



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 396/2019 z dnia 9 grudnia 2019 roku w sprawie oceny zmian w programie lekowym B.93. „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmian w zapisach programu lekowego B.93. „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)”, pod warunkiem obniżenia ceny leku oraz dokonania zmian redakcyjnych w przypadku zmiany oznaczonej numerem 1.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Proponowane są następujące zmiany w kwalifikacji do programu lekowego:

- 1. zastąpienie zapisu „LVEF \geq 45% - ocena metodą ECHO” zapisem „LVEF \geq 45% - ocena metodą ECHO; wyrównana niewydolność krążenia lub niewydolność wieńcowa (jeżeli występują)”*,
- 2. usunięcie zapisu: prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego i narządów wewnętrznych,*
- 3. usunięcie zapisu: „wcześniejsza trwała odpowiedź (CR lub PR trwająca co najmniej 6 miesięcy) na antracykliny lub antracenediony”*,
- 4. usunięcie zapisu: „brak przeciwwskazań do konsolidacji leczenia z wykorzystaniem procedury przeszczepienia komórek macierzystych, w razie uzyskania odpowiedzi na leczenie”.*

Pozostałe elementy kwalifikacji do programu lekowego oraz dawkowanie, określenie czasu leczenia w programie, kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu, kryteria zakończenia udziału w programie, badania przy kwalifikacji i monitorowanie leczenia, mają pozostać bez zmian.

Ze względu na niezgodność zaproponowanej terminologii z ChPL i aktualną nomenklaturą, zmiana opisana w punkcie 1. wymaga modyfikacji i, zdaniem Rady, powinna brzmieć: „oceniana metodą echokardiograficzną LVEF \geq 45%; niewystępowanie niewyrównanej niewydolności serca lub niestabilnego zespołu wieńcowego”.



Dowody naukowe

Piksantron jest antracykliną o zmniejszonej kardiotoxycznosci, ale nie są znane odległe jego skutki dla serca (dotychczas nie opublikowano, rozpoczętego w 2015 roku, badania Uniwersytetu we Freiburgu).

Ocena zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu została oparta o analizę rekomendacji światowych: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) i European Society of Medical Oncology (ESMO) oraz polskich (PTOK) wytycznych praktyki klinicznej, opinię eksperta oraz na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Pixuvri.

W wytycznych NCCN 2019, ESMO 2015, ESMO 2018 i PTOK 2013 dot. chłoniaków z komórek płaszczki i chłoniaków Burkitta nie odniesiono się do proponowanego zapisu (brak odniesienia do leczenia z zastosowaniem piksantronu). W rekomendacjach ESMO 2017 odnaleziono informację, iż ocena czynności serca (LVEF) jest wymagana u pacjentów, u których planowane jest leczenie. W rekomendacjach PTOK 2013, dotyczących chłoniaków rozlanych z dużych komórek B, wskazano, że przed podjęciem leczenia chorych w podeszłym wieku należy, oprócz oceny stopnia zaawansowania choroby (Ann Arbor) i czynników rokowniczych (IPI), dokonać oceny wydolności serca, z uwzględnieniem frakcji wyrzutowej. W przypadku obecności przeciwwskazań (frakcja wyrzutowa <50% lub istotna choroba serca w wywiadzie) należy rozważyć immunochemioterapię bez antracykliny. W żadnych z wymienionych rekomendacji nie odniesiono się bezpośrednio do proponowanych zmian dotyczących wartości progowej frakcji wyrzutowej lewej komory w odniesieniu do piksantronu.

Zgodnie z ChPL Pixuvri: „doświadczenie dotyczące stosowania piksantronu jest ograniczone do pacjentów z LVEF \geq 45%, dla większości chorych wartość tego parametru była \geq 50%. Doświadczenie dotyczące podawania produktu Pixuvri u pacjentów z większego stopnia zaburzeniem czynności serca jest ograniczone i takie leczenie można podjąć wyłącznie w kontekście badania klinicznego”.

Zgodnie z informacjami z ChPL: do badania, na podstawie którego oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania piksantronu „włączono pacjentów, którzy odpowiedzieli na wcześniej stosowane leczenie antracykliną [potwierdzona lub niepotwierdzona całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie (CR lub PR)]”. Natomiast w zakresie bezpieczeństwa, w ramach „specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania” zwrócono uwagę, iż „(...), wcześniejsze leczenie antracyklinami lub antracenedionami, (...) mogą zwiększać ryzyko toksycznego wpływu na serce. Kardiotoxycznosc po produkcji Pixuvri może wystąpić niezależnie od tego, czy obecne są sercowe czynniki ryzyka”.

W ChPL Pixuvri nie odniesiono się do procedury przeszczepienia komórek macierzystych.

W rekomendacjach ESMO 2017 nadmieniono, że u pacjentów z nawrotowym DLBCL zastosowanie piksantronu wykazywało „pewną” skuteczność, a także, że w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji można rozważyć chemioterapie z zastosowaniem piksantronu.

W opinii eksperta, wprowadzenie zmian jest zasadne. „Zgodnie z ChPL lek może być stosowany u pacjentów z wyrównaną niewydolnością krążenia, co odpowiada klasie 1. i 2. wg klasyfikacji NYHA oraz ze stabilną chorobą wieńcową”.

„Dopuszczalne jest stosowanie cytostatyków, w tym piksantronu, u pacjentów ze stężeniem kreatyniny $<1,5 \times \text{GGN}$, bilirubiny $<1,5 \times \text{GGN}$, AST i ALT $<2-2,5 \times \text{GGN}$ ”.

„Czas trwania odpowiedzi CR lub PR co najmniej 6 miesięcy na wcześniejsze leczenie antracyklinami nie wpływa na skuteczność leczenia piksantronem w kolejnej linii”.

„Lek ze względu na profil kardi toksyczności może być stosowany u osób starszych, które często nie są kandydatami do leczenia z wykorzystaniem procedury przeszczepienia komórek macierzystych”.

Według eksperta, wprowadzenie wszystkich powyższych zmian spowoduje zwiększenie liczby chorych objętych leczeniem o maksymalnie 50%.

Problem ekonomiczny

Na podstawie opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii, można zakładać najwyżej 50% wzrost populacji pacjentów kwalifikujących się do zmodyfikowanego programu lekowego. Roczne wydatki na refundację piksantronu w ww. programie lekowym, również wzrosną.

Główne argumenty decyzji

Ocena zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu została oparta o analizę światowych (NCCN, ESMO) i polskich (PTOK) wytycznych praktyki klinicznej, Charakterystykę Produktu Leczniczego Pixuvri oraz opinię eksperta.

Zmiana oznaczona symbolem 1. w proponowanym kształcie nie jest precyzyjna. Znacznemu zwiększeniu liczby pacjentów powinno towarzyszyć obniżenie ceny produktu leczniczego.

Przedmiot zlecenia

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), w nawiązaniu do zlecenia Ministra Zdrowia, zawartego w piśmie PLR.4604.1190.2019.AP z dnia 3 listopada 2019 r.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4320.33.2019 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: »Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)«”. Data ukończenia: 04.12.2019 r.