane zastosowanie co najmniej czterech linii leczenia z opornością na ostatnio zastosowane leczenie; b) nadwrażliwość na piksantron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; c) bezwzględna liczba neutrofilów $<1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi $<75 \times 10^9/l$; o ile nie wynika to z nacieczenia szpiku w przebiegu chłoniaka; d) ciąża lub karmienie piersią.
4. Kryteria zakończenia udziału w programie	a) progresja choroby; b) wystąpienie objawów nadwrażliwości na piksantron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; c) stan sprawności według WHO 3-4; d) utrzymująca się powyżej 28 dni, toksyczność spowodowana lekiem, 3. lub 4. stopnia (inna niż kardiotoxyczność, nudności i wymioty) nie ustępująca pomimo odroczenia leczenia o 28 dni; e) kardiotoxyczność 3 lub 4 stopnia wg NYHA lub utrzymujący się spadek LVEF \geq 15% w stosunku do stanu wyjściowego nie ustępujące pomimo odroczenia leczenia o 28 dni; f) ciąża.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Kryteria kwalifikacji do programu są zgodne z wskazaniami do stosowania leku Pixuvri zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (leczenie osób dorosłych z wielokrotnie nawracającym lub opornym na leczenie, agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym z komórek B). Wskazanie z wniosku refundacyjnego jest szersze, bardziej ogólne i zawiera nazwę projektu programu lekowego „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C 85)”.

Na podstawie art. 15 Ustawy o refundacji należy stwierdzić, że leku Pixuvri nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych, ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu. W opinii analityków Agencji wnioskowanie o utworzenie nowej grupy limitowej jest zasadne.

Źródło: MZ 29062016

3.2. Problem zdrowotny

Problem zdrowotny opracowano na podstawie pozycji „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok – Chłoniaki rozlane z dużych komórek B”.

Definicja i etiopatogeneza

ICD-10: C83, Chłoniaki nieziarnicze rozlane; C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego.

Chłoniaki nieziarnicze (NHL, ang. non-Hodking 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 m.in. takich jak skóra bądź żołądek. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma) to grupa nowotworów układu chłonnego wywodząca się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, pochodzących z ośrodków rozmnażania.

Epidemiologia

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok. 35%), w tym chłoniaków agresywnych (ok. 80%). W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok i wzrasta ona z wiekiem – od 2/100 000 w wieku 20–24 lat, 45/100 000 w wieku 60–64 lat do 112/100 000 w wieku 80–84 lat. Ponad 50% chorych na DLBCL ma więcej niż 65 lat. Wiek ten uznaje się za podeszły dla tej grupy nowotworów, gdyż po jego osiągnięciu chorzy zwykle nie mogą być kandydatami do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, autologous hematopoietic stem cell transplantation).

Etiologia

Etiologia większości DLBCL pozostaje niewyjaśniona. Istnieje wiele czynników o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem, w tym środowiskowe, infekcyjne, immunologiczne i jatrogenne. Większą zachorowalność na DLBCL obserwuje się u pracowników przemysłu chemicznego (gumowego oraz petrochemicznego), rolników (kontakt z herbicydami i pestycydami), a także wśród osób narażonych na kontakt z benzenem, azbestem oraz promieniowaniem jonizującym. Związek epidemiologiczny między zakażeniami wirusowymi a występowaniem określonych podtypów chłoniaków nie-Hodgkina (NHL, non-Hodgkin lymphoma) jest znany od dawna. W przeciwieństwie do ludzkiego wirusa białaczki z komórek T (HTLV-1, human T-lymphotropic virus 1) i wirusa Epstein-Barr (EBV, Epstein-Barr virus), dla pozostałych wirusów mających epidemiologiczny związek z zachorowaniem na NHL nie wykryto jak dotąd bezpośrednich mechanizmów transformujących. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B stanowią na przykład częste powikłanie zakażenia HIV, głównie w okresie schyłkowym choroby. Do grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na DLBCL należą także osoby, które z powodu innej choroby nowotworowej otrzymały wcześniej chemioterapię, zwłaszcza w skojarzeniu z radioterapią. Szczególną grupę stanowią pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) i chłoniakiem Hodgkina (HL), u których dodatkowym czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu wtórnych nowotworów są zaburzenia immunologiczne towarzyszące chorobie podstawowej.

Rozpoznanie

Rozpoznanie DLBCL opiera się na badaniu histopatologicznym, do którego należy pobrać cały węzeł chłonny lub fragment zajętego narządu. Ocenę histopatologiczną należy rozszerzyć o badania immunofenotypowe z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych, nakładanych na skrawki materiału histopatologicznego metodą immunohistochemiczną i/lub do zawiesiny komórek uzyskanych z materiału bioptycznego w cytometrii przepływowej. Rozpoznanie histopatologiczne DLBCL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali Ann Arbor i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI, International Prognostic Index). Informacje te są bardzo ważne dla wyboru optymalnych metod leczenia, a ich powtórna ocena po zakończeniu leczenia pozwala także określić jego skuteczność.

Tabela 4. Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków wg skali Ann Arbor

Stopień	Charakterystyka
I/IE	Zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub narządu limfatycznego (I) lub jednego narządu pozalimfatycznego (IE)
II/IIIE	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po jednej stronie przepony (II), ewentualnie z dodatkowym zajęciem jednego narządu pozalimfatycznego po tej samej stronie przepony (IIIE)
III/IIIIE	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po obu stronach przepony (III), któremu może towarzyszyć zajęcie jednego narządu pozalimfatycznego (IIIIE)
IV	Rozsiane zajęcie narządów pozalimfatycznych, z lub bez zajęcia węzłów chłonnych i narządów limfatycznych
Brak lub obecność objawów ogólnych choroby (tj. gorączki $>38^{\circ}\text{C}$ trwającej bez uchwytnej przyczyny dłużej niż 2 tygodnie i/lub potów nocnych i/lub chudnięcia, tj. utraty $\geq 10\%$ wagi ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy oznacza się odpowiednio literą A lub B	

Tabela 5. Międzynarodowy Indeks Prognostyczny* (IPI – International Prognostic Index)

Czynnik rokowniczy	Czynniki ryzyka
Wiek chorego	> 60 lat
Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG	≥ 2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg skali Ann Arbor	III/IV
Liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka	> 1
Aktywność LDH [^] w surowicy	$>$ normy
Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników
Małego	≤ 1
Pośrednio małego	2
Pośrednio dużego	3
Dużego	≥ 4

* IPI dla chorych z chłoniakami wie kokomórkowymi rozlanymi (DLCL)

[^] dehydrogenaza mleczanowa

Leczenie

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B należą do chłoniaków agresywnych w przebiegu, przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. Leczeniem z wyboru DLBCL o ograniczonym stopniu zaawansowania jest 2–4 cykli R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) co 21 dni oraz uzupełniającej radioterapii na pola pierwotnej lokalizacji chłoniaka. W przypadku choroby o większym stopniu zaawansowania postępowaniem z wyboru jest 6–8 cykli R-CHOP co 21 dni. Uzupełniająca radioterapia jest postępowaniem opcjonalnym. Konsolidację leczenia indukującego remisję za pomocą wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą auto-HSCT należy rozważyć u chorych < 65 . rż, u których uzyskano CR, ale którzy wyjściowo według IPI mieli chorobę wysokiego ryzyka. U chorych, którzy nie uzyskali CR po pierwszej linii, należy rozważyć alternatywną chemioterapię. Po zastosowaniu 2–4 cykli leczenia, należy kwalifikować chorego do auto-HSCT. Podobną strategię leczenia zaleca się w przypadku nawrotu choroby. Pacjenci, u których nie można przeprowadzić intensywnej chemioterapii i auto-HSCT ze względu na wiek, stan ogólny lub choroby towarzyszące, powinni być poddani chemioterapii alternatywnej w stosunku do stosowanej w pierwszej linii. Przeprowadzenie allo-HSCT rozważa się jedynie u młodszych chorych (< 55 . rż.) w kolejnym nawrocie choroby oraz po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia ratunkowego za pomocą auto-HSCT.

Rokowanie

Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Odsetek CR u chorych w stopniu zaawansowania I–II według Ann Arbor wynosi prawie 100%, a przeżyć 5-letnich ponad 85%. W stopniu zaawansowania III–IV według Ann Arbor odsetek CR wynosi około 75%, a przeżyć 5-letnich 50–60%. Większość nawrotów pojawia się w pierwszych 3 latach trwania choroby, tylko 10% występuje później niż 5 lat od zakończenia leczenia. Intensywna terapia ratunkowa wspomaganą auto-HSCT jest możliwa do przeprowadzenia u nie więcej niż 50% chorych z nawrotem i tylko u niewielkiego odsetka (ok. 10%) prowadzi do wyleczenia. U chorych, u których intensywne leczenie ratunkowe i auto-HSCT nie mogą być zastosowane ze względu na wiek, zły stan ogólny lub choroby towarzyszące, rokowanie jest zdecydowanie złe, z medianą czasu przeżycia nieprzekraczającą kilku miesięcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych oraz organizacji pacjentów odnośnie oszacowania wielkości populacji docelowej:

„(...) Dwa główne wskazania tj. rozlany chłoniak z dużych komórek B i chłoniak z komórek płaszczą występują stosunkowo często, ale od ich łącznej liczby trzeba odjąć tych, którzy zostaną wyleczeni wcześniejszym leczeniem, tych, którzy umrą w trakcie wcześniejszego leczenia, a także tych, którzy mimo zastosowania dwóch lub trzech linii leczenia będą w zbyt złym stanie ogólnym, aby kwalifikować się do piksantronu. Ekstrapolując (...) uważam, że może to być pomiędzy 200 a 300 osób w skali całego kraju. Jeśli technologia potwierdzi związane z nią oczekiwania w codziennej praktyce klinicznej to ta liczba może po 2-3 latach osiągnąć około 500 osób w skali kraju, pod warunkiem, że nie zostanie wprowadzona inna, bardziej skuteczna technologia.”

„400- 500 chorych rocznie – wartość jest oszacowaniem własnym”

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Poniżej przedstawiono interwencje rekomendowane do stosowania w rozważanym wskazaniu na podstawie wybranych wytycznych klinicznych (data wyszukiwania: 04.07.2016 r.).

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej



Organizacja, rok Kraj / region	Rekomendowane interwencje
NCCN 2016	<p>U pacjentów z co najmniej drugim nawrotem choroby zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ udział w badaniu klinicznym lub indywidualnie dobrany schemat leczenia (u chorych z progresją po trzech skutecznych schematach leczenia, prawdopodobieństwo odniesienia dalszych korzyści z obecnie stosowanych schematów chemioterapii jest małe; za wyjątkiem pacjentów, z długim okresem przeżycia bez progresji); ▪ alternatywną terapię wybraną spośród opcji: <ul style="list-style-type: none"> – pacjenci, u których intencją jest chemioterapia wysokodawkowa: DHAP, ESHAP, GDP, GemOx, ICE, MINE. – pacjenci, którzy nie są kandydatami do chemioterapii wysokodawkowej: rytuksymab, bendamustyna, BV (CD30+), CEPP (doustnie lub dożylnie), CEOP, DA-EPOCH, GDP, GemOx, lenalidomid. <p>Zasadne jest dodanie rytuksymabu do w/w schematów, pod warunkiem, że nawrót nastąpił po okresie remisji trwającym powyżej 6 miesięcy. Rytuksymab nie powinien być zastosowany u chorych z pierwotną opornością.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ paliatywną radioterapię; BSC.
AHS 2016	<p>Trzecia linia chemioterapii w nawrotowym DLBCL rzadko jest związana z uzyskaniem korzyści z leczenia. Jeśli jest stosowana, to zwykle u pacjentów z odpowiedzią na drugą linię leczenia, u których wystąpiła kontrola choroby trwająca kilka miesięcy po zakończeniu leczenia drugiej linii.</p> <p>U niektórych pacjentów paliatywnych, u których występuje drugi lub kolejny nawrót mogą wystąpić korzyści również z leczenia objawowego z zastosowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> – prednizonu w monoterapii; – niskich dawek doustnej chemioterapii (chlorambucyl 0,1 mg/kg/dobę) lub etopozydu 50 mg/dobę lub kombinacji doustnych terapii tj. PEPC. <p>Również radioterapia (IFRT) zajętych obszarów może przynieść korzyści pacjentom paliatywnym.</p>
ESMO 2015	<p>U chorych z więcej niż dwoma nawrotami/progresją choroby, spełniających kryteria kwalifikacji do przeszczepienia, można wykonać przeszczepienie allogeniczne lub włączyć chorych do udziału w badaniu klinicznym innowacyjnych leków. Pacjenci niespełniający kryteriów kwalifikacji do przeszczepienia mogą być leczeni przez udział w badaniach klinicznych innowacyjnych leków lub otrzymać leczenie paliatywne.</p> <p>P ksantron wykazał pewną skuteczność u uprzednio intensywnie leczonych pacjentów. Pacjenci ci powinni jednak zostać włączeni do badań klinicznych testujących aktywność innych innowacyjnych leków.</p>
PTOK 2013	<p>Przeprowadzenie allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych rozważa się jedynie u młodszych chorych (< 55. r.ż.) w kolejnym nawrocie choroby i po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia ratunkowego za pomocą ASCT.</p>

Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów w 3. i dalszych liniach nie są jednoznaczne. Większość zaleca udział w badaniach klinicznych bądź leczenie paliatywne. W 3. linii leczenia u wybranych pacjentów z nawrotem po długim okresie kontroli choroby można zastosować chemioterapię skojarzoną.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych, które zostały dopuszczone przez Prezesa Agencji do wykorzystania w analizie weryfikacyjnej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Wskazywane technologie
	<p>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</p> <p>Na tym etapie nie ma określonego standardu postępowania. Próbuje się stosować protokoły oparte na gemcytabinie, bendamustynie. Niektóre ośrodki stosują tzw. terapię metronomiczną (doustne cytostatyki w małych dawkach), ale dotyczy to chorych, którzy ze względu na stan ogólny i schorzenia towarzyszące i tak nie byłoby kwalifikowani do programu. Leczenie objawowe jako wyłączone postępowanie dotyczy chorych, którzy i tak nie mogliby być kwalifikowani do programu, gdyż są w zbyt ciężkim stanie.</p> <p>Technologie medyczne, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię</p> <p>W/w technologie, przy czym zastąpienie będzie tylko częściowe i różna sytuacja będzie dotyczyć zastosowania piksantronu w trzeciej, a inna w czwartej linii leczenia. Początkowo, piksantron będzie stosowany raczej w czwartej linii leczenia, a tylko u niektórych chorych w trzeciej. W odniesieniu do chorych kwalifikujących się do przeszczepienia komórek krwiotwórczych piksantron może też być stosowany jako leczenie pomostowe (bridge) do tego zabiegu.</p> <p>Najtańsze technologie medyczne stosowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</p> <p>Nie wiem, jaka będzie cena piksantronu, ale zapewne zarówno gemcytabina, jak i bendamustyna będą tańsze, z tym, że trzeba tu jeszcze brać pod uwagę, że stosowane są one w skojarzeniach z innymi lekami, które także kosztują.</p> <p>Technologie medyczne uważane za najskuteczniejsze we wnioskowanym wskazaniu</p> <p>(brak odpowiedzi)</p> <p>Technologie medyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce</p> <p>W/w technologie tj. gemcytabina, bendamustyna, terapia metronomiczna, piksantron.</p>
	<p>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</p> <p>(...) Leczenie w każdym przypadku rozpoznania chłoniaka oparte jest o leczenie systemowe (chemioterapia) – monoterapia: etopozyd, gemcytabina, mitoksantron, liposomalna doksorubicyna i inne. W wielolekowej chemioterapii najczęściej stosowane są antracykliny (doksocyklina, idarubicyna), sterydy (dexamethazon i inne), cytarabina, bendamustyna, winorebina, cisplatyna, kaboplatyna, ifosfamid, cyklofosfamid i inne (np. schematy CHOP, ICE, GBV, DHAP, EPOCH, IVAC). Celem poprawy skuteczności wprowadzono do leczenia immunoterapię – rytuksymab. Obecnie wprowadzany do leczenia jest brentuximab (Adcetris) lub schemat ACVBP (doksorubicyna, cyklofosfamid, vindezyna, bleomycyna, prednizon) lub DaEPOCH lub protokół leczenia GMALL.</p> <p>Często stosowane jest leczenie uzupełniające napromienianiem lub wysokodawkowana chemioterapia połączona z przeszczepem autologicznym czy allogenicznym u pacjentów wysokiego ryzyka, opornych i nawrotowych.</p> <p>Technologie medyczne, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię</p> <p>Wnioskowana technologia może zastąpić częściowo schematy leczenia powyżej 3 linii, ale według danych literaturowych nie zastąpi schematów przy nawrotach powyżej 5, 6 linii leczenia (tu raczej nie będzie miała istotnego znaczenia). Działanie preparatu PIXUVRI u pacjentów, u których stanowi ono leczenie piątego rzutu lub silniejszą chemioterapię w przypadku, gdy poprzednia nie przyniosła efektów, nie zostało jak dotąd zbadane. Obecnie jest to jedyny lek zarejestrowany w II wznowie, więc nie ma alternatywnego leczenia (np. Gemcytabina z Rituximabem jest zakazana, bo nie ujęta w programie lekowym, zresztą byłaby droższa).</p> <p>Najtańsze technologie medyczne stosowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</p> <p>(...) W różnego typu chłoniakach stosowane są różne technologie i trudno mówić tu o najtańszych. Nawet w przypadku nie podejmowania leczenia systemowego środki stosowane w leczeniu paliatywno-objawowym trudno nazwać najtańszymi. Najtańszą metodą jest obserwacja, która w tych przypadkach wskazanych we wniosku rzadko jest stosowana.</p> <p>Technologie medyczne uważane za najskuteczniejsze we wnioskowanym wskazaniu</p> <p>Wyjaśnienie w punkcie 4* oraz w zawartych materiałach- artykułach (publikacje w załącznikach)</p> <p>Technologie medyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce</p> <p>Wyjaśnienie w punkcie 4* i w zawartych publikacjach.</p>

* przyp. analityków Agencji – odniesienie do punktu „Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu leków refundowanych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 68) wnioskowana technologia medyczna (piksantron) nie jest obecnie refundowana ze środków publicznych. W analizowanym wskazaniu tj. chłoniak nieziarniczy (C83, C85) finansowane leki są dostępne w ramach katalogu chemioterapii. Finansowane substancje przedstawiono w tabeli poniżej. Pominęto leczenie wspomagające (tj. mesna, itp.) oraz pleryksafor (mobilizacja krwiotwórczych komórek macierzystych).

Tabela 8. Substancje refundowane w ramach katalogu chemioterapii

Etykiety wierszy	C83	.0	.1	.2	.3	.4	.5	.6	.7	.8	.9	C85	.0	.1	.7	.9
Asparaginasum	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bendamustinum Hydrochloridum [^]		X	X	X						X	X				X	X
Bleomycin Sulphate	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Busulfanum									X					X		
Carboplatinum	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Chlorambucilum	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cisplatinum	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cladribinum	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cyklophosphamidum	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cytarabinum	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cytarabinum Depocyte	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dacarbazinum	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Doxorubicinum	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Doxorubicinum Liposomanum	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Epirubicinum	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Etoposidum	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fludarabinum	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Gemcytabinum*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hydroxycarbamidum		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Idarubicin												X	X	X	X	X
Ifosfamidum	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Interferonum Alfa-2a												X	X	X	X	X
Melphalanum	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Mercaptopurinum	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Methotrexatum	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Mitoxantronum	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Nelarabinum [^]		X					X									
Pegaspargasum	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Rituximabum												X	X	X	X	X
Thiotepum	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tioguaninum	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vinblastinum	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vincristinum	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

* w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe

[^] w większości chłoniaki indolentne, za wyjątkiem C85.7 – chłoniaków z komórek płaszczka i wystąpienia wznovy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii

^{^^} w leczeniu pacjentów z chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

W analizie klinicznej wnioskodawca za najbardziej zasadne uznał porównanie skuteczności i bezpieczeństwa z potencjalnymi komparatorami, którymi dla produktu leczniczego Pixuvri w populacji docelowej są:

- chemioterapia +/- rytuksymab;
- paliatywna radioterapia;
- leki stosowane w ramach BSC (np. prednizon, etopozyd oraz niskie dawki chlorambucylu);
- przeszczep allogeniczny (allo-SCT).

Wnioskodawca uwzględniając wyniki ankiety przeprowadzonej wśród wybranych ekspertów klinicznych, uznał, że radioterapia paliatywna, allo-SCT oraz postępowanie w ramach BSC nie stanowią alternatywy dla produktu leczniczego Pixuvri w populacji docelowej.

Zgodnie z analizą wnioskodawcy następujące substancje czynne są finansowane we wskazaniu obejmującym populację docelową i stanowią technologie alternatywne dla leczenia piksantronem: bendamustyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, deksametazon, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, karboplatyna, melfalan, mesna, metyprednizolon, mitoksantron, prednizon, winkrystyna (podawane w monoterapii lub w schemacie).

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
chemioterapia +/- rytuksymab	„Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane przedstawione w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w populacji docelowej (...), zdecydowano, iż jako komparator dla piksantronu należy uznać leki chemioterapeutyczne (podawane w monoterapii lub w schematach wielolekowych) obecnie finansowane w Polsce w analizowanym wskazaniu.”	Wybór zasadny.

Uwagi analityków Agencji

Wybór komparatora jest zgodny wytycznymi klinicznymi dla leczenia pacjentów z nawracającymi lub opornymi na leczenie chłoniakami nieziarniczymi. Aktualnie leki stosowane w analizowanym wskazaniu są dostępne dla pacjentów bezpłatnie, w ramach katalogu chemioterapii. Zgodnie z polskimi wytycznymi PTOK po kolejnym nawrocie choroby rozważa się przeprowadzenie allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (jedynie u pacjentów < 55. r.ż.), jednak zgodnie z ankietą przeprowadzoną przez wnioskodawcę wśród ekspertów alloSCT nie stanowi alternatywy dla PIX. W opinii analityków Agencji wybór jako komparatora chemioterapii +/- rytuksymabu jest zasadny.

Należy jednak zauważyć, iż finansowanie rytuksymabu ze środków publicznych jest ograniczone do rozpoznai C85 z podkodami, podczas gdy większość pacjentów w populacji docelowej będzie miało rozpoznanie C83.3 (chłoniak rozlany z dużych komórek B). Również finansowanie bendamustyny ze środków publicznych podlega ograniczeniom do rozpoznania C85.7 (chłoniak z komórek płaszczą).

Spośród substancji refundowanych w ramach katalogu chemioterapii eksperci często wskazują na gemcytabinę, która jest refundowana w zbliżonym do wnioskowanego wskazaniu („w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe”). Gemcytabina była również najczęściej stosowanym leczeniem powyżej 2 linii w odnalezionym przez analityków Agencji badaniu Eyre 2016 (badanie przeprowadzone w Wielkiej Brytanii, co może wpływać na możliwość generalizowania obserwacji, choć podobne wnioski wynikają z badania ankietowego wnioskodawcy).

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

W AKL wnioskodawcy przedstawiono przegląd systematyczny, którego celem było odnalezienie badań pierwotnych najwyższej jakości (randomizowanych), w których bezpośrednio porównywano skuteczność i bezpieczeństwo piksantronu względem chemioterapii stosowanej w mono lub politerapii (+/- rytuksymab), a także (w przypadku braku badań bezpośrednich) badań umożliwiających porównanie pośrednie. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B (3. lub 4. linia leczenia).	Chorzy w 3. lub 4. linii stanowiący < 90% populacji [^]	Zgodne z wnioskiem.
Interwencja	P ksantron w dawce 50 mg/m ² (substancji czynnej) lub 85 mg/m ² (roztworu dimaleinianu piksantronu), w dniach 1., 8. i 15. każdego 28-dniowego cyklu (podawany zgodnie z zaleceniem przedstawionymi w ChPL Pixuvri)	Niezgodna z kryteriami włączenia.	Zgodne z wnioskiem.
Komparator*	Chemioterapia – następujące substancje czynne podawane w mono lub politerapii (dawkowanie wg ChPL) +/- rytuksymab: bendamustyna, cisplatylna, cyklofosfamid, cytarabina, deksametazon, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, karboplatyna, melfalan, mesna, metylprednizolon, mitoksantron, prednizon, winkrystyna.	Niezgodny z kryteriami włączenia.	Brak uwag.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Czas przeżycia całkowitego (OS); • Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS); • Odpowiedź na leczenie; • Profil bezpieczeństwa 	Niezgodne z założonymi.	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa) • Badania jednoramienne (ocena skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa analizowanej interwencji)** • Abstrakty konferencyjne stanowiące uzupełnienie wyników badań włączonych do analizy (opublikowane później niż data publikacji głównej) • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. 	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.	Brak uwag.
Inne kryteria	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.	Brak uwag.

* brak dla badań jednoramiennych

** wyłącznie dla ocenianej interwencji

[^] tylko ocena skuteczności

W celu odnalezienia publikacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa, w AKL wnioskodawcy nie definiowano kryteriów wykluczenia dla populacji, kryteriów włączenia/wykluczenia komparatora. Wyłączano publikacje oceniające skuteczność oraz farmakokinetykę, farmakodynamikę itp. Kryteria dotyczące metodyki obejmowały publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim oraz badania o tematyce dotyczącej dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

Uwagi analityków Agencji

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczące wyboru komparatora obejmują mono oraz politerapię poszczególnymi chemioterapeutykami. Brak jest jednak informacji jaki odsetek pacjentów w grupie kontrolnej miałby korzystać z leczenia (w monoterapii lub w schematach) substancjami wymienionymi przez wnioskodawcę. W szczególności brak jest precyzyjnie określonych kryteriów selekcji do przeglądu chemioterapii wielolekowej (np. czy uwzględniany będzie popularny w tej grupie pacjentów schemat RGeMOx, w skład którego wchodzi refundowana gemcytabina, nierefundowana oksaliplatyna oraz opcjonalnie częściowo refundowany rytuksymab). Również kryteria selekcji monoterapii nie są precyzyjne, brak jest m.in. określenia czy w grupie kontrolnej może być stosowana więcej niż jedna substancja (tj. czy grupa musi być jednorodna w zakresie stosowanego leczenia), a także w przypadku założenia, iż grupa może być niejednorodna jaki jest limit różnych substancji, które mogą być stosowane (stopień niejednorodności grupy w zakresie leczenia) oraz czy mogą być stosowane substancje spoza listy przedstawionej przez wnioskodawcę.

Wnioskodawca wskazał również w zakresie wyboru komparatora, iż dawkowanie powinno być zgodne z ChPL, jednakże dla wielu substancji brak jest zapisów w ChPL dotyczących dawkowania w chłoniaku nieziarniczym. Ponadto nawet w przypadkach, gdy dawkowanie jest wskazywane, może ono różnić się od dawkowania, które było przyjmowane w badaniach klinicznych dotyczących chłoniaka nieziarniczego (np. ifosfamid).

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach Medline, Embase oraz Cochrane Library. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 07.10.2015 r. Zastosowano hasła zawierające terminy odnoszące się do interwencji badanej a także typu badań. Dodatkowo, w ramach analizy bezpieczeństwa przeszukano również bazy FDA, EMA, URPLW MiPB, a także bazę ADRReports.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase i Cochrane Library, z zastosowaniem haseł dotyczących wyłącznie interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 23.06.2016 r. W ich wyniku analitycy Agencji odnaleźli publikację Pettengell 2016, zawierającą wyniki dotyczące skuteczności dla 3. i 4. linii leczenia w analizowanej populacji.

Analitycy odnaleźli także publikację Eyre 2016, jednak w niniejszej AWA, ze względu na niezgodność populacji pacjentów biorących udział w badaniu z populacją wnioskowaną oraz brak porównania z innym leczeniem nie przedstawiono wyników z tego badania.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca włączył 1 badanie RCT PIX301 (publikacja Pettengell 2012, raport EMA 2012, rekomendacja NICE 2014 oraz abstrakt Pettengell 2013)¹ bezpośrednio porównujące piksantron (PIX) względem chemioterapii (CHEM) w postaci różnych leków podawanych w monoterapii w populacji docelowej.

Do badania PIX301 w drodze randomizacji (1:1) włączono 140 pacjentów, którym w grupie badanej podawano lek Pixuvri, natomiast w grupie kontrolnej inny, wybrany przez badacza, chemioterapeutyk stosowany w monoterapii. Cechy demograficzne i wyjściowe parametry dot. choroby były równomiernie rozłożone w grupach leczenia oraz nie stwierdzono między nimi IS różnic. W badaniu 61% stanowili mężczyźni; mediana wieku pacjentów w grupie badanej wyniosła 60 (18-80) lat, w grupie kontrolnej 58 (26-82). Mediana (zakres) wcześniejszych linii chemioterapii wyniosła 3 (2,0 - 9,0).

Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa wnioskodawca włączył prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne badanie Borchmann 2003. Dla tego badania w AKL wnioskodawcy przedstawiono wyłącznie dane dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa ze względu na włączenie do badania chorych w różnych liniach leczenia.

W wyniku wyszukiwania wnioskodawca nie odnalazł badań klinicznych dla piksantronu, na podstawie których możliwa byłaby jego ocena względem chemioterapii stosowanej w schematach, ani badań obserwacyjnych, na podstawie których możliwe byłoby przeprowadzenie praktycznej oceny piksantronu w populacji docelowej.

¹ W trakcie prac analityków Agencji nad analizą weryfikacyjną, wnioskodawca przekazał uzupełnienia do wniosku refundacyjnego m.in. z prośbą o uwzględnienie danych z badania Pettengell 2016, jednak nie przedstawił on dodatkowo analiz zawierających wyniki z tej publikacji.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja
<p>PIX301 (Pettengell 2012 Pettengell 2013**, Pettengell 2016)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Cell Therapeutics, Inc.</p>	<p>Badanie kliniczne z randomizacją (RCT) bez zaślepienia, wieloośrodkowe, międzynarodowe.</p> <p><u>Porównywane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Piksantron dimaleinian piksantronu i.v. 85 mg/m²* (50 mg/m² p ksantronu) w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu (maks. 6 cykli) Chemioterapia (maks. 6 cykli): oksaliplatyna (i.v.) 100 mg/m² w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu; ifosfamid (i.v.) 3 000 mg/m² w 1. i 2. dniu każdego 4-tygodniowego cyklu; winorelbina (i.v.) 30 mg/m² w 1. 8. 15. i 22. dniu każdego 4-tyg. cyklu; etopozyd (p.o.) 100 mg/m² w 1. 2. 3. 4. i 5. dniu każdego 4-tygodniowego cyklu; etopozyd (i.v.) 50 mg/m² codziennie przez 21 dni każdego 4-tyg. cyklu; mitoksantron (i.v.) 14 mg/m² w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu; gemcytabina (i.v.) 1 250 mg/m² w 1., 8. i 15. dniu każdego 4-tyg. cyklu. rytuksymab (i.v.) 375 mg/m² w 1. 8. i 15. dniu 1 cyklu oraz w 1. dniu 2 cyklu (cykle 3 tygodniowe) <p><u>Liczebność populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PIX: 70 CHEM: 70, w tym***: oksaliplatyna – 30 (45%) ifosfamid – 12 (18%) winorelbina – 11 (16%) etopozyd p.o. – 5 (7%) etopozyd i.v. – 4 (6%) mitoksantron – 4 (6%) gemcytabina – 1 (1%) <p><u>Okres obserwacji (mediana):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PIX: 21,8 mies.; CHEM: 20,6 mies.; <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie: CR/CRu w populacji ITT (pierwszorzędowy PK) odpowiedź na leczenie: ORR (CR, CRu, PR) czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) przeżycie całkowite (OS) profil bezpieczeństwa 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 18 r.ż.; potwierdzony histologicznie agresywny chłoniak niezajrzakowy (de novo lub transformowany z postaci indolentnej) zgodnie ze zaktualizowaną klasyfikacją REAL (ang. Revised European-American Lymphoma) oraz z klasyfikacją WHO; nawrót choroby po co najmniej 2 liniach chemioterapii, włączając co najmniej 1 standardowy schemat oparty na antracyklinach, na który odpowiedź trwała \geq24 tygodnie; wcześniejsze zastosowanie RTX (chorzy CD20+ z ośrodków w państwach, w których dostępne jest leczenie RTX); nawrót choroby po wcześniejszym SCT (dopuszczalne, niewymagane); przewidywana długość życia \geq3 miesiące; stan sprawności w skali ECOG 0-2; \geq1 mierzalna zmiana w CT lub MRI, na podstawie której można ocenić odpowiedź na leczenie (z wyłączeniem pacjentów, gdzie jedynym obszarem zajęтым chorobą jest skóra, wyczuwalne palpacyjnie węzły chłonne, śledziona lub szpik kostny) ^ LVEF \geq 50% (pomiar za pomocą testu MUGA, ang. multiple-gated acquisition scan); brak utrzymującego się efektu toksycznego po poprzedniej terapii; prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego oraz narządów wewnętrznych; stężenie hemoglobiny \geq8g/dl, całkowita liczba neutrofilów \geq1,5 x 10⁹/l, liczba płytek krwi \geq50 x 10⁹/l (w przypadku zajęcia szpiku kostnego: całkowita liczba neutrofilów $>$0,5 x 10⁹/l, liczba płytek krwi $>$10 x 10⁹/l) ^ całkowity poziom bilirubiny \leq1,5 x górnej granicy normy, kreatyniny \leq1,5 x górnej granicy normy, fosfatazy alkalicznej \leq2,0 x górnej granicy normy, poziom AspAT oraz ALAT \leq2,0 x górnej granicy normy (w przypadku zajęcia wątroby: poziom AspAT oraz ALAT \leq5,0 x górnej granicy normy) ^ <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> uprzednie stosowanie doksorubicyny w skumulowanej dawce (lub ekwiwalentu) wynoszącej więcej niż 450 mg/m²; kardiotoksyczność 3. lub 4. stopnia wg klasyfikacji NYHA, przebyte zawały serca w czasie ostatnich 6 miesięcy, zaburzenia rytmu serca o ciężkim nasileniu, nieustabilizowane nadciśnienie tętnicze lub dławica piersiowa ^ histologicznie potwierdzony chłoniak Burkitta, białaczka limfoblastyczna, chłoniak z komórek płaszczka, chłoniak z aktywnym zajęciem centralnego układu nerwowego lub chłoniak w przebiegu HIV; chemioterapia, radioterapia lub inny rodzaj terapii przeciwnowotworowej (w tym kortykosteroidy w dawce \geq10 mg/dobę ekwiwalentu prednizonu) w czasie 2 tygodni przed randomizacją. 8 tygodni w przypadku terapii radioimmunizacyjnej lub osiągnięcie przed randomizacją liczby płytek krwi \geq50 x 10⁹/l ^ zakażenie wirusem HIV w wywiadzie.

* możliwa jedna redukcja dawki PIX u chorych, u których wystąpiła neutropenia

** abstrakt konferencyjny

*** odsetki w odniesieniu do 67 chorych, którzy otrzymali \geq 1 dawkę leku

^ na podstawie danych z raportu EMA 2012

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badanie PIX301 włączone do AKL porównujące PIX oraz CHEM zostało opisane jako randomizowana próba kliniczna. Wnioskodawca ocenił badanie na 3/5 punktów w skali Jadad. Odjęcie punktów wynikało z braku przeprowadzenia zaślepienia wśród pacjentów. W opinii analityków Agencji ocena jakości badania przez wnioskodawcę jest właściwa. W publikacji prawidłowo przeprowadzono i opisano randomizację oraz podano informację o utraconej liczbie pacjentów. W badaniu testowano hipotezę superiority. Wyniki dla analizy

skuteczności przedstawiono dla populacji mITT (wszyscy zrandomizowani chorzy, u których potwierdzono agresywną postać chłoniaka B-komórkowego podczas powtórnej oceny lokalnej badaczy w ośrodku) – wyniki skuteczności dla 3. lub 4. linii leczenia (PIX=50 vs CHEM=49) oraz dla populacji HITT (wszyscy zrandomizowani chorzy, u których potwierdzono agresywną postać chłoniaka B-komórkowego przez niezależną ocenę centralną) – wyniki dla 3. lub 4. linii leczenia (PIX=39 vs CHEM=39). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

- „skuteczności PIX względem ocenianego komparatora ograniczona jest do wyników z 1 badania RCT, przy czym jest to badanie niezaślepienie, którego jakość oceniono jako średnią. Większość chorych w grupie kontrolnej otrzymywało chemioterapeutyki obecnie niefinansowane w Polsce w populacji docelowej. Jedynie 21 (31,3%) spośród 67 chorych (safety analysis) otrzymywało chemioterapeutyki zidentyfikowane w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego jako potencjalne komparatory – etopozyd (podawany dożylnie), ifosfamid, mitoksantron oraz gemcytabina. Ponieważ wyniki dla grupy kontrolnej są podane łącznie, niemożliwe jest przeprowadzenie analizy jedynie dla tych substancji chemioterapeutycznych, uznanych za komparatory dla piksantronu. Nie jest również możliwe określenie jakie dokładnie leki stosowali chorzy leczeni w ramach 3. lub 4. linii terapii”
- „badanie PIX301 zostało zaprojektowane dla pierwszorzędowego punktu końcowego jakim była potwierdzona lub niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie. Według informacji zawartej w badaniu dobór liczebności grup przeprowadzono z założeniem o wykazaniu istotnych statystycznie różnic między grupami przy wielkości grup wynoszącej 160 chorych w każdej z nich. Jednakże, z uwagi na wystąpienie problemów z rekrutacją chorych, zdecydowano o wcześniejszym zamknięciu procesu rekrutacji i włączeniu mniejszej liczby chorych, u których histologicznie potwierdzono agresywną postać NHL. Autorzy badania stwierdzili, iż liczebność na poziomie 70 chorych w grupie, może zapewnić 40-procentową moc testu. Natomiast, w celu zapewnienia 81-procentowej mocy testu, przy analizowanej liczebności grup, proporcja odsetka chorych, którzy uzyskali CR/CRu musiałaby wynosić 22% w grupie PIX oraz 5% w grupie CHEM. Z uwagi na fakt, iż ostatecznie nie podjęto decyzji o zmianie metody wykonywanej analizy statystycznej, wyniki uzyskane na podstawie dostępnej liczby chorych mogą wiązać się z dużym ryzykiem niedoszacowania – w szczególności w analizie podgrup. W związku z powyższym, wyniki otrzymane na większej próbie chorych mogłyby wykazać istotne statystycznie różnice między grupami”
- „ostatecznie do badania PIX301 włączono również 10% chorych nieodpowiadających w pełni populacji docelowej tj. chorych na chłoniaki dla których nie udało się potwierdzić ich agresywności lub chłoniaki z komórek T (populacja ITT – łącznie 140 chorych). Dlatego też autorzy badania wykonali powtórny ocenę histologiczną chłoniaka u chorych (populacja mITT – łącznie 126 chorych na agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B) oraz przeprowadzili analizę uzyskanych wyników w tej populacji. Wykonana została również niezależna ocena centralna histologii chłoniaka wg której chorzy na agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B stanowili jeszcze mniejszy odsetek chorych względem wcześniejszych analiz (populacja HITT – łącznie 97 chorych)”
- „w badaniu Borchmann 2003 chorzy leczeni w 3. lub 4. linii stanowili jedynie 66,7% wszystkich chorych”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

Jedyną odnalezioną przez wnioskodawcę badanie RCT (PIX301) obejmowało pacjentów stosujących wyłącznie monoterapię. Dodatkowo, substancje wskazane w kryteriach selekcji do przeglądu wnioskodawcy różnią się od tych, zastosowanych w badaniu. W badaniu PIX301 największy odsetek pacjentów w grupie kontrolnej otrzymywał oksaliplatynę (45%), która nie została uwzględniona przez wnioskodawcę jako komparator (wnioskodawca wykluczył tę substancję z potencjalnych komparatorów w związku z brakiem finansowania we wskazaniu obejmującym populację docelową). Gemcytabina, której wskazanie refundacyjne jest najbardziej zbliżone do wnioskowanego była stosowana jedynie przez 1% pacjentów w grupie kontrolnej.

Zgodnie z publikacją EMA 2012 w analizie bezpieczeństwa badania PIX301 w grupie PIX badanie krwi przeprowadzono 1, 8 i 15 dnia oraz tylko 1 dnia u 52% osób z grupy kontrolnej, co mogło prowadzić do niedostatecznego oszacowania liczby ZN związanych z leczeniem układu krwiotwórczego.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wyniki włączonych do AKL badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Porównując analizowane technologie autorzy analiz wnioskodawcy prezentowali wyniki dla zmiennych dychotomicznych w formie ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyk (RD). Wyniki dla danych ciągłych przedstawiano w hazardu względnego (HR), w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach. Gdy parametr RD był istotny statystycznie wnioskodawca dodatkowo obliczał parametr NNT.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy

- „w badaniu PIX301 uczestniczyli chorzy zarówno w 3., 4. jak i dalszych liniach leczenia, w związku z czym analiza skuteczności PIX względem CHEM została ograniczona do kilku kluczowych punktów końcowych, dla których dostępne były dane dla mniej licznych podgrup chorych poddanych terapii w 3. lub 4. linii farmakoterapii”
- „brak wyników dla bezpieczeństwa w populacji docelowej (w 3. lub 4. linii leczenia), dlatego też do przedstawionej analizy profilu bezpieczeństwa (bez względu na linię leczenia) należy podejść z większą ostrożnością – chorzy leczeni w dalszych liniach, z uwagi na bardziej zaawansowany stan kliniczny oraz większą ekspozycję na leczenie mogą cechować się większą podatnością na występowanie zdarzeń/działań niepożądanych”
- „nie odnaleziono badań klinicznych dla piksantronu, na podstawie których możliwa byłaby jego ocena względem chemioterapii stosowanej w schematach. Niemniej jednak biorąc pod uwagę fakt, że w badaniu PIX301 chorzy w grupie kontrolnej otrzymywali różne leki podawane w monoterapii (w tym leki uznane za komparator), przyjęto że zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, spełnione zostało kryterium porównania z co najmniej jedną technologią opcjonalną”
- „nie odnaleziono badań, na podstawie których możliwa byłaby ocena skuteczności praktycznej PIX w populacji docelowej”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

W związku z wnioskowanymi kryteriami kwalifikacji do leczenia piksantronem, wnioskodawca przedstawił wyniki dla populacji ogólnej badania oraz populacji zgodnej z zapisami programu lekowego. Należy jednak podkreślić, iż wyniki dla populacji wnioskowanej przedstawiono na podstawie abstraktu konferencyjnego Pettengell 2013 oraz rekomendacji NICE 2014, nie zaś na podstawie publikacji pełnotekstowej w recenzowanym czasopiśmie. Analitycy Agencji odnaleźli publikację Pettengel 2016, w której potwierdzono wyniki przedstawione w abstrakcie Pettengell 2013, jednakże wyniki uzyskane z publikacji NICE 2014 nie zostały opublikowane w czasopiśmie recenzowanych, a wnioskodawca nie przedłożył Agencji danych pierwotnych w celu weryfikacji.

Do analizy wnioskodawcy włączono tylko jedno badanie z randomizacją (PIX301). W ramach wyszukiwania własnego analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań z randomizacją, które powinny zostać włączone przez wnioskodawcę, w związku z czym należy uznać, iż wnioskodawca uwzględnił na dzień złożenia wniosku wszystkie dostępne badania. Pomimo powyższego należy podkreślić, iż wnioskowanie na podstawie jednego badania jest związane z dużą niepewnością. W związku z ograniczonymi danymi dotyczącymi skuteczności EMA wydała warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (warunkiem jest przeprowadzenie kolejnego badania w populacji pacjentów wcześniej leczonych rytuksymabem), natomiast FDA nie dopuściło piksantronu do obrotu.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa dotyczące bezpośredniego porównania PIX vs CHEM, na podstawie rezultatów badania PIX301 (skuteczność i bezpieczeństwo) oraz Borchmann 2013 (bezpieczeństwo). Wnioskodawca podkreślił, że „w ChPL Pixuvri wskazano na brak udowodnionych korzyści z leczenia piksantronem w piątej lub dalszej linii chemioterapii u chorych z opornością na ostatnio stosowane leczenie, dlatego też przyjęto, iż populację docelową dla piksantronu stanowią chorzy leczeni w 3. lub 4. linii farmakoterapii” (rozdz. 3.1. Populacja docelowa AKL wnioskodawcy). Także zapisy wnioskowanego Programu Lekowego, gdzie w kryteriach kwalifikacji znajduje się informacja o konieczności udokumentowanego niepowodzenia „co najmniej dwóch linii chemioterapii”, a w kryteriach nie pozwalających na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo: „udokumentowane zastosowanie co najmniej czterech linii leczenia z opornością na ostatnio zastosowane leczenie”, wskazują na populację objętą 3. i 4. linią leczenia.

W AKL wnioskodawcy, w analizie skuteczności, oprócz wyników dla właściwych linii leczenia, przedstawiono także skrótowo wyniki dla populacji ITT obejmującej 70 pacjentów w grupie PIX i 70 pacjentów w grupie CHEM w różnych liniach leczenia. W analizie bezpieczeństwa przedstawiono wyniki wyłącznie dla populacji pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę interwencji, ze względu na brak danych dotyczących oceny bezpieczeństwa w podziale na stosowane linie leczenia.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszej AWA, w zakresie wyników dotyczących skuteczności leczenia przedstawiono wyłącznie dane dostępne dla pacjentów z 3. i 4. linii leczenia, w podziale na subpopulacje: mITT, do której włączono pacjentów u których histologia agresywnego chłoniaka B komórkowego potwierdzona została na podstawie powtórnej lokalnej oceny badacza, oraz HITT – histologia agresywnego chłoniaka B-komórkowego potwierdzona na podstawie oceny niezależnej. Do populacji mITT włączono 50 chorych w grupie PIX oraz 49 w grupie CHEM, natomiast liczebność populacji HITT wynosiła po 39 chorych w każdej z grup.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności – OS, PFS

Punkt końcowy	Podgrupa	Mediana (95% CI) [mies.]		HR (95% CI)
		PIX	CHEM	
OS	mITT	13,9 (b.d.)	7,8 (b.d.)	0,76 (0,47; 1,24)
	HITT	11,9 (b.d.)	7,0 (b.d.)	0,67 (0,40; 1,12)
PFS	mITT	5,8 (b.d.)	2,8 (b.d.)	b.d.
	HITT	5,7 (b.d.)	2,8 (b.d.)	0,44 (0,27; 0,71)

Zgodnie z wynikami badania PIX301 (dane z NICE 2014) mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) była dłuższa w grupie stosującej PIX, niż w grupie CHEM (w obu analizowanych populacjach), jednak różnice nie były istotne statystycznie: mITT, HR (95% CI) = 0,76 (0,47; 1,24); HITT, HR (95% CI) = 0,67 (0,40; 1,12).

Otrzymany czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) także był dłuższy w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Dla populacji HITT hazard względny wynosił: HR (95% CI) = 0,44 (0,27; 0,71) i różnice były IS na korzyść ocenianej interwencji.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności – odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy	Podgrupa	PIX		CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N		
CR/CRu	mITT	14 (28,0)	50	2 (4,1)	49	9,14 (1,95; 42,79)	0,24 (0,10; 0,38)
	HITT	9 (23,1)	39	2 (5,1)	39	5,55 (1,11; 27,66)	0,18 (0,03; 0,33)
CR	mITT	9 (18,0)	50	0 (0,0)	49	8,64 (2,21; 33,77)	0,18 (0,07; 0,29)
	HITT	7 (17,9)	39	0 (0,0)	39	8,75 (1,87; 40,93)	0,18 (0,05; 0,31)
ORR	mITT	24 (48,0)	50	6 (12,2)	49	6,62 (2,39; 18,32)	0,36 (0,19; 0,52)
	HITT	17 (43,6)	39	5 (12,8)	39	5,25 (1,69; 16,30)	0,31 (0,12; 0,50)

W badaniu PIX301 wykazano, iż stosowanie PIX wiąże się z istotnym statystycznie, częstszym uzyskaniem potwierdzonej lub niepotwierdzonej odpowiedzi całkowitej (CR/CRu) względem chorych otrzymujących chemioterapię w monoterapii. W grupie PIX odsetek ten wyniósł 28% w populacji mITT oraz 23,1% w populacji HITT, zaś w grupie CHEM odpowiednio 4,1% oraz 5,1%.

Istotnie statystycznie częściej raportowano również potwierdzoną odpowiedź całkowitą (CR) w grupie PIX: 18,0% w populacji mITT, 17,9% w populacji HITT względem grupy CHEM: 0,0% w obu subpopulacjach.

Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie w populacji mITT, wyniósł 48,0% w grupie PIX oraz 12,2% w grupie CHEM. W populacji HITT wskaźnik ten wyniósł odpowiednio 43,6% oraz 12,8%. Różnice między grupami były IS w obu analizowanych populacjach.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla badania PIX301 w populacji pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku, bez podziału na linie leczenia.

Tabela 14. Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ pacjentów

Zdarzenia niepożądane	Ogółem		Stopień nasilenia 3. i 4.	
	PIX n/68 (%)	CHEM n/67 (%)	PIX n/68 (%)	CHEM n/67 (%)
Jakiegokolwiek ZN	66 (97,1)	61 (91,0)	bd	bd
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	52 (76,5)	34 (50,7)	bd	bd
Niedokrwistość	21 (30,9)	22 (32,8)	4 (5,9)	9 (13,4)
Neutropenia	34 (50,0)	16 (23,9)	28 (41,2)	13 (19,4)
Leukopenia	17 (25,0)	7 (10,4)	16 (23,5)	5 (7,5)
Trombocytopenia	14 (20,6)	13 (19,4)	8 (11,8)	7 (10,4)
Gorączka neutropeniczna	6 (8,8)	2 (3,0)	5 (7,4)	2 (3,0)
Limfadenopatia	2 (2,9)	5 (7,5)	bd	bd
Zaburzenia serca	14 (20,6)	9 (13,4)	bd	bd
Zaburzenia w obrębie oka	2 (2,9)	4 (6,0)	bd	bd
Zaburzenia żołądka i jelit	34 (50,0)	27 (40,3)	bd	bd
Nudności	12 (17,6)	11 (16,4)	0 (0,0)	1 (1,5)
Ból brzucha	11 (16,2)	7 (10,4)	5 (7,4)	3 (4,5)
Zaparcia	8 (11,8)	3 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wymioty	5 (7,4)	10 (14,9)	0 (0,0)	2 (3,0)
Biegunka	3 (4,4)	12 (17,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	42 (61,8)	31 (46,3)	bd	bd
Astenia	16 (23,5)	9 (13,4)	3 (4,4)	3 (4,5)
Gorączka	16 (23,5)	17 (25,4)	3 (4,4)	9 (13,4)
Obrzęk obwodowy	10 (14,7)	4 (6,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zmęczenie	9 (13,2)	9 (13,4)	2 (2,9)	0 (0,0)
Zapalenie błon śluzowych	8 (11,8)	2 (3,0)	0 (0,0)	1 (1,5)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	5 (7,4)	1 (1,5)	bd	bd
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	29 (42,6)	19 (28,4)	12 (17,6)	9 (13,4)
Zapalenie płuc	5 (7,4)	4 (6,0)	4 (5,9)	3 (4,5)
Zapalenie oskrzeli	4 (5,9)	0 (0,0)	bd	bd
Zapalenie tkanki łącznej	4 (5,9)	2 (3,0)	2 (2,9)	2 (3,0)
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	22 (32,4)	19 (28,4)	bd	bd
Obniżenie LVEF	13 (19,1)	7 (10,4)	2 (2,9)	0 (0,0)
Zmniejszenie masy ciała	5 (7,4)	5 (7,5)	1 (1,5)	2 (3,0)
Obniżenie liczby płytek krwi	4 (5,9)	2 (3,0)	2 (2,9)	2 (3,0)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	21 (30,9)	14 (20,9)	bd	bd
Anoreksja	8 (11,8)	4 (6,0)	2 (2,9)	1 (1,5)
Odwodnienie	5 (7,4)	2 (3,0)	3 (4,4)	0 (0,0)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	13 (19,1)	9 (13,4)	bd	bd
Ból kończyn	5 (7,4)	2 (3,0)	bd	bd
Ból pleców	6 (8,8)	2 (3,0)	bd	bd

Zdarzenia niepożądane	Ogółem		Stopień nasilenia 3. i 4.	
	PIX n/68 (%)	CHEM n/67 (%)	PIX n/68 (%)	CHEM n/67 (%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	7 (10,3)	13 (19,4)	bd	bd
Progresja nowotworu	1 (1,5)	9 (13,4)	0 (0,0)	1 (1,5)
Zaburzenia układu nerwowego	10 (14,7)	14 (20,9)	bd	bd
Zaburzenia psychiczne	9 (13,2)	5 (7,5)	bd	bd
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	10 (14,7)	5 (7,5)	bd	bd
Chromaturia	4 (5,9)	0 (0,0)	bd	bd
Niewydolność nerek	0 (0,0)	5 (7,5)	0 (0,0)	3 (4,5)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	29 (42,6)	15 (22,4)	bd	bd
Kaszel	15 (22,1)	3 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Duszność	9 (13,2)	9 (13,4)	4 (5,9)	3 (4,5)
Nieżyt nosa	4 (5,9)	0 (0,0)	bd	bd
Płyn w jamie opłucnej	3 (4,4)	4 (6,0)	bd	bd
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	20 (29,4)	14 (20,9)	bd	bd
Łysienie	9 (13,2)	3 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Przebarwienia skóry	7 (10,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia naczyniowe	7 (10,3)	8 (11,9)	bd	bd
Niedociśnienie tętnicze	5 (7,4)	3 (4,5)	2 (2,9)	1 (1,5)

Poważne zdarzenia niepożądane

U około połowy pacjentów, stosujących PIX odnotowano poważne zdarzenia niepożądane. W grupie PIX częściej występowały infekcje i zakażenia (21% vs 17%), wstrząs septyczny (3% vs 0%) oraz zaburzenia sercowe (9% vs 4,5%). Zespół ostrej niewydolności oddechowej (n = 1) oraz zapalenie płuc (n = 2) odnotowano jedynie w grupie PIX. W grupie stosującej CHEM wśród poważnych ZN częściej występowały progresje nowotworów (2% vs 13%), trombocytopenia (1,5% vs 9%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (6% vs 10%). Ciężkie ZN spowodowane neutropenią były raportowane nieco częściej w grupie PIX (13% vs 9%), podobnie jak gorączka neutropeniczna (6% vs 3%).

ZN w 3. i 4. stopniu nasilenia

Liczba ZN w stopniu nasilenia 3. i 4. była niższa w grupie CHEM. Neutropenia i leukopenia były najczęściej zgłaszanymi ZN w stopniu 3. i 4. (41% w grupie PIX i 23% w grupie CHEM). Największe różnice w liczbie ZN między grupą PIX, a CHEM odnotowano dla: neutropenii (50% vs 23%), leukopenii (25% vs 10%), astenii (23% vs 13%), infekcji (43% vs 28%), obniżenia LVEF (19% vs 10%), anoreksji (12% vs 6%), progresji nowotworu (1,5% vs 13%), kaszlu (22% vs 5%) oraz przebarwień skóry (10,3% vs 0%).

ZN związane z leczeniem

Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badanych grupach to neutropenia, leukopenia i niedokrwistość. Wyższe odsetki ZN związane z leczeniem odnotowano w grupie PIX, niż CHEM (81% vs 57%). Co istotne, w grupie PIX badanie krwi przeprowadzono 1, 8 i 15 dnia oraz tylko 1 dnia u 52% osób z grupy kontrolnej, co mogło prowadzić do niedostatecznego oszacowania liczby ZN układu krwiotwórczego. Największe różnice między PIX a CHEM w odsetku ZN związanych z leczeniem odnotowano dla neutropenii (48,5% vs 22%), leukopenii (25% vs 10%), obniżenia LVEF (19% vs 4,5%), przebarwień skóry (10% vs 0%).

Zgony

Poniżej przedstawiono odsetki zgonów odnotowane w badaniu PIX301, z podziałem na przyczyny wystąpienia.

Tabela 15. Wyniki analizy bezpieczeństwa PIX vs CHEM – zgony

Zgony	PIX n/68 (%)	CHEM n/67 (%)
Ogółem	49 (72,1%)	52 (77,6%)
Związane z leczeniem	2 (2,9%)	1 (1,5%)
Z powodu zdarzeń niepożądanych	14 (20,6%)	14 (20,9%)
Z powodu zakażeń i zarażeń pasożytniczych	2 (2,9%)	2 (3,0%)
Z powodu nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych	3 (4,4%)	8 (11,9%)
Z powodu zaburzeń serca	4 (5,9%)	1 (1,5%)
Z powodu zaburzeń naczyniowych	2 (2,9%)	0 (0,0%)
Z powodu zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	5 (7,4%)	2 (3,0%)
Z powodu zaburzeń nerek i dróg moczowych	0 (0,0%)	2 (3,0%)
Z powodu zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania	1 (1,5%)	0 (0,0%)

Wycofanie z badania**Tabela 16. Wyniki analizy bezpieczeństwa PIX vs CHEM – wycofanie z badania**

Zdarzenie niepożądane	PIX n/68 (%)	CHEM n/67 (%)
Jakiegokolwiek ZN powodujące wycofanie z badania	29 (42,6%)	25 (37,3%)
Neutropenia	7 (10,3%)	1 (1,5%)
Trombocytopenia	-	3 (4,5%)
Gorączka neutropeniczna	2 (2,9%)	-
Anemia	-	2 (3,0%)
Zaburzenia kardiologiczne	5 (7,4%)	1 (1,5%)
Zawał serca	2 (2,9%)	1 (1,5%)
Astenia	5 (7,4%)	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2 (2,9%)	-
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3 (4,4%)	4 (6,0%)
Obniżenie LVEF	2 (2,9%)	-
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	2 (2,9%)	6 (9,0%)
Niewydolność nerek	-	2 (3,0%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	4 (5,9%)	7 (10,4%)

W grupie PIX odnotowano nieco większy odsetek pacjentów wycofanych z badania z powodu wystąpienia ZN, niż w grupie CHEM (43% vs 37%). Wśród najczęstszych powodów znalazło się wystąpienie neutropenii (10%), zaburzeń kardiologicznych i astenii (po 7%). Dwóch pacjentów wycofano z badania z powodu zaburzeń wątroby i dróg żółciowych. W grupie CHEM 9% pacjentów wycofano z badania z powodu wystąpienia progresji nowotworu, 10% z powodu zaburzeń układu oddechowego i 6% z powodu zakażeń.

4.2.1.3. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W AKL wnioskodawcy dodatkową ocenę bezpieczeństwa wykonano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Pixuvri oraz danych z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. W dokumentach tych przedstawiono profil bezpieczeństwa piksantronu niezależnie od linii leczenia, w której był on stosowany u chorych. Wnioskodawca, jak i analitycy Agencji nie odnaleźli właściwych dokumentów na stronach EMA, FDA oraz URPLWMIPB.

ChPL Pixuvri

Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa produktu Pixuvri oparto o dane wszystkich zakończonych badań klinicznych, dla 407 chorych. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym była supresja szpiku kostnego, zwłaszcza w linii neutrofilów. (...) Częstość występowania ciężkich zakażeń była niska, nie obserwowano zakażeń oportunistycznych związanych z osłabieniem odporności. Chociaż częstość występowania kardiotoxyczności z objawami niewydolności serca była mniejsza od zakładanej podczas stosowania pokrewnych produktów leczniczych, takich jak antracykliny, zaleca się monitorowanie LVEF w celu oceny kardiotoxyczności subklinicznej. Doświadczenia dotyczące stosowania piksantronu są ograniczone do chorych z LVEF \geq 45%, przy większości chorych, u których wartością tego parametru była \geq 50%. Doświadczenie dotyczące podawania omawianego leku u chorych z większego stopnia zaburzeniem czynności serca jest ograniczone i takie leczenie można podjąć wyłącznie w kontekście badania klinicznego. Inne działania toksyczne, takie jak nudności, wymioty i biegunka były raportowane jako niezbyt częste, łagodne, odwracalne, możliwe do opanowania i przewidywane u chorych leczonych środkami cytotoxycznymi. Wpływ na czynność wątroby i nerek był minimalny lub nie występował.

Opis wybranych działań niepożądanych

Toksyczne działania hematologiczne i powikłania neutropenii

Toksyczne działania hematologiczne były najczęściej obserwowanymi wpływami toksycznymi, ale były one zasadniczo łatwe do opanowania za pomocą środków immunopobudzających i transfuzji krwi w razie potrzeby. Podczas gdy w badaniach z randomizacją neutropenia 3. – 4. stopnia występowała częściej u osób otrzymujących produkt Pixuvri, w większości przypadków była ona niepowikłana, niekumulująca się i wiązała się z małym odsetkiem występowania neutropenii z gorączką lub zakażeniami. Istotne jest, że leczenie wspomagające za pomocą czynników wzrostu nie było rutynowo wymagane, a transfuzje krwinek czerwonych i płytek krwi były rzadkie.

Toksyczny wpływ na serce

W badaniu PIX 301 u 13 chorych (19,1%) w grupie PIX doszło do zmniejszenia frakcji wyrzutowej. U 11 chorych leczonych PIX te zdarzenia były stopnia 1.- 2., a u 2 chorych – stopnia 3. Zdarzenia te były przemijające i niezależne od dawki produktu Pixuvri.

Niewydolność serca (w terminologii MedDRA określana jako niewydolność serca i zastoinowa niewydolność serca) wystąpiła u 6 chorych (8,8%) leczonych produktem Pixuvri® (u 2 chorych – w stopniu 1.-2., u 1 chorego – w stopniu 3. i u 3 chorych – w stopniu 5.). U 3 chorych leczonych produktem Pixuvri wystąpiły: tachykardia, zaburzenia rytmu serca, tachykardia zatokowa lub bradykardia.

Zaleca się przeprowadzenie wstępnej oceny za pomocą badania MUGA lub echokardiografii serca, zwłaszcza u chorych z czynnikami ryzyka zwiększonej kardiotoxyczności. U chorych z czynnikami ryzyka, takimi jak duża skumulowana ekspozycja na wcześniej podawane antracykliny lub wcześniej obecna istotna choroba serca należy rozważyć powtarzanie badania MUGA lub echokardiografii serca w celu oceny frakcji wyrzutowej lewej komory.

Inne często występujące działania toksyczne

Zmiana zabarwienia skóry i przebarwienie moczu są znanymi skutkami stosowania produktu Pixuvri wywołanymi przez barwę związku (niebieska). Zmiana zabarwienia skóry z reguły ustępuje w ciągu kilku dni lub tygodni po tym jak dojdzie do eliminacji produktu leczniczego.

Baza ADRReports

W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków raportowano przypadki zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych PIX, które zostały wskazane w tabeli poniżej. Do czerwca 2016 roku odnotowano 68 zgłoszeń (aktualizacja analityków Agencji, w analizach wnioskodawcy wskazano dane za okres do września 2015 r.).

Tabela 17. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych piksantronem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	36
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	28
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	14
Zaburzenia żołądka i jelit	13
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	13
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	12
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	5
Zaburzenia układu nerwowego	4
Zaburzenia serca	4
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	4
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	3
Zaburzenia układu immunologicznego	2
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2
Zaburzenia naczyniowe	2
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1
Procedury medyczne i chirurgiczne	1
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0

4.3. Komentarz Agencji

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono tylko jedno badanie kliniczne z randomizacją (badanie o akronimie PIX301). Europejska Agencja ds. Leków ze względu na ograniczone dane wydała warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Warunkiem jest przeprowadzenie kolejnego badania klinicznego w populacji pacjentów wcześniej leczonych rytuksymabem.

Wyniki badania PIX301 przedstawione przez wnioskodawcę charakteryzowały się kilkoma ograniczeniami, z których najważniejsze to m.in. mała liczebność badania (mniejsza niż zakładano), charakterystyka grupy kontrolnej oraz analiza wyników w podgrupach ze względu na linię leczenia.

Charakterystyka grupy kontrolnej badania PIX301 utrudnia możliwość generalizowania wyników badania na warunki polskiej praktyki klinicznej. W badaniu PIX301 piksantron porównano wyłącznie z chemioterapią w postaci monoterapii innym chemioterapeutykiem, podczas gdy eksperci kliniczni wskazują na możliwość stosowania w tej populacji również schematów wielolekowych. Dodatkowo substancje wskazane w kryteriach selekcji do przeglądu wnioskodawcy różnią się od tych, zastosowanych w badaniu, przy czym większość pacjentów w badaniu w grupie kontrolnej otrzymywało technologie nierfundowane w Polsce we wnioskowanej populacji, tj. oksaliplatynę oraz winorelbinę (łącznie ponad 60% pacjentów). Gemcytabina, której wskazanie refundacyjne jest najbardziej zbliżone do wnioskowanego była stosowana tylko przez 1% pacjentów (1 pacjent) w grupie kontrolnej.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania w Polsce piksantronu (Pixuvri) w leczeniu dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego i opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności

Porównywane interwencje

Piksantron vs chemioterapia

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

Dożywotni

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%

Model

W celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności porównywanych schematów leczenia wnioskodawca przedłożył opracowany w programie MS Excel model centralny, który dostosowano do warunków polskich.

Dostarczony przez wnioskodawcę model był modelem Markowa z długością cyklu wynoszącą 1 tydzień. Model uwzględnia trzy stany, w których chory może przebywać, tj. brak progresji choroby, progresja choroby, zgon (stan absorbujący). Każdy pacjent włączany do modelu rozpoczyna terapię w stanie wolnym od progresji choroby. Pacjenci, u których wystąpi progresja choroby i którzy przeżyją, przechodzą do stanu progresja choroby. Na koniec każdego cyklu modelu, chory może również pozostać w stanie, w którym znajdował się do tej pory. Zgon może nastąpić w każdym cyklu i każdym stanie modelu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Dane dotyczące charakterystyki wejściowej pacjentów (wiek, powierzchnia ciała, odsetek kobiet i mężczyzn) zaczerpnięto z włączonego do analizy klinicznej badania PIX301.

Skuteczność kliniczna

Wartości parametrów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych oszacowano w oparciu o wyniki włączonego do przeglądu systematycznego badania PIX301.

Uwzględnione w modelu wartości obejmowały parametry modeli opisujących przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, czas trwania leczenia, a także częstość występowania zdarzeń niepożądanych. W zakresie modelowania przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby wykorzystano modele parametryczne dopasowane do danych z badania PIX301.

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne, tj. koszty leków i ich podania, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty opieki paliatywnej i terminalnej.

Koszty leków zostały oszacowane na podstawie danych publikowanych w obwieszczeniu MZ (dla chemioterapii) lub informacji wskazanych we wniosku (dla piksantronu). Pozostałe koszty szacowano głównie na podstawie dostępnych zarządzeń Prezesa NFZ.

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wnioskodawca pozyskał z odnalezionej w ramach wyszukiwania publikacji Soini 2011. W publikacji opisano wyniki analizy kosztów-użyteczności leczenia nawrotowego/opornego chłoniaka grudkowego. Wartości użyteczności (EQ-5D) stanów zdrowia wyznaczono na podstawie badania w populacji brytyjskich pacjentów z chłoniakiem grudkowym.

Tabela 18. Wybrane parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Charakterystyka pacjentów	Tab. 63 w AE wnioskodawcy	Dane wnioskodawcy z badania PIX301
Skuteczność kliniczna	Tab. 68-69 w AE wnioskodawcy	Oszacowania własne wnioskodawcy na podstawie badania PIX301
Wartości użyteczności	Tab. 2 i 60 w AE wnioskodawcy	Soini 2011, badanie PIX301, dane wnioskodawcy
Uwzględnione koszty	Tab. 42 w AE wnioskodawcy	Dane z wniosku refundacyjnego, Obwieszczenia MZ, Zarządzenia Prezesa NFZ, Informator o umowach, badanie ankietowe, badanie kliniczne PIX301

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki analiz wnioskodawcy przedstawiono z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent), wyniki z perspektywy NFZ znajdują się w analizach wnioskodawcy (wyniki te są zbliżone do wyników dla perspektywy wspólnej).

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej**Tabela 19. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla PIX vs CHEM, perspektywa wspólna**

Parametr	PIKSANTRON		CHEM
	z RSS	bez RSS	
Koszt leczenia [zł]		99 738	22 550
Koszt inkrementalny [zł]		77 188	nd
Efekt [QALY]	1,76	1,76	1,15
Efekt inkrementalny [QALY]	0,61	0,61	nd
ICUR [zł/QALY]		126 167	nd

Według modelu wnioskodawcy w wariacie z RSS stosowanie piksantronu w porównaniu z chemioterapią wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,61 QALY przy koszcie wyższym w perspektywie wspólnej

W wariacie bez RSS stosowanie piksantronu w porównaniu z chemioterapią wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,61 QALY przy koszcie wyższym w perspektywie wspólnej o ok. 77 tys. zł. Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności ICUR wynosi ok. 126 tys. zł/QALY.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynoszą odpowiednio **2 188,53 zł** w wariantach bez RSS, [REDACTED]

Komentarz analityków Agencji:

W związku z przedstawieniem przez wnioskodawcę w analizie klinicznej wyników badania z randomizacją potwierdzającego wyższość technologii wnioskowanej nad technologią opcjonalną refundowaną ze środków publicznych w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca, w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową oraz analizę scenariuszy.

W ramach analizy wrażliwości badano wpływ zmian m.in. następujących parametrów modelu: stopy dyskontowe, użyteczności stanów zdrowia, dawkowanie leków, częstość działań niepożądanych, modelowanie przeżycia (PFS, OS), ryzyko przerywania leczenia, koszty opieki paliatywnej, koszty diagnostyki, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty fazy terminalnej choroby.

Przedłożone oszacowania wskazują, że największy wpływ na wynik analizy mają: modelowanie przeżycia (OS, PFS), wybór parametrów użyteczności, dawkowanie piksantronu oraz wartości stóp dyskontowych. Zmiana pozostałych badanych parametrów modelu ma znacznie mniejszy wpływ na uzyskane współczynniki ICUR.

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy wrażliwości, wraz z wartościami ICUR. Pozostałe wyniki analizy wrażliwości znajdują się w analizach wnioskodawcy.

Tabela 20. Analiza wrażliwości dla PIX vs CHEM, perspektywa wspólna, ICUR [zł/QALY]

Wariant analizy		z RSS	bez RSS
Analiza podstawowa (PIX vs CHEM)		[REDACTED]	126 167
Modelowanie OS i PFS	model Weibulla	[REDACTED]	185 246
Modelowanie OS i PFS	model Gamma	[REDACTED]	74 891
Modelowanie OS i PFS	model Log-logistyczny	[REDACTED]	123 975
Użyteczności	III linia CLL	[REDACTED]	154 266
Dawkowanie PIX	dawka zgodna z ChPL	[REDACTED]	145 664
Dawkowanie PIX	brak „wastage”	[REDACTED]	108 445
Stopy dyskontowe	koszty 5%, efekty 5%	[REDACTED]	136 491
Stopy dyskontowe	koszty 5%, efekty 0%	[REDACTED]	102 140
Stopy dyskontowe	koszty 0%, efekty 0%	[REDACTED]	104 921

² 125 955 zł/QALY

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK / NIE	W AKL wnioskodawcy wskazano na badanie w którym dokonano porównania PIX z chemioterapią w monoterapii. Wnioskodawca nie przedstawił danych dla skuteczności schematów wielolekowych w ocenianym wskazaniu. Wobec powyższego porównanie z polichemioterapią (lub chemioterapią ogółem) opiera się na założeniu podobnej skuteczności poli oraz monoterapii co, w opinii analityków Agencji, charakteryzuje się dużą niepewnością.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego oraz wspólną (płatnika publicznego i pacjenta).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Uwzględniono dane dotyczące skuteczności w oparciu o przegląd systematyczny badań z randomizacją. Patrz również komentarz pod tabelą.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Jak wyżej.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Należy mieć na uwadze, iż wybrany zestaw użyteczności nie odpowiada ocenianej populacji.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił analizę jednokierunkową oraz analizę scenariuszy.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca wybrał jako technikę analityczną analizę kosztów-użyteczności. Podejście to jest w opinii analityków Agencji właściwe w szczególności dla porównania z chemioterapią podawaną w monoterapii, dla którego dostępne jest badanie bezpośrednie. Brak jest badań bezpośrednich dla porównania piksantronu z chemioterapią ogółem (mono i politerapia).

Jako komparatory zostały wybrane: chemioterapia podawana w monoterapii oraz chemioterapia ogółem (mono i politerapia). Wybór ten jest zgodny z założeniami AKL oraz AWB wnioskodawcy.

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy. W opinii analityków Agencji podejście to jest uzasadnione ze względu na brak możliwości trwałego wyleczenia w tak zaawansowanym stadium procesu nowotworowego.

Struktura modelu obejmuje trzy stany: choroba bez progresji (PF), progresja choroby (PD) oraz zgon. Struktura taka jest typowa dla modelowania przebiegu choroby nowotworowej.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Charakterystyka populacji

Jako źródło danych w zakresie efektów terapeutycznych wnioskodawca przyjął wyniki badania PIX301, w którym u ok. 55% pacjentów stosowany był we wcześniejszych liniach leczenia rytuksymab. Jednocześnie, w AE wskazuje, że zgodnie z opiniami polskich ekspertów klinicznych, większość chorych (ponad 80%) otrzymuje rytuksymab w ramach wcześniejszych linii leczenia. W związku z powyższym można stwierdzić, iż przedstawione przez wnioskodawcę wyniki nie są właściwe dla populacji docelowej.

Dodatkowo należy zauważyć, iż w ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca opiera się na wynikach uzyskanych w populacji określonej w AKL wnioskodawcy jako mITT (histologia potwierdzona przez badaczy), nie zaś HITT (histologia potwierdzona na podstawie oceny niezależnej). Jedyna pełnotekstowa publikacja analizy podgrup (Pettengell 2016) opisuje populację HITT, a populacja taka była jako jedyna prespecyfikowana przez autorów w publikacji głównej (Pettengell 2012).

Skuteczność kliniczna (wybór komparatora)

Wnioskodawca wybrał jako komparatory chemioterapię podawaną w monoterapii oraz chemioterapię ogółem (mono i politerapia). Podejście to jest zgodne z założeniami AKL wnioskodawcy oraz opiniami ekspertów, które pozyskał wnioskodawca. Należy jednak zauważyć, iż podejście to nie jest zgodne z danymi odnalezionymi przez wnioskodawcę w ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych. Wnioskodawca odnalazł jedno badanie z randomizacją, w którym porównano piksantron z monoterapią innym chemioterapeutycznym (jednym z następujących: oksaliplatyna (45%), ifosfamid (18%), winorelbina (16%), etopozyd p.o. (7%), etopozyd i.v. (6%), mitoksantron (6%), gemcytabina (1%)). W badaniu pacjenci nie mogli stosować schematów wielolekowych. W związku z powyższym wnioskodawca nie przedstawił badań pozwalających na porównanie piksantronu z polichemioterapią, a przyjęte przez wnioskodawcę założenie o tożsamer skuteczności monoterapii oraz polichemioterapii należy uznać za wątpliwe i nieuprawnione w świetle przedstawionych dowodów.

Należy podkreślić, iż te dwie opcje (mono i politerapia) są zwykle wymieniane w odmiennych kontekstach³. Schematy polichemioterapii są zwykle stosowane jako schematy ratunkowe w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego, podczas gdy schematy jednolekowe (+/- rytuksymab) jako leczenie paliatywne. Autorzy publikacji z badania PIX301, wskazują iż, stosowanie schematów jednolekowych jest standardem u pacjentów, u których intensywne schematy ratunkowe nie są opcją ze względu na stan pacjenta lub z powodu słabej odpowiedzi na takie leczenie. Analiza treści publikacji wskazuje jednak, iż kryteria takie nie zostały uwzględnione w badaniu jako kryteria kwalifikacji.

Należy podkreślić istnienie problemu generalizacji wyników badania PIX301 na wybrane przez wnioskodawcę komparatory. W badaniu PIX301 największy odsetek pacjentów w grupie kontrolnej otrzymywał oksaliplatynę (45%), dodatkowo kolejne 16% pacjentów otrzymywało winorelbine. Obydwie te substancje nie zostały uwzględnione przez wnioskodawcę jako komparatory (w związku z brakiem finansowania we wskazaniu obejmującym populację docelową). Gemcytabina, która jest główną składową (ponad 50%) komparatora uwzględnionego przez wnioskodawcę w analizie ekonomicznej była stosowana jedynie przez 1% pacjentów (1 pacjent) w grupie kontrolnej w badaniu PIX301.

Modelowanie przeżycia (OS, PFS)

Wnioskodawca modeluje przeżycie obserwowane w badaniach za pomocą czterech funkcji parametrycznych (Weibull, Log-log, Log-norm, Gamma). Należy zauważyć, iż wyniki uzyskiwane na podstawie każdej z tych funkcji charakteryzują się znaczną rozbieżnością (średnie przeżycia od prawie 2 do prawie 4 lat dla piksantronu w zależności od krzywej).

Dane wykorzystane do modelowania przeżycia charakteryzują się kilkoma dużymi ograniczeniami, z których najważniejsze to: analiza przeprowadzona w podgrupie pacjentów, względna niedojrzałość danych (w grupie piksantronu OS ok. 35% na koniec obserwacji) oraz niewielka liczebność populacji (ok. 50 w grupie).

W odniesieniu do analizy w podgrupach, należy zauważyć, iż w publikacji głównej z badania PIX301 (Pettengell 2012) autorzy wskazują na stałość (ang. „consistent”) efektu, niezależnie od analizowanej podgrupy. Ponadto oceniana podgrupa pacjentów (3. i 4. linia leczenia) nie została opisana w publikacji, co wskazuje, iż podgrupa taka nie była prespecyfikowana (w zakresie linii leczenia przedstawiono analizy w podziale na 3 linię leczenia oraz 4 i dalsze linie leczenia). Wobec tak małej liczby pacjentów w badaniu, każdą analizę w podgrupach należy traktować z dodatkową ostrożnością.

³ Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011:498.

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności dla stanów zdrowia przyjęto na podstawie publikacji Soini 2011, w której wskazano użyteczności (EQ-5D) stanów zdrowia na podstawie badania w populacji pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Publikacja Pettengel 2008, na którą powołują się autorzy pracy Soini 2011, wskazuje na uwzględnienie pacjentów z chorobą nowozdiagnozowaną (I linia leczenia) lub nawrotem choroby, co nie odpowiada liniom leczenia w ocenianym wskazaniu. Wydaje się, iż pacjenci po kilku nawrotach i nieskutecznych liniach leczenia mogą się charakteryzować niższymi wskaźnikami jakości życia, niż wskazywane w opisaney publikacji.

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości dla uwzględnionych w modelu wartości użyteczności stanów zdrowia. W ramach analizy scenariuszy uwzględniono użyteczności z następujących problemów decyzyjnych: II linia raka nerki, II linia przewlekłej białaczki szpikowej, III linia przewlekłej białaczki limfatycznej, III linia czerniaka złośliwego. W opinii analityków Agencji, najbliższe rozważanemu problemowi decyzyjnemu jest leczenie przewlekłej białaczki limfatycznej w ramach III linii. Analiza publikacji dotyczących I linii leczenia CLL wskazuje na wartości zbliżone do przyjętych przez wnioskodawcę (zwykle PFS 0,8; PPS 0,6), co uzasadnia uwzględnienie danych dotyczących dalszych linii leczenia tej jednostki chorobowej.

Wnioskodawca przyjął w analizie wrażliwości wartości 0,65 dla PFS oraz 0,47 dla PPS. W opinii analityków Agencji te wartości zostały nieprawidłowo wyekstrahowane. Wartości wskazane przez wnioskodawcę odnoszą się do następujących stanów: PFS po drugiej linii leczenia oraz PPS po drugiej linii leczenia, podczas gdy stany uwzględnione w modelu wnioskodawcy obejmują III lub IV linię leczenia i progresję po tych stanach. Publikacja źródłowa, na którą powołuje się wnioskodawca wskazuje dodatkowe stany: PFS po trzeciej linii leczenia (0,43) oraz PPS po trzeciej linii leczenia (0,28). W opinii analityków zasadne było przedstawienie analizy dla wartości użyteczności zgodnie z linią leczenia.

Ograniczenia według wnioskodawcy (wybrane)

„W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, powierzchnia ciała) dla chorych na podstawie badania PIX301 związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce. (...)

W analizie podstawowej jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu określono na podstawie wyników badania Pettengell 2008, które umożliwiają mapowanie (przeniesienie) wyników skali FACT-G (ang. Function Assessment of Chronic Illness Therapy – General) na EQ-5D. Mapowanie zostało wykonane na podstawie wyników FACT-G dla chorych z chłoniakiem nieziarniczym grudkowym (ang. follicular lymphoma, FL), a więc populacji odbiegającej od populacji docelowej, co należy uznać za ograniczenie analizy. (...)

Obniżkę jakości życia związaną z działaniami/zdarzeniami niepożądanymi określono na podstawie danych udostępnionych przez Zamawiającego. Uwzględniono tylko te działania/zdarzenia, które pojawiały się u więcej niż 5% populacji włączonej do badania. Uznano iż działania/zdarzenia pojawiające się rzadziej nie miały wpływu na jakość życia chorych. Dane zostały zebrane spośród literatury obejmującej inne wskazania onkologiczne. W przypadku trudności w odnalezieniu odpowiedniego źródła przyjmowano wartość maksymalną wśród wszystkich występujących działań/zdarzeń (osobno w stopniu 2. i w stopniu 3./4.) co jest założeniem konserwatywnym. (...)

W ramach Analizy klinicznej w przypadku oceny bezpieczeństwa analizowano wyniki badania PIX301 niezależnie od linii leczenia – brak danych w podziale na linie leczenia. Pomimo ograniczenia związanego z rozbieżnościami w populacji ocenianej pod względem profilu bezpieczeństwa w Analizie klinicznej (ITT bez względu na liczbę przyjmowanych terapii) i populacji uwzględnianej w scenariuszu podstawowym niniejszej analizy (mITT w 3. lub 4. linii leczenia) zdecydowano się uwzględnić koszty jedynie tych działań/zdarzeń niepożądanych, dla których w Analizie klinicznej wykazano istotną statystycznie różnicę w występowaniu pomiędzy oboma porównywanymi technologiami. Znamienną statystycznie przewagę na korzyść CHEM odnotowano w odniesieniu do następujących zaburzeń w stopniu 3. lub 4.: leukopenia; neutropenia. (...)

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej („Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów”), jednakże w analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wyników przeprowadzonej walidacji jak również nie załączono żadnego

raportu walidacyjnego. Wobec powyższego nie można potwierdzić, iż wnioskodawca rzeczywiście wykonywał opisane przez siebie czynności.

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania wnioskowanej technologii. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca odnalazł jedną analizę ekonomiczną spełniającą kryteria włączenia (publikacja Muszbek 2016). Analiza ta była oparta na tym samym modelu globalnym dla piksantronu. Wnioskodawca nie odnosi się do różnic w wynikach pomiędzy odnalezioną publikacją a analiza złożoną z wnioskiem refundacyjnym (te najprawdopodobniej wynikają z uwzględnienia w modelu innych wartości użyteczności dla stanów zdrowia).

Przeszukiwanie kontrolne przeprowadzone przez analityków Agencji nie wykazało dostępności innych analiz (poza Muszbek 2016), w których oceniano by opłacalność kosztową wnioskowanej technologii. W ramach oceny modelu wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali poważnych błędów obliczeniowych, które wpływałyby na wnioskowanie.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku ze wskazanymi wcześniej ograniczeniami analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia w celu oszacowania niepewności uwzględnionych w analizie wnioskodawcy założeń. W obliczeniach przyjęto alternatywne wartości użyteczności oraz zmianę prognozowania przeżycia na bardziej konserwatywną. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Oszacowania analityków Agencji, perspektywa wspólna, PIX vs CHEM

Parametr	Wartość	ICUR [zł/QALY]	
		z RSS	bez RSS
Analiza podstawowa wnioskodawcy			126 167
Modelowanie OS i PFS	Krzywe We bull'a		185 246
Użyteczności	PFS: 0,43; PPS: 0,28		229 700
Powyższe zmiany jednocześnie	jak wyżej		298 812

Oszacowania uzyskane przy założeniu alternatywnych wartości parametrów wskazują na wzrost wartości ICUR do ok. 300 tys. zł/QALY w wariancie bez RSS oraz [redacted].

Należy podkreślić, iż uwzględnione konserwatywne oszacowania przeżycia na podstawie krzywych Weibull'a, nadal charakteryzują się znaczną niepewnością związaną z określeniem ich o niewłaściwą dla problemu decyzyjnego populację (m.in. odsetek wcześniejszego stosowania rytuksymabu, analiza w populacji mITT nie zaś w HITT). Wnioskodawca proszony był o uzupełnienie danych dotyczących skuteczności, które umożliwiłyby pełną weryfikację przedłożonych z wnioskiem analiz, jednakże zdecydował się na nieprzedstawienie danych o które prosiła Agencja. Wobec powyższego w opinii analityków Agencji wnioskodawca tym samym uniemożliwił decydentowi możliwość poprawnego wnioskowania na temat efektywności kosztowej piksantronu w populacji docelowej, a przedstawione przez wnioskodawcę wyniki należy ocenić jako mało wiarygodne.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnalazł jedną analizę ekonomiczną (publikacja Muszbek 2016). Analiza ta jest oparta o ten sam model globalny, który został wykorzystany w AE wnioskodawcy. Struktura modelu dla ocenianego problemu jest typowa dla chorób nowotworowych.

Modele przedstawione przez wnioskodawcę charakteryzują się dużą wrażliwością na zmiany uwzględnionych parametrów. W ramach analizy wrażliwości największą zmianę wyników powodowała zmiana parametrów dotyczących modelowania przeżycia całkowitego, co wynika przede wszystkim z małej „dojrzałości” danych uzyskanych w badaniu. Do głównych ograniczeń analizy wnioskodawcy należą: jakość danych dotyczących przeżycia całkowitego, brak danych dotyczących jakości życia w analizowanej populacji (w badaniu klinicznym PIX301 dane takie nie były zbierane) oraz jakość badania klinicznego na którym opiera się modelowanie (mała liczebność badania, niedojrzałość danych dotyczących przeżycia całkowitego, charakterystyka badanej populacji). Obliczenia analityków Agencji wskazują na możliwy znaczny wzrost szacowanych wartości inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Pixuvri (piksantron) w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Populacja

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią dorośli chorzy na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B.

Perspektywa

- Płatnika publicznego (NFZ)
- Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

2-letni

Koszty

W analizie uwzględniono koszty leków podawanych w 3. i/lub 4. linii leczenia, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty leczenie w kolejnej linii (w tym koszt terminalnej fazy choroby nowotworowej), koszty opieki paliatywnej.

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym technologia wnioskowana (Pixuvri) nie jest refundowana w rozpatrywanym wskazaniu;
- scenariusz nowy, zakładający refundację technologii wnioskowanej (Pixuvri) w rozpatrywanym wskazaniu, w ramach wnioskowanego programu lekowego.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczbę chorych na agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B wnioskodawca oszacował na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów. Z uwagi na brak informacji odnośnie trendu wzrostowego lub spadkowego wnioskodawca założył, że liczba chorych, u których technologia wnioskowana może być zastosowana nie będzie zmieniać się w kolejnych latach. Udziały w rynku technologii wnioskowanej oraz komparatorów w scenariuszu nowym wnioskodawca także określił na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Założenia dotyczące powierzchni i masy ciała (wykorzystywane w celu wyznaczenia kosztów chemioterapii) wnioskodawca przyjął w oparciu o dane z badania PIX301.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 23. Oszacowania populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	■	■
Populacja docelowa wskazana we wniosku	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku	■	■

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: roczne koszty [mln zł], perspektywa płatnika publicznego

Kategoria kosztów	bez RSS		z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszt PIX (Pixuvri)	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszt PIX (Pixuvri)	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszt PIX (Pixuvri)	14,9	25,0	■	■
Koszty całkowite	14,7	24,6	■	■

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Pixuvri we wnioskowanym wskazaniu, w wariantcie nieuwzględniającym RSS, roczne wydatki NFZ wzrosną w I roku refundacji o 14,7 mln zł i o 24,6 mln zł w II roku finansowania.

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego. Szczegółowe wyniki dostępne są w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia wnioskodawcy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 25. 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?	TAK / NIE	Oszacowania populacji docelowej oparto na ankietach przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	NIE	Komentarz pod tabelą.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK / ?	Komentarz pod tabelą.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK / ?	Komentarz pod tabelą.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Brak danych NFZ dla Pixuvri – wnioskowany lek nie jest refundowany ze środków publicznych.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	AWB wnioskodawcy zawiera analizę scenariuszy skrajnych oraz jednokierunkową analizę wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Populacja

Wnioskodawca określił wielkość populacji docelowej na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych. Agencja w toku pracy nad AWA również wystąpiła z prośbą o oszacowanie populacji do ekspertów klinicznych. Uzyskane odpowiedzi potwierdzają przyjęte przez wnioskodawcę założenia. Jeden z ekspertów Agencji wskazał, iż piksantron będzie stosowany przez ok. 200-300 osób w pierwszych latach z tendencją wzrostową do 500 po ok. 2-3 latach. Drugi z ekspertów wskazuje niższe wartości, tj. ok. 100-200 pacjentów leczonych piksantronem rocznie.

Komparatory

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę wśród ekspertów ankietą ustalono, iż terapiami obecnie stosowanymi w Polsce w leczeniu chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B (C83 i C85), w 3. lub 4. linii leczenia są:

Chemioterapia stosowana w politerapii także jest zalecana przez aktualne wytyczne praktyki klinicznej NCCN 2016. W związku z powyższym, w opinii Analityków podstawowym komparatorem dla wnioskowanej terapii oprócz chemioterapii w monoterapii powinna być chemioterapia wielolekowa. Należy zaznaczyć, iż wnioskodawca uwzględnił możliwość stosowania chemioterapii wielolekowej w dodatkowej analizie wpływu na budżet, przy czym wyniki obydwu analiz są zbliżone.

Horyzont czasowy

Wnioskodawca w analizie przyjął 2-letni horyzont czasowy, uzasadniając taki wybór faktem istnienia na rynku alternatywnych technologii medycznych co oznacza wg wnioskodawcy że następować będzie zatem głównie podział udziałów pomiędzy technologię wnioskowaną i komparatory. Wnioskodawca wskazuje, iż uzyskane opinie ekspertów klinicznych w zakresie podziału rynku potwierdzają takie założenie. W opinii analityków założenia wnioskodawcy nie znajdują potwierdzenia w informacjach wskazanych przez ekspertów klinicznych wnioskodawcy. Wnioskodawca w ramach badania ankietowego poprosił o wskazanie udziałów piksantronu jedynie przez dwa pierwsze lata analizy. Dane wskazane przez wszystkich ekspertów klinicznych wskazują na wyższy odsetek w drugim niż w pierwszym roku, przy czym uzyskane dla drugiego roku wartości wskazują, iż w kolejnym roku możliwy jest dalszy wzrost udziałów. W związku z ograniczoną ilością danych przedstawioną przez wnioskodawcę utrudnione jest wnioskowanie o strukturze rynku w kolejnych latach.

Przyjmując dane uzyskane przez wnioskodawcę w ramach badania ankietowego, można szacować wielkość populacji pacjentów stosujących piksantron na ok. 410 w III roku oraz ok. 450 w IV roku refundacji. Wartości te są zbliżone do oszacowań jednego z ekspertów Agencji, który wskazywał iż liczba pacjentów leczonych piksantronem „może po 2-3 latach osiągnąć około 500 osób”.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Nie wskazano.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wnioskodawcy zostały przedstawione scenariusze skrajne, tj. generujące największe lub najmniejsze wydatki z punktu widzenia NFZ. Jako założenia scenariuszy skrajnych przyjęto alternatywne założenia odnośnie wielkości populacji.

W wariantcie minimalnym uwzględniono, najniższą liczebność populacji docelowej wskazaną przez ekspertów (409 osób), z kolei dla maksymalnego wariantu populacji wartość najwyższą (540 osób). W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych.

Tabela 26. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, koszty inkrementalne [mln zł]

Scenariusz	bez RSS		z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa	14,7	24,6	■	■
Scenariusz minimalny	11,8	19,8	■	■
Scenariusz maksymalny	15,6	26,2	■	■

W perspektywie płatnika publicznego bez uwzględniania RSS, w wariantcie minimalnym przewidywane wydatki wyniosą ok. 11,8 mln zł w I roku oraz 19,8 mln zł w II roku refundacji.

W wariantcie maksymalnym, bez uwzględniania RSS przewidywane wydatki wyniosą 15,6 mln zł w I roku oraz 26,2 mln zł w II roku refundacji.

6.3.3. Wyniki analizy dodatkowej

W analizie dodatkowej wpływu na budżet uwzględniono możliwość stosowania obok chemioterapii w monoterapii także schematów wielolekowych. Uwzględnione zostały wszystkie opcje terapeutyczne stosowane w praktyce klinicznej, wskazane przez ekspertów klinicznych. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy uwzględnienie schematów wielolekowych nie wpływa znacząco na uzyskane koszty inkrementalne. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 27. Wyniki analizy dodatkowej, koszty inkrementalne [mln zł]

Scenariusz	bez RSS		z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa	14,3	24,1	■	■
Scenariusz minimalny	11,5	19,4	■	■
Scenariusz maksymalny	15,2	25,6	■	■

6.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z wątpliwościami odnośnie wybranej przez wnioskodawcę długości horyzontu czasowego oraz możliwości ustalenia się w tym czasie równowagi przeprowadzono analizę dla wielkości populacji w zakresie od 400 do 500 pacjentów (wartość 500 została wskazana przez eksperta Agencji). W tabeli poniżej przedstawiono roczne koszty dla wskazanej wielkości populacji w stanie równowagi.

Tabela 28. Wyniki analizy Agencji, koszty inkrementalne [mln zł]

Populacja w stanie równowagi	bez RSS	z RSS
400 pacjentów	■	■
450 pacjentów	■	■
500 pacjentów	■	■

W perspektywie płatnika publicznego w wariantcie bez uwzględniania RSS, prognozowane wydatki wyniosą od ■ w zależności od wielkości populacji leczonej docelowo piksantronem. W wariantcie z RSS prognozowane wydatki wyniosą ■ w zależności od wielkości populacji leczonej docelowo piksantronem.

6.4. Komentarz Agencji

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych piksantronu (produkt leczniczy Pixuvri), niezależnie od analizowanego scenariusza nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego. Powyższe wobec zastępowania chemioterapii przez piksantron wynika głównie z różnicy kosztów stosowania poszczególnych technologii. Wydatki świadczeniobiorcy, ze względu na sposób finansowania porównywanych technologii (program lekowy oraz chemioterapia) pozostaną praktycznie bez zmian. Wybór komparatorów (monoterapia vs. mono + politerapia), jak wskazują oszacowania wnioskodawcy, nie wpływa znacząco na wyniki analizy wpływu na budżet.

Do ograniczeń analizy wnioskodawcy można zaliczyć niepewność powstałą z powodu przyjęcia założenia o długości horyzontu czasowego. Wnioskodawca założył dwuletni horyzont czasowy, argumentując, iż słuszność przyjęcia takiego założenia potwierdzają opinie ekspertów klinicznych. W opinii analityków Agencji, w analizie wnioskodawcy nie uzasadniono w przekonujący sposób ograniczenia horyzontu do dwóch lat, a dane z ankiety wnioskodawcy nie potwierdzają słuszności przyjęcia założenia o stabilizacji rynku w przeciągu tego okresu. Oszacowania analityków Agencji wskazują, iż w dłuższym horyzoncie czasowym wydatki płatnika publicznego mogą być wyższe niż wskazane przez wnioskodawcę.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na objęciu refundacją leków złożonych stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego w ramach wskazań off-label, co pozwoliłoby na zamianę „obecnie prowadzonej terapii dwoma preparatami prostymi na pojedynczy preparat złożony, który odpowiada obecnej terapii pod względem substancji aktywnych oraz dawek.”

Wyniki AR wnioskodawcy wskazują, że realizacja zaproponowanego przez wnioskodawcę rozwiązania pozwoli na uwolnienie środków finansowych z budżetu płatnika publicznego w wysokości ok. 84,3 mln zł w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w Analizie Racjonalizacyjnej wnioskodawcy, proponowane rozwiązania pozwalają uzyskać oszczędności pokrywające dodatkowe wydatki finansowe związane z refundacją ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych.

Uwagi analityków Agencji

Rozwiązanie przedstawione przez wnioskodawcę nie jest zgodne z obecnie obowiązującymi zapisami art. 40 ustawy o refundacji („w przypadku braku innych możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym procedur medycznych finansowanych ze środków publicznych”), ponieważ istnieją możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym procedury medyczne finansowane ze środków publicznych (tj. stosowanie dwóch leków w postaci preparatów prostych).

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi analityków Agencji

1. Kryteria kwalifikacji – wcześniejsze leczenie

W kryteriach kwalifikacji pominięto jedno z najważniejszych w opinii analityków Agencji kryteriów kwalifikacji do leczenia piksantronem, tj. wcześniejszą trwałą odpowiedź (w badaniu określano to jako CR lub PR trwającą co najmniej 6 miesięcy) na antracykliny lub antracenediony. Lek Pixuvri zgodnie z badaniem rejestracyjnym był oceniany jedynie u pacjentów wykazujących chemiowrażliwość na ww. grupy leków, nie ma natomiast informacji dotyczącej względnej skuteczności stosowania leku u pacjentów, u których kryterium to nie było spełnione.

2. Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu lekowego – linie leczenia

W kryteriach niepozwalających na zakwalifikowanie pacjenta do programu ze względu na bezpieczeństwo znalazł się zapis o wystąpieniu oporności na leczenie po co najmniej czterech liniach leczenia. W opinii Analityków w kryteriach uwzględniona powinna być także sytuacja wystąpienia nawrotu po co najmniej czterech liniach leczenia, ze względu na fakt, iż analiza wnioskodawcy nie wskazuje aby takie kryterium było różnicujące. Kryterium to jest zgodne z zapisami ChPL dla leku Pixuvri, jednakże trzeba zauważyć, iż większość pacjentów w badaniu leczonych co najmniej 4 wcześniejszymi liniami była oporna na wcześniejsze leczenie (11/13 pacjentów w grupie PIX, 9/14 w grupie CHT), co mogło wpłynąć na zapisy wskazania. Wobec powyższego można przyjąć, iż ze względu na wskazane wyżej liczby pacjentów w badaniu, nie można wnioskować o skuteczności u pacjentów z nawrotem po ≥ 4 liniach leczenia, stąd wobec niepewności dotyczącej skuteczności piksantronu w tej populacji, powinna ona być także wykluczona z programu lekowego.

W opinii analityków Agencji bardziej zgodny z danymi przedstawionymi przez wnioskodawcę jest zapis „udokumentowane zastosowanie co najmniej czterech linii leczenia” bez dalszego uściślenia powodu rozpoczęcia kolejnej linii leczenia.

3. Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu lekowego – czynność wątroby, nerek, serca

Program lekowy w punkcie dotyczącym badań przy kwalifikacji wskazuje na konieczność wykonania badań stężenia bilirubiny całkowitej, kreatyniny oraz EKG i ocenę LVEF. W kryteriach uniemożliwiających kwalifikację do programu nie wskazano jednak, aby nieprawidłowe wyniki tych badań miały jakkolwiek wpływ na proces kwalifikacji pacjenta do programu. Należy podkreślić, iż w badaniu klinicznym dla piksantronu, wskazano na następujące kryteria kwalifikacji (m.in.):

- LVEF $\geq 50\%$ (pomiar za pomocą testu MUGA);
- prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego oraz narządów wewnętrznych;
- całkowity poziom bilirubiny $\leq 1,5$ x górnej granicy normy, kreatyniny $\leq 1,5$ x górnej granicy normy, fosfatazy alkalicznej $\leq 2,0$ x górnej granicy normy, poziom AspAT oraz ALAT $\leq 2,0$ x górnej granicy normy (w przypadku zajęcia wątroby: poziom AspAT oraz ALAT $\leq 5,0$ x górnej granicy normy).

W ChPL dla leku Pixuvri wskazuje się natomiast następujące zapisy:

- U pacjentów z chorobą serca lub czynnikami ryzyka, takimi jak wyjściowa wielkość LVEF $< 45\%$ w badaniu za pomocą wielobramkowej angiografii radioizotopowej (MUGA), klinicznie istotne nieprawidłowości sercowo-naczyniowe [odpowiadające klasie 3. i 4. wg klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Chorób Serca (NYHA)], zawał mięśnia sercowego w okresie ostatnich 6 miesięcy, poważne zaburzenia rytmu serca, nie poddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze, niestabilna dławica piersiowa lub wcześniejsze leczenie doksorubicyną w dawce skumulowanej powyżej 450 mg/m^2 pc. lub jej równoważnikiem należy przeprowadzić dokładną analizę korzyści do ryzyka przed włączeniem leczenia produktem Pixuvri.
- Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Pixuvri u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym produkt Pixuvri należy stosować z ostrożnością. Nie zaleca się stosowania produktu Pixuvri u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wydzielniczej wątroby.
- Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Pixuvri u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjenci ze stężeniem kreatyniny w osoczu przekraczającym ponad $> 1,5$ -krotnie górną granicę normy byli wykluczeni z badania z randomizacją. Dlatego podczas stosowania produktu Pixuvri u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność.

4. Monitorowanie leczenia

W programie lekowym w punkcie dotyczącym monitorowania leczenia nie wskazano na konieczność monitorowania czynności serca, natomiast w kryteriach zakończenia udziału w programie wskazano m.in. kardiotoksyczność st. 3 lub 4 wg NYHA lub spadek LVEF $\geq 15\%$ w stosunku do stanu wyjściowego. Wydaje się więc zasadne regularne monitorowanie czynności serca, gdyż bez powyższego nie będzie istniała możliwość spełnienia kryteriów zakończenia udziału w programie.

Zgodnie z ChPL dla leku Pixuvri czynność serca należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia produktem Pixuvri i następnie okresowo. Jeśli w trakcie leczenia stwierdzi się toksyczny wpływ na serce, należy ponownie ocenić stosunek korzyści do ryzyka dalszego leczenia produktem Pixuvri.

Uwagi ekspertów klinicznych:

Poniżej przedstawiono uwagi do zapisów programu lekowego ekspertów, do których Agencja wystąpiła z prośbą o opinię:

[REDAKCYJA]

„Nie mam istotnych uwag do obecnej treści programu.”

[REDAKCYJA]

„Nie mam uwag do przedstawionego projektu programu lekowego, jest to rozsądny kompromis”

Dodatkowo, w związku z zawartą w zleceniu MZ prośbą o weryfikację zasadności uwzględnienia uwagi zaproponowanej przez Narodowy Fundusz Zdrowia, polegającej na dodaniu kolejnego kryterium kwalifikacji (pkt 1e) do proponowanego programu lekowego, tj. „udokumentowane niepowodzenie leczenia lekiem rytuksymab” (zwłaszcza w kontekście populacji, która wzięła udział w badaniach klinicznych dotyczących leku piksantron w przedmiotowym wskazaniu) wnioskodawca przekazał uzupełnienie wniosku o opinię prof. dr. hab. med. Dariusza Wołowca – Konsultanta Krajowego w dziedzinie Hematologii.

- Prof. dr hab. Dariusz Wołowicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie Hematologii:

„Zgodnie z dostępnymi danymi piśmiennictwa, lek piksantron jest wartościową opcją terapeutyczną dla pacjentów z opornym/nawrotowym agresywnym chłoniakiem nieziarniczym z komórek B, szczególnie w III i IV linii leczenia. W grupie tych chorych, dla których możliwości terapeutyczne są już bardzo ograniczone, piksantron jest jedyną zarejestrowaną technologią medyczną o skuteczności udowodnionej w randomizowanej próbie klinicznej. Choć aktualnie obowiązujące schematy leczenia chłoniaków z komórek B przewidują podanie rytuksymabu lub innego przeciwciała anti-CD20 już w pierwszej linii leczenia, to jednak pewna grupa pacjentów nie otrzymuje tego leku z uwagi np. na nietolerancję lub aktywną infekcję HBV. W tym kontekście należy zauważyć, że w badaniu rejestracyjnym Pettengell R i wsp. (Lancet Oncol. 2012; 13:696-706) nie wszyscy pacjenci otrzymali wcześniej rytuksymab, natomiast opublikowana w bież. roku analiza wyników tego leczenia (Pettengell R i wsp. Br J Haematol. 2016 Apr 26) nie wykazała istotnych różnic w skuteczności piksantronu uprzednio leczonych rytuksymabem. Dlatego też uważam, że przedmiotowy lek winien być refundowany ze środków publicznych dla pacjentów spełniających kryteria zgodne z charakterystyką produktu leczniczego niezależnie od tego czy we wcześniejszych liniach otrzymywali oni rytuksymab.”

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania lepiksantronu we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- 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/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.07.2016 r. przy zastosowaniu słów kluczowych pixurvi oraz pixantrone. Odnalezione w wyniku wyszukiwania rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Rekomendacje refundacyjne dla leku Pixuvri

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE 2014	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Monoterapia piksantronem jest rekomendowana jako opcja w leczeniu dorosłych pacjentów z wielokrotnie nawracającym lub opornym agresywnym chłoniakiem nieziarniczym z komórek B, tylko jeśli:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. pacjent był wcześniej leczony rytuksymabem oraz 2. p ksantron będzie stosowany jako 3 lub 4 linia leczenia oraz 3. wnioskodawca zapewni piksantron na warunkach uzgodnionych w ramach instrumentu dzielenia ryzyka. <p>Komitet stwierdził, iż dowody na wyższą skuteczność p ksantronu wobec obecnie stosowanych terapii, są ograniczone i niepewne (ang. non-robust). Obserwowano poprawę w zakresie odpowiedzi na leczenie, przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego w porównaniu z leczeniem wybranym przez lekarza, jednakże nie osiągnięto istotności statystycznej w zakresie tych punktów końcowych.</p> <p>Przy uwzględnieniu RSS wg poprawionego modelu wnioskodawcy ICER wynosi 18 500 £/qaly (analiza deterministyczna) oraz 22 000 £/qaly (analiza probabilistyczna). Komitet uznał prawdopodobieństwo tego, iż piksantron jest efektywny kosztowo w porównaniu z leczeniem wybranym przez lekarza, za akceptowalne. Komitet stwierdził, iż p ksantron może być rekomendowany jako kosztowo-efektywny.</p>
HAS 2013	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Komitet rekomenduje włączenie na listę leków szpitalnych we wskazaniu: 3 lub 4 linia leczenia agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B. Komitet dokona ponownej oceny leku 2 lata po wejściu na rynek.</p> <p>Komisja uznała, że lek Pixuvri zapewnia małą korzyść kliniczną (SMR) oraz nie zapewnia poprawy korzyści klinicznej (ASMR poziom V). Komisja wskazała na suboptymalny poziom dowodów na skuteczność leku oraz brak alternatywnych, zwalidowanych terapii w 3 lub 4 linii leczenia.</p>
SMC 2016	<p><u>Rekomendacja negatywna</u></p> <p>Rekomendacja negatywna z powodu niezłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny.</p>

AWMSG w 2012 r. wydało negatywną opinię odnośnie finansowania piksantronu z powodu nieprzedłożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny, jednakże powyższa opinia została zastąpiona przez opinię NICE z 2014 r. W 2015 r. irlandzkie NCPE stwierdziło, iż wydanie pełnej oceny farmakoekonomicznej nie jest konieczne. Niemiecki IQWIG w 2013 r. na podstawie zaprezentowanych danych ocenił, iż brak jest dowodów aby piksantron przynosił dodatkowe korzyści w porównaniu z komparatorem wybranym przez G-BA.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 30. Finansowanie leku Pixuvri ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Finansowany przez austriacki publiczny system opieki zdrowotnej w zarejestrowanym wskazaniu	Nie
Belgia	nd	nd	nd
Bułgaria	nd	nd	nd
Cypr	nd	nd	nd
Czechy	nd	nd	nd
Dania	100%	Finansowany w poszczególnych szpitalach	Nie
Estonia	nd	nd	nd
Finlandia	100%	Finansowany w poszczególnych szpitalach	Nie
Francja	100%	Refundowany na podstawie zapisu w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu	Nie
Grecja	brak refundacji	nd	nd
Hiszpania	100%	Refundowany na podstawie zapisu w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu	Nie
Holandia	100%	Refundowany na podstawie zapisu w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu	Nie
Irlandia	100%	Refundowany na podstawie zapisu w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu	Nie
Islandia	nd	nd	nd
Liechtenstein	nd	nd	nd
Litwa	nd	nd	nd
Luksemburg	nd	nd	nd
Łotwa	nd	nd	nd
Malta	nd	nd	nd
Niemcy	100%	Finansowany przez niemieckie fundusze opieki zdrowotnej (niemiecki system ubezpieczeń zdrowotnych) w zarejestrowanym wskazaniu	Nie
Norwegia	brak refundacji	nd	nd
Portugalia	nd	nd	nd
Rumunia	nd	nd	nd
Słowacja	100%	Refundowane leczenie może obejmować monoterapię w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym B-komórkowym o agresywnym przebiegu, którzy byli już leczeni rytuksymabem i poddawani są leczeniu trzeciego lub czwartego rzutu, w przypadku których nie przewiduje się już, aby inne terapie przyniosły korzyści	Tak
Słowenia	100%	Wyłącznie jako monoterapia pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym B-komórkowym o agresywnym przebiegu, w przypadku gdy wykorzystano już inne możliwości leczenia; lek jest refundowany dla Instytutu Onkologii w Lublanie	Nie

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Szwajcaria	nd	nd	nd
Szwecja	100%	Finansowany w poszczególnych szpitalach	Nie
Węgry	nd	nd	nd
Wielka Brytania	100%	Finansowany ze środków publicznych do stosowania w szpitalach NHS (Państwowej Służby Zdrowia) (publicznych) w Anglii i Walii u pacjentów leczonych wcześniej rytuksymabem – zatwierdzony przez Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (NICE)	Tak
Włochy	brak refundacji	nd	nd


Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Pixuvri jest finansowany w 12 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji wynosi 100%. W 2 krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli powyżej

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych, które zostały dopuszczone przez Prezesa Agencji do wykorzystania w analizie weryfikacyjnej.


Tabela 31. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Opinia
	<p>Argumenty ZA finansowaniem ze środków publicznych Chorzy na agresywne chłoniaki z komórek B, którzy są oporni na dwie linie leczenia a są w stanie ogólnym dobrym nie mają dobrych opcji leczniczych, a dzięki skutecznemu leczeniu mogą uzyskać dodatkowe miesiące i nawet lata życia.</p> <p>Argumenty PRZECIW finansowaniu ze środków publicznych Brak środków publicznych.</p> <p>Stanowisko WŁASNE ws. finansowania ze środków publicznych Popieram finansowanie programu lekowego w jego obecnej wersji, w której wprowadzono również zabezpieczenia przed niepotrzebnym stosowaniem leczenia u chorych, którzy nie mogą odnieść z tego korzyści.</p>

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W tabeli poniżej przedstawiono opinie organizacji pacjentów, które zostały dopuszczone przez Prezesa Agencji do wykorzystania w analizie weryfikacyjnej.

Tabela 32. Opinie organizacji pacjentów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Opinia
	<p>Argumenty ZA finansowaniem ze środków publicznych Pixantrone, powinien być finansowany, ponieważ jest to jedyny zarejestrowany lek u chorych z DLBCL w III linii leczenia. Na podkreślenie zasługuje fakt stosunkowo dobrych odpowiedzi u chorych ze wznową po wcześniejszym leczeniu Rituximabem, możliwość stosowania Pixantronu u osób wcześniej leczonych antracyklinami i lepsze wyniki potwierdzone w badaniu randomizowanym III fazy.</p> <p>Argumenty PRZECIW finansowaniu ze środków publicznych Brak.</p> <p>Stanowisko WŁASNE ws. finansowania ze środków publicznych Lek powinien być stosowany w programie lekowym przez doświadczony zespół lekarsko-pielęgniarski we współpracy z farmaceutami w oparciu o współpracę w monitorowaniu chorego z zespołem lekarskim wielospecjalistycznym w ośrodku o wyższej referencyjności. Produkt Pixuvri powinien podawać lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych przy zapewnionym dostępie do aparatury umożliwiającej regularne monitorowanie parametrów klinicznych, hematologicznych i biochemicznych w trakcie leczenia i po leczeniu. Kolejny raz powinien być więc to ośrodek o wyższej referencyjności.</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 10.06.2016 r., znak PLA.4600.230.2016.3.ISU (data wpływu do AOTMiT 10.06.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Pixuvri (piksantron) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 29 mg; 1 fiol. kod EAN: 5909991206475

Problem zdrowotny

ICD-10: C83, Chłoniaki nieziarnicze rozlane; C85 Inne i nieokreślone postaci chłoniaka nieziarniczego.

Chłoniaki nieziarnicze (NHL, ang. non-Hodking 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 nieziarnicznych są najczęściej węzły chłonne. Choroba może również rozwijać się od początku w innych narządach m.in. takich jak skóra bądź żołądek. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma) to grupa nowotworów układu chłonnego wywodząca się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, pochodzących z ośrodków rozmnażania.

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok. 35%), w tym chłoniaków agresywnych (ok. 80%). W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok i wzrasta ona z wiekiem – od 2/100 000 w wieku 20–24 lat, 45/100 000 w wieku 60–64 lat do 112/100 000 w wieku 80–84 lat. Ponad 50% chorych na DLBCL ma więcej niż 65 lat.

Etiologia większości DLBCL pozostaje niewyjaśniona. Istnieje wiele czynników o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem, w tym środowiskowe, infekcyjne, immunologiczne i jatrogenne.

Rozpoznanie DLBCL opiera się na badaniu histopatologicznym, które należy rozszerzyć o badania immunofenotypowe z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych. Rozpoznanie histopatologiczne DLBCL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali Ann Arbor i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeks Prognostycznego (IPI, International Prognostic Index).

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B należą do chłoniaków agresywnych w przebiegu, przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. Mimo agresywnego przebiegu klinicznego, DLBCL cechuje znaczna wrażliwość na immunochemioterapię i radioterapię.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca do analizy klinicznej jako komparator wybrał zastosowanie chemioterapii (+/- rytuksymab). Zgodnie z analizą wnioskodawcy oraz Obwieszczeniem MZ z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 68) następujące substancje czynne są finansowane we wskazaniu obejmującym populację docelową i stanowią technologie alternatywne dla leczenia piksantronem: bendamustyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, deksametazon, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, karboplatyna, melfalan, mesna, metylprednizolon, mitoksantron, prednizon, winkrystyna (podawane w monoterapii lub w schemacie).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskodawca do analizy klinicznej włączył 1 badanie RCT PIX301 (publikacja Pettengell 2012, raport EMA 2012, rekomendacja NICE 2014 oraz abstrakt Pettengell 2013) bezpośrednio porównujące piksantron (PIX) względem chemioterapii (CHEM) w postaci różnych leków podawanych w monoterapii w populacji docelowej. W niniejszej AWA dodatkowo przedstawiono wyniki z najnowszej publikacji Pettengell 2016.

Do analizy bezpieczeństwa wnioskodawca dodatkowo włączył prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne badanie Borchmann 2003 - ze względu na włączenie do tego badania chorych w różnych liniach leczenia, w analizie wnioskodawcy nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności, a jedynie ocenę profilu bezpieczeństwa.

W niniejszej AWA, w zakresie wyników dotyczących skuteczności leczenia przedstawiono wyłącznie dane dostępne dla pacjentów z 3. i 4. linii leczenia, w podziale na subpopulacje: mITT, do której włączono pacjentów u których histologia agresywnego chłoniaka B komórkowego potwierdzona została na podstawie powtórnej lokalnej oceny badaczy, oraz HITT – histologia agresywnego chłoniaka B-komórkowego potwierdzona na podstawie oceny niezależnej.

Zgodnie z wynikami badania PIX301 (dane z NICE 2014) mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) była dłuższa w grupie stosującej PIX, niż w grupie CHEM (w obu analizowanych populacjach), jednak różnice nie były istotne statystycznie: mITT, HR (95% CI) = 0,76 (0,47; 1,24); HITT, HR (95% CI) = 0,67 (0,40; 1,12). Otrzymany czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) także był dłuższy w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Dla populacji HITT hazard względny wynosił: HR (95% CI) = 0,64 (0,54; 0,75) i różnice były IS na korzyść ocenianej interwencji.

W badaniu PIX301 wykazano, iż stosowanie PIX wiąże się z istotnym statystycznie, częstszym uzyskaniem potwierdzonej lub niepotwierdzonej odpowiedzi całkowitej (CR/CRu) względem chorych otrzymujących chemioterapię w monoterapii. W grupie PIX odsetek ten wyniósł 28% w populacji mITT oraz 23,1% w populacji HITT, zaś w grupie CHEM odpowiednio 4,1% oraz 5,1%. Istotnie statystycznie częściej raportowano również potwierdzoną odpowiedź całkowitą (CR) w grupie PIX: 18,0% w populacji mITT, 17,9% w populacji HITT względem grupy CHEM: 0,0% w obu subpopulacjach. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie w populacji mITT, wynosił 48,0% w grupie PIX oraz 12,2% w grupie CHEM. W populacji HITT wskaźnik ten wynosił odpowiednio 43,6% oraz 12,8%. Różnice między grupami były IS w obu analizowanych populacjach.

Wyniki badania PIX301 przedstawione przez wnioskodawcę charakteryzowały się kilkoma ograniczeniami, z których najważniejsze to m.in. mała liczebność badania (mniejsza niż zakładano), charakterystyka grupy kontrolnej oraz analiza wyników w podgrupach ze względu na linię leczenia (rozdz. 4.3. Komentarz Agencji). Ograniczenia dotyczące analizy klinicznej wnioskodawcy, w niniejszej AWA szczegółowo wskazano m.in. w rozdziale 4.1.3.2 Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy oraz w rozdziale 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Analiza bezpieczeństwa

U około połowy pacjentów, stosujących PIX odnotowano poważne zdarzenia niepożądane. W grupie PIX częściej występowały infekcje i zakażenia (21% vs 17%), wstrząs septyczny (3% vs 0%) oraz zaburzenia sercowe (9% vs 4,5%). Zespół ostrej niewydolności oddechowej (n = 1) oraz zapalenie płuc (n = 2) odnotowano jedynie w grupie PIX. W grupie stosującej CHEM wśród poważnych ZN częściej występowały progresje nowotworów (2% vs 13%), trombocytopenia (1,5% vs 9%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (6% vs 10%). Ciężkie ZN spowodowane neutropenią były raportowane nieco częściej w grupie PIX (13% vs 9%), podobnie jak gorączka neutropeniczna (6% vs 3%).

Liczba ZN w stopniu nasilenia 3. i 4. była niższa w grupie CHEM. Neutropenia i leukopenia były najczęściej zgłaszanymi ZN w stopniu 3. i 4. (41% w grupie PIX i 23% w grupie CHEM). Największe różnice w liczbie ZN między grupą PIX, a CHEM odnotowano dla: neutropenii (50% vs 23%), leukopenii (25% vs 10%), astenii (23% vs 13%), infekcji (43% vs 28%), obniżenia LVEF (19% vs 10%), anoreksji (12% vs 6%), progresji nowotworu (1,5% vs 13%), kaszlu (22% vs 5%) oraz przebarwień skóry (10,3% vs 0%).

Największe różnice między PIX a CHEM w odsetku ZN związanych z leczeniem odnotowano dla neutropenii (48,5% vs 22%), leukopenii (25% vs 10%), obniżenia LVEF (19% vs 4,5%), przebarwień skóry (10% vs 0%).

Zgony odnotowano w obu badanych grupach: zgony ogółem 72,1% w grupie PIX vs 77,6% w grupie CHEM, związane z leczeniem: 2,9% PIX vs 1,5% CHEM, z powodu zdarzeń niepożądanych: 20,6% PIX vs 20,9% CHEM.

Ponadto, w grupie PIX odnotowano nieco większy odsetek pacjentów wycofanych z badania z powodu wystąpienia ZN, niż w grupie CHEM (43% vs 37%). Wśród najczęstszych powodów znalazło się wystąpienie neutropenii (10%), zaburzeń kardiologicznych i astenii (po 7%).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Według modelu wnioskodawcy w wariacie z RSS stosowanie piksantronu w porównaniu z chemioterapią wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,61 QALY przy koszcie wyższym w perspektywie wspólnej

W wariacie bez RSS stosowanie piksantronu w porównaniu z chemioterapią wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,61 QALY przy koszcie wyższym w perspektywie wspólnej o ok. 77 tys. zł. Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności ICUR wynosi ok. 126 tys. zł/QALY.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość,

jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynoszą odpowiednio **2 188,53 zł** w wariantcie bez RSS, oraz [REDAKTOWANO]

W związku z przedstawieniem przez wnioskodawcę w analizie klinicznej wyników badania z randomizacją potwierdzającego wyższość technologii wnioskowanej nad technologią opcjonalną refundowaną ze środków publicznych w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Modele przedstawione przez wnioskodawcę charakteryzują się dużą wrażliwością na zmiany uwzględnionych parametrów. W ramach analizy wrażliwości największą zmianę wyników powodowała zmiana parametrów dotyczących modelowania przeżycia całkowitego, co wynika przede wszystkim z małej „dojrzałości” danych uzyskanych w badaniu. Obliczenia analityków Agencji wskazują na możliwy znaczny wzrost szacowanych wartości inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności.

Do głównych ograniczeń analizy wnioskodawcy należą: jakość danych dotyczących przeżycia całkowitego, brak danych dotyczących jakości życia w analizowanej populacji (w badaniu klinicznym PIX301 dane takie nie były zbierane) oraz jakość badania klinicznego na którym opiera się modelowanie (mała liczebność badania, niedojrzałość danych dotyczących przeżycia całkowitego, charakterystyka badanej populacji). Dodatkowe ograniczenia analizy wnioskodawcy, w niniejszej AWA wskazano w rozdziale 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.

Obliczenia własne Agencji

Oszacowania uzyskane przy założeniu alternatywnych wartości parametrów (alternatywne wartości użyteczności oraz zmianę prognozowania przeżycia na bardziej konserwatywną) wskazują na wzrost wartości ICUR do ok. 300 tys. zł/QALY w wariantcie bez RSS oraz [REDAKTOWANO]. Należy podkreślić, iż uwzględnione konserwatywne oszacowania przeżycia na podstawie krzywych Weibull'a, nadal charakteryzują się znaczną niepewnością związaną z określeniem ich o niewłaściwą dla problemu decyzyjnego populację (m.in. odsetek wcześniejszego stosowania rytuksymabu, analiza w populacji mITT nie zaś w HITT).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Pixuvri (piksantron) w ramach wnioskowanego programu lekowego. Liczbę chorych na agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B wnioskodawca oszacował na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów. Udziały w rynku technologii wnioskowanej oraz komparatorów w scenariuszu nowym wnioskodawca także określił na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Założenia dotyczące powierzchni i masy ciała (wykorzystywane w celu wyznaczenia kosztów chemioterapii) wnioskodawca przyjął w oparciu o dane z badania PIX301.

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Pixuvri we wnioskowanym wskazaniu, w wariantcie nieuwzględniającym RSS, roczne wydatki NFZ wzrosną w I roku refundacji o 14,7 mln zł i o 24,6 mln zł w II roku finansowania. [REDAKTOWANO]

W analizie wnioskodawcy zostały przedstawione scenariusze skrajne, tj. generujące największe lub najmniejsze wydatki z punktu widzenia NFZ. Jako założenia scenariuszy skrajnych przyjęto alternatywne założenia odnośnie wielkości populacji. W perspektywie płatnika publicznego bez uwzględniania RSS, w wariantcie minimalnym przewidywane wydatki wyniosą ok. 11,8 mln zł w I roku oraz 19,8 mln zł w II roku refundacji. [REDAKTOWANO]

W wariantcie maksymalnym, bez uwzględniania RSS przewidywane wydatki wyniosą 15,6 mln zł w I roku oraz 26,2 mln zł w II roku refundacji. [REDAKTOWANO]

W analizie dodatkowej wpływu na budżet uwzględniono możliwość stosowania obok chemioterapii w monoterapii także schematów wielolekowych. Uwzględnione zostały wszystkie opcje terapeutyczne stosowane w praktyce klinicznej, wskazane przez ekspertów klinicznych. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy uwzględnienie schematów wielolekowych nie wpływa znacząco na uzyskane koszty inkrementalne. W rozdziale 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy przedstawiono ograniczenia/wątpliwości zidentyfikowane przez analityków Agencji.

Obliczenia własne Agencji

W związku z wątpliwościami odnośnie wybranej przez wnioskodawcę długości horyzontu czasowego oraz możliwości ustalenia się w tym czasie równowagi przeprowadzono analizę dla wielkości populacji w zakresie od 400 do 500 pacjentów (wartość 500 została wskazana przez eksperta Agencji). W perspektywie płatnika publicznego w wariantcie bez uwzględniania RSS, prognozowane wydatki wyniosą od [REDAKTOWANO]

■ w zależności od wielkości populacji leczonej docelowo piksantronem. W wariantach z RSS prognozowane wydatki wyniosą ■ w zależności od wielkości populacji leczonej docelowo piksantronem.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne dla leku Pixuvri (rekomendacja NICE z 2014 r. oraz HAS z 2013 r.). Szkockie SMC w 2016 r. wydało negatywną rekomendację z powodu niezłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny. Dodatkowo, AWMSG w 2012 r. wydało negatywną opinię odnośnie finansowania piksantronu z powodu nieprzedłożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny, jednakże powyższa opinia została zastąpiona przez opinię NICE z 2014 r. W 2015 r. irlandzkie NCPE stwierdziło, iż wydanie pełnej oceny farmakoeconomicznej nie jest konieczne. Niemiecki IQWiG w 2013 r. na podstawie zaprezentowanych danych ocenił, iż brak jest dowodów aby piksantron przynosił dodatkowe korzyści w porównaniu z komparatorem wybranym przez G-BA.

13. Źródła

Badania pierwotne	
Pettengell 2012	Pettengell R. et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial, <i>The Lancet Oncology</i> 2012; 13: 696–706
Pettengell 2013	Pettengell R. et al. Pixantrone monotherapy in histologically confirmed, relapsed or refractory aggressive B-cell non-hodgkin lymphoma: Post hoc analysis from a phase III trial, <i>Haematologica</i> . Conference: 18th Congress of the European Hematology Association Stockholm Sweden. Conference Start: 20130613 Conference End: 20130616. Conference Publication: 98 (pp 132-133)
EMA 2012	European Medicines Agency, CHMP assessment report, Pixuvri, 16 February 2012 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002055/WC500127970.pdf (dostęp na dzień: 09.08.2016)
Pettengell 2016	Pettengell R. et al. Monotherapy with pixantrone in histologically confirmed relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: post-hoc analyses from a phase III trial. <i>British Journal of Haematology</i> . 2016 Apr 26
Borchmann 2003	Borchmann P., Morschhauser F., Parry A. i in., Phase-II study of the new aza-anthracenedione, BBR 2778, in patients with relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphomas, <i>Haematologica</i> 2003, 88 (8): 888-894
Eyre 2016	Eyre T. et al. Results of a multicentre UK-wide retrospective study evaluating the efficacy of pixantrone in relapsed, refractory diffuse large B cell lymphoma, <i>British Journal of Haematology</i> , 2016, 173, 896–904
Analiza ekonomiczna	
Soini 2011	Soini E.J., Martikainen J.A., Nousiainen T., Treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma with or without rituximab: cost-effectiveness and value of information based on a 5-year follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 22: 1189-1197, 2011
Muszbek 2016	Muszbek N., Kadambi A., Lanitis T. i in., The cost-effectiveness of pixantrone for third-/fourth-line treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. <i>Clin Ther</i> . 2016.
Rekomendacje kliniczne	
NCCN 2016	National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas. version 3.2016
AHS 2016	Alberta Health Services, Clinical Practice Guideline. LYMPHOMA, kwiecień 2016 http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf (dostęp na dzień:09.08.2016)
ESMO 2015	European Society for Medical Oncology, Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 26 (Supplement 5): v116–v125, 2015 https://annonc.oxfordjournals.org/content/26/suppl_5/v116.full.pdf+html (dostęp na dzień:09.08.2016)
PTOK 2013	Warzocha K. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_chloniaki_rozlaneB.pdf (dostęp na dzień:09.08.2016)
Rekomendacje refundacyjne	
NICE 2014	National Institute for Health and Care Excellence, Pixantrone monotherapy for treating multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's B-cell lymphoma. Technology appraisal guidance, 26 February 2014 https://www.nice.org.uk/guidance/ta306/resources/pixantrone-monotherapy-for-treating-multiply-relapsed-or-refractory-aggressive-nonhodgkins-bcell-lymphoma-82602369336517 (dostęp na dzień:09.08.2016)
HAS 2013	Haute Autorite de Sante, Transparency Committee opinion 10 lipca 2013, PIXUVRI 29 mg, powder for concentrate for solution for infusion http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/pixuvri_ct12646.pdf (dostęp na dzień:09.08.2016)
SMC 2016	Scottish Medicines Consortium, Statement of Advice: pixantrone (Pixuvri®) 29 mg power for concentrate for solution for infusion (No: 1138/16) https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pixantrone_Pixuvri_Non_Sub_FINAL_Jan_2016_for_website.pdf (dostęp na dzień:09.08.2016)
Pozostałe publikacje	
ChPL PIXUVRI	Charakterystyka Produktu Leczniczego PIXUVRI (data aktualizacji:02/06/2015)
MZ 29062016	Obwieszczenie MZ z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna „Pixuvri® (piksantron) w leczeniu dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B”, [redacted] Wersja 1.0, Warszawa, 25 lutego 2016 r.
- Załącznik 2. Analiza ekonomiczna „Pixuvri® (piksantron) w leczeniu dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B”, [redacted] Wersja 1.0, Warszawa, 25 lutego 2016 r.
- Załącznik 3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Pixuvri® (piksantron) w leczeniu dorosłych chorych na wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B”, [redacted] Wersja 1.0, Warszawa, 25 lutego 2016 r.
- Załącznik 4. Analiza racjonalizacyjna „Oszacowanie skutków zniesienia ograniczeń w refundacji leków złożonych stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego do wskazań zarejestrowanych”, [redacted] Warszawa, luty 2016 r.