

Rekomendacja nr 54/2016

z dnia 26 sierpnia 2016 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Pixuvri
(piksantron) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 29 mg;
1 fiol. w ramach programu lekowego: „Piksantron w leczeniu
chłoniaków złośliwych (ICD-10 C 83, C 85)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Pixuvri (piksantron) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 29 mg; 1 fiol. kod EAN: 5909991206475 w ramach programu lekowego: „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C 83, C 85)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, za niezasadne objęcie finansowaniem piksantronu w leczeniu chłoniaków złośliwych. Dostępne jest tylko jedno, średniej jakości badanie (PIX301) dowodzące skuteczności wnioskowanej interwencji. Jego wiarygodność metodologiczną, ze względu na brak zaślepienia oceniono na 3 z 5 punktów w skali Jadad. Dodatkowo, konstrukcja badania nie do końca odpowiadała proponowanemu wskazaniu. W ramieniu komparatora populację stanowili pacjenci stosujący wyłącznie monoterapię (nie uwzględniono rytuksymabu) bez ograniczenia do 3 i 4 linii leczenia (zgodnie z wnioskiem). W badaniu największy odsetek pacjentów w grupie kontrolnej otrzymywał oksaliplatynę (45%), która nie została uwzględniona przez wnioskodawcę jako komparator, a gemcytabina, której wskazanie refundacyjne jest najbardziej zbliżone do wnioskowanego była stosowana jedynie przez 1% pacjentów w grupie kontrolnej.

Wyniki badania PIX301 wskazują na skuteczność terapii piksantronem w odniesieniu do takich punktów końcowych jak: przeżycie wolne od progresji, uzyskanie potwierdzonej lub niepotwierdzonej odpowiedzi całkowitej, uzyskanie odpowiedzi całkowitej, uzyskanie odpowiedzi na leczenie. Jednakże, wynik dotyczący przeżycia całkowitego nie był istotny statystycznie.

Analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do zgonów. Jednakże, stosowanie piksantronu w porównaniu z komparatorem wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia: działań niepożądanych ogółem, zaburzeń krwi i układu chłonnego ogółem, leukopenii, neutropenii, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej ogółem, przebarwień

skóry, zapalenia błon śluzowych, zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych ogółem, obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia po uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka jest efektywna kosztowo. Jednakże obliczenia Agencji wskazują, że terapia piksantronem może okazać się nieefektywna kosztowo, ICUR bez uwzględnienia RSS wynosił 330 096 PLN/QALY.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

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

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

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.

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).

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi za komparator dla wnioskowanej technologii należy uznać (podawane w monoterapii, w schemacie i/lub z rytuksymabem): bendamustynę, cisplatynę, cyklofosfamid, cytarabinę, deksametazon, doksorubicynę, epirubicynę, etopozyd, gemcytabinę, ifosfamid, karboplatynę, melfalan, mesnę, metylprednizolon, mitoksantron, prednizon, winkrystynę.

Wszystkie wyżej wymienione substancje są dostępne dla pacjenta bezpłatnie w ramach lecznictwa szpitalnego.

Opis wnioskowanego świadczenia

Substancją czynną produktu leczniczego Pixuvri jest piksantron, antracenedion o działaniu cytotoksycznym.

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 nieziarniczym 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)”.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W ramach analizy klinicznej przedstawiono 1 randomizowane badanie z grupą kontrolną (RCT – ang. *randomized clinical trial*) PIX301 (publikacja Pettengell 2012, raport European Medicines Agency (EMA) 2012, rekomendacja National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2014 oraz abstrakt Pettengell 2013) bezpośrednio porównujące piksantron (PIX) względem chemioterapii (CHEM), rozumianej jako różne leki podawane w monoterapii w populacji docelowej.

Do badania PIX301 włączono 140 pacjentów. W grupie badanej podawano lek Pixuvri, natomiast w grupie kontrolnej stosowano monoterapię innym, wybranym przez badacza, lekiem stosowanym w chemioterapii. Mediana wcześniejszych linii chemioterapii wyniosła 3 (zakres: 2,0 - 9,0) miesiące. Mediana okresu obserwacji wynosiła 21,8 miesiąca dla grupy przyjmującej piksantron oraz 20,6 miesiąca dla komparatora. Wiarygodność metodologiczna badania została oceniona na 3/5 punktów w skali Jadad (odjęcie punktów wynikało z braku przeprowadzenia zaślepienia wśród pacjentów).

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

Ze względu na fakt, że ogólna populacja pacjentów w badaniu PIX301 była szersza niż wnioskowana, dlatego też poniżej przedstawiono wyłącznie wyniki dostępne dla pacjentów z 3. i 4. linii leczenia, w podziale na subpopulacje:

- zmodyfikowana populacja zgodnie z zaplanowanym leczeniem (mITT – ang. *modified intention to treat*) – włączono do niej pacjentów u których histologia agresywnego chłoniaka B komórkowego potwierdzona została na podstawie powtórnej lokalnej oceny badaczy: 50 w grupie PIX oraz 49 w grupie CHEM;
- populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem o potwierdzonej histologii (HITT – ang. *histologically intent to treat*) – włączano do niej pacjentów u których histologia agresywnego chłoniaka B-komórkowego potwierdzona została na podstawie oceny niezależnej. Liczebność wynosiła po 39 chorych w obu grupach (PIX i CHEM).

Zgodnie z wynikami badania PIX301 (dane z NICE 2014) nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w medianie czasu przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*) pomiędzy grupą stosującą PIX, a grupą CHEM (w obu analizowanych populacjach).

Zgodnie z wynikami badania PIX301, stosowanie PIX w porównaniu z CHEM wiązało się z istotną statystycznie różnicą dla następujących punktów końcowych:

- w populacji HITT wiązało się ze zmniejszeniem o 56% ryzyka progresji choroby, ryzyko względne (HR – ang. *hazard ratio*) wynosiło 0,44 (95% CI: 0,27; 0,71);
- w populacji mITT wiązało się z wyższym o 24% prawdopodobieństwem uzyskania potwierdzonej lub niepotwierdzonej odpowiedzi całkowitej (CR/CRu – ang. *complete response/unconfirmed complete response*) – różnica ryzyk (RD – ang. *risk difference*) wynosiła 0,24 (95% CI: 0,10; 0,38), iloraz szans (OR – ang. *odds ratio*) wynosił 9,14 (95% CI: 1,95; 45,79);
- w populacji HITT wiązało się z wyższym o 18% prawdopodobieństwem uzyskania CR/CRu – RD=0,18 (95% CI: 0,03; 0,33), OR=5,55 (95% CI: 1,11; 27,66);
- w populacji mITT wiązało się z wyższym o 18% prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi całkowitej (CR – ang. *complete response*) – RD=0,18 (95% CI: 0,07; 0,29), OR=8,64 (95% CI: 2,21; 33,77);
- w populacji HITT wiązało się z wyższym o 18% prawdopodobieństwem uzyskania CR – RD=0,18 (95% CI: 0,05; 0,31), OR=8,75 (95% CI: 1,87; 40,93);
- w populacji mITT wiązało się z wyższym o 36% prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie – RD=0,36 (95% CI: 0,19; 0,52), OR=6,62 (95% CI: 2,39; 18,32);
- w populacji HITT wiązało się z wyższym o 31% prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie – RD=0,31 (95% CI: 0,12; 0,50), OR=5,25 (95% CI: 1,69; 16,30);

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami badania PIX301 nie wiązało się z istotną statystycznie różnicą w zakresie częstości występowania zgonów w analizowanym okresie obserwacji.

Natomiast stosowanie PIX w porównaniu z CHEM istotnie statystycznie zwiększało ryzyko wystąpienia następujących działań niepożądanych:

- o 24% zwiększało ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem – RD=0,24 (95%CI: 0,09; 0,39), OR=3,23 (95% CI: 1,49; 7,00), a NNH (ang. *number needed to harm* – liczba pacjentów, u których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego) wynosi 3 (95% CI: 2; 9);
- o 32% zwiększało ryzyko wystąpienia zaburzeń krwi i układu chłonnego ogółem – RD=0,32 (95% CI: 0,16; 0,48), OR=3,75 (95% CI:1,84; 7,64), a NNH=3 (95% CI: 2;6);
- o 15% zwiększało ryzyko wystąpienia leukopenii – RD=0,15 (95% CI: 0,2; 0,27), OR=2,86 (95% CI:1,10; 7,43), a NNH=6 (95% CI: 3;50);
- o 26% zwiększało ryzyko neutropenii – RD=0,26 (95% CI: 0,11; 0,42), OR=3,27 (95% CI:1,55; 6,89), a NNH=3 (95% CI: 2;9);
- o 13% zwiększało ryzyko wystąpienia zaburzeń skóry i tkanki podskórnej ogółem – RD=0,13 (95% CI: 0,01; 0,26), OR=2,64 (95% CI:1,01; 6,91), a NNH=3 (95% CI: 3; 100);
- o 10% zwiększało ryzyko wystąpienia przebarwień skóry – RD=0,10 (95% CI: 0,03; 0,18), OR=7,99 (95% CI: 1,75; 36,39), a NNH= 10 (95% CI: 5; 33);
- o 10% zwiększało ryzyko wystąpienia zapalenia błon śluzowych – RD=0,10 (95% CI: 0,02; 0,18), OR= 8,80 (95% CI: 1,07; 72,44), a NNH= 10 (95% CI: 5; 50);
- o 13% zwiększało ryzyko wystąpienia zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych ogółem – RD=0,13 (95% CI: 0,01; 0,26), OR=2,64 (95% CI: 1,01; 6,91), a NNH= 7 (95% CI: 3; 100);
- o 15% zwiększało ryzyko obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF – ang. *left ventricular ejection fraction*) – RD=0,15 (95% CI: 0,04; 0,25), OR=5,04 (95% CI: 1,37; 18,62), a NNH= 6 (95% CI: 4; 25).

Dla pozostałych działań niepożądanych nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (Baza ADRReports) raportowano przypadki zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych PIX, które zostały wskazane w tabeli poniżej. Do czerwca 2016 roku odnotowano 68 zgłoszeń, z czego najczęściej zgłaszano:

- zaburzenia krwi i układu chłonnego – 36 przypadków;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania – 28 przypadków;
- zakażenia i zarażenia pasożytnicze – 14 przypadków;
- zaburzenia żołądka i jelit – 13 przypadków;
- urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach – 3 przypadków;
- nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) – 12 przypadków.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- wnioskodawca przedstawił tylko jedno badanie RCT (PIX301). Obejmowało ono 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 zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem układu krwiotwórczego;
- 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. Odnaleziono publikację Pettengel 2016, w której potwierdzono wyniki przedstawione w abstrakcie Pettengell 2013, jednakże wyniki uzyskane z publikacji NICE 2014 nie zostały opublikowane w czasopiśmie recenzowanym, a wnioskodawca nie przedłożył danych pierwotnych w celu weryfikacji;
- 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.

Na niepewność przedstawionych wyników ma wpływ fakt, że wyniki odnoszące się do bezpieczeństwa dotyczą populacji ogólnej, a nie docelowej (3. lub 4. linii leczenia). Ze względu na zaawansowany stan kliniczny, chorzy stanowiący populację docelową, mogą cechować się większą podatnością na występowanie zdarzeń/działań niepożądanych.

Wszystkie powyższe ograniczenia mogą spowodować, że wyniki przedstawione przez wnioskodawcę nie będą miały odzwierciedlenia w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 125 955 PLN (3 x 41 985 PLN).

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

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów z perspektywy płatnika publicznego (tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w dożywotnym horyzoncie czasowym. W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W analizie wnioskodawcy uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków i ich podania;
- koszty monitorowania leczenia;
- koszty leczenia działań niepożądanych;
- koszty opieki paliatywnej i terminalnej.

Zgodnie z powyższymi założeniami ICUR wynosił:

- z perspektywy wspólnej:
 - [redacted]/QALY – z uwzględnieniem RSS;
 - 126 167 PLN/QALY – bez uwzględnienia RSS;
- z perspektywy płatnika publicznego:
 - [redacted]/QALY – z uwzględnieniem RSS;
 - 125 898,51 PLN/QALY – bez uwzględnienia RSS.

Uwzględniając powyżej oszacowany ICUR, cena progowa wnioskowanej technologii wynosi:

- z perspektywy wspólnej:

- [redacted] – z uwzględnieniem RSS;
- 2 188,53 PLN – bez uwzględnienia RSS;
- z perspektywy płatnika publicznego:
 - [redacted] – z uwzględnieniem RSS;
 - 2 193,31 PLN – bez uwzględnienia RSS.

Ograniczenia analizy

Podstawą analizy ekonomicznej są wyniki analizy klinicznej, dlatego też wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczących skuteczności wnioskowanej technologii, mają zastosowanie do oceny efektywności. Ze względu na brak badań bezpośrednich dla porównania piksantronu z chemioterapią ogółem (mono i politerapia), nie jest znana efektywność wnioskowanej technologii w całej populacji, a jedynie w jej fragmencie.

Dodatkowo na wiarygodność przedstawionych wyników, wpływa fakt, że:

- w ramach analizy klinicznej nie wykazano wpływu wnioskowanej technologii na jakość życia;
- 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 analizie ekonomicznej 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.

Natomiast na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- 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), np. w przypadku zmiany modelu na Weibulla ICUR (bez uwzględnienia RSS) rośnie z 126 167 PLN do 185 246 PLN;
- analiza ekonomiczna wnioskodawcy oparta jest na wynikach uzyskanych w populacji określonej w analizie klinicznej 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);
- 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 opisanej publikacji;
- wnioskodawca przyjął w analizie wrażliwości wartości 0,65 dla PFS oraz 0,47 dla przeżycia po progresji choroby (PPS – ang. *post-progression survival*). Wartości te mogły zostać 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). Zasadnym wydaje się przedstawienie analizy dla wartości użyteczności zgodnie z linią leczenia.

Wszystkie powyższe ograniczenia mogą spowodować, że wyniki przedstawione przez wnioskodawcę nie znajdą odzwierciedlenia w rzeczywistości płatnika publicznego.

W związku ze wskazanymi wcześniej ograniczeniami Agencja przeprowadziła dodatkowe obliczenia w celu oszacowania niepewności uwzględnionych w analizie wnioskodawcy założeń. W obliczeniach przyjęto alternatywne wartości użyteczności oraz zmianę prognozowania przeżycia na bardziej konserwatywną:

- modelując OS i PFS przy użyciu krzywych Weibull'a – ICUR bez uwzględnienia RSS wyniósł 185 246 PLN/QALY;
- przy założeniu użyteczności na poziomie PFS: 0,43; PPS: 0,28 – ICUR bez uwzględnienia RSS wyniósł 229 700 PLN/QALY;
- uwzględniając obie powyższe zmiany jednocześnie - ICUR bez uwzględnienia RSS wyniósł 330 096 PLN/QALY.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345);

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

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił randomizowane badanie dowodzącego wyższości wnioskowanej technologii nad technologią aktualnie refundowaną, dlatego też nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345).

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

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

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

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

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie

w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii pikstantronem we wnioskowanym wskazaniu dokonano w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- 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 leczenia w kolejnej linii (w tym koszt terminalnej fazy choroby nowotworowej);
- koszty opieki paliatywnej.

Wnioskodawca oszacował populację docelową na 234 pacjentów w 1 roku, 346 w 2 roku analizy.

Zgodnie z powyższymi założeniami lek Pixuvri spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego w wysokości:

- w wariacie nieuwzględniającym RSS:
 - 14,7 mln PLN w 1 roku;
 - 24,6 mln PLN w 2 roku;
- w wariacie z uwzględnieniem RSS:

[redacted]
[redacted]

Ograniczenia analizy

U podstaw wiarygodnej analizy wpływu na budżet jest oszacowanie populacji jak najbliższe rzeczywistego, natomiast wartość przedstawiona przez wnioskodawcę może nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika publicznego. 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.

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. 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”.

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). Z perspektywy płatnika publicznego w wariacie bez uwzględniania RSS, prognozowane wydatki wyniosą od [redacted] PLN w zależności od wielkości populacji leczonej docelowo

piksantronem. W wariancie z RSS prognozowane wydatki wyniosą od [redacted] w zależności od wielkości populacji leczonej docelowo piksantronem.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Obliczenia wykonane przez Agencję wskazują, że wnioskowana technologia nie zawsze jest efektywna kosztowo. Zasadnym wydaje się aby przy pomocy RSS omawiana technologia była efektywna kosztowo w każdym wariancie.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W ramach weryfikacji przedstawionego programu lekowego zidentyfikowano następujące zagrożenia:

1. Kryteria kwalifikacji – wcześniejsze leczenie

W kryteriach kwalifikacji pominięto jedno z 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 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.

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 jakikolwiek 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/m² 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.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

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.”

Zgodnie z przedstawionymi wyliczeniami wnioskodawcy, wprowadzenie tego rozwiązania spowoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące wnioskowanego wskazania:

- The National Comprehensive Cancer Network 2016;
- Alberta Health Services 2016;

- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2015;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013.

Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów w 3. i dalszych liniach nie są jednoznaczne. Większość zaleca udział w badaniach klinicznych bądź leczenie paliatywne (tylko w rekomendacji ESMO wskazano piksantron z nazwy). W 3. linii leczenia u wybranych pacjentów z nawrotem po długim okresie kontroli choroby można zastosować chemioterapię skojarzoną. Zgodnie z rekomendacją ESMO 2015, piksantron wykazał pewną skuteczność u uprzednio intensywnie leczonych pacjentów. Pacjenci ci powinni jednak zostać włączeni do badań klinicznych testujących aktywność innych innowacyjnych leków.

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne odnoszące się do wnioskowanej technologii:

- 2 pozytywne:
 - NICE 2014 – zgodnie z jej treścią monoterapia piksantronem jest rekomendowana jako opcja w leczeniu dorosłych pacjentów z wielokrotnie nawracającym lub opornym agresywnym chłoniakiem nieziarniczym z komórek B, tylko jeśli:
 - pacjent był wcześniej leczony rytuksymabem oraz
 - piksantron będzie stosowany jako 3 lub 4 linia leczenia oraz
 - wnioskodawca zapewni piksantron na warunkach uzgodnionych w ramach instrumentu dzielenia ryzyka;
 - Haute Autorité de Santé 2013 – zgodnie z jej treścią komitet rekomenduje włączenie na listę leków szpitalnych we wskazaniu: 3 lub 4 linia leczenia agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B, a po 2 latach Komitet dokona ponownej oceny leku. Komisja uznała, że lek Pixuvri zapewnia małą korzyść kliniczną oraz nie zapewnia poprawy korzyści klinicznej. Komisja wskazała na suboptymalny poziom dowodów na skuteczność leku oraz brak alternatywnych, zwalidowanych terapii w 3 lub 4 linii leczenia;
- 1 negatywną:
 - Scottish Medicines Consortium 2016 – zgodnie z jej treścią, rekomendacja była negatywna z powodu niezłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny.

Dodatkowo All Wales Medicines Strategy Group 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 National Centre for Pharmacoeconomics stwierdziło, iż wydanie pełnej oceny farmakoekonomicznej nie jest konieczne. Niemiecki Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Pixuvri jest finansowany w 12 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych): Austria, Dania, Finlandia, Francja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Niemcy, Słowacja, Słowenia, Szwecja, Wielka Brytania. Najczęściej poziom refundacji wynosi 100%. W 2 krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka: Słowacja, Wielka Brytania. Rozpatrywany lek jest finansowany w 1 kraju (Słowacja) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.06.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.230.2016.3.ISU), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i

ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Pixuvri (piksantron) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 29 mg; 1 fiol. kod EAN: 5909991206475 w ramach programu lekowego: „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C 83, C 85)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 93/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Pixuvri (piksantron) kod EAN: 5909991206475, w ramach programu lekowego: Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Pixuvri (piksantron) kod EAN: 5909991206475, w ramach programu lekowego: Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85).
2. Raport nr OT.4351.25.2016. 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.