



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia
zmian w zapisach programu lekowego:
„Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych
(ICD-10 C83, C85)”**

Opracowanie nr: OT.4320.33.2019

Data ukończenia: 04.12.2019 r.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
DLBCL	Chłoniaki rozlane z dużych komórek B
EMA	Europejska Agencja Leków
ESMO	European Society of Medical Oncology
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (Left Ventricular Ejection Function)
MCL	Chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized controlled trial)
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
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Przedmiot i historia zlecenia	5
2.1. Korespondencja w sprawie	5
2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym	5
3. Problem zdrowotny	6
3.1. Problem zdrowotny.....	6
4. Ocena proponowanych zmian	8
4.1. Rekomendacje kliniczne oraz informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego	8
4.2. Opinie ekspertów klinicznych	11
5. Wpływ na wydatki płatnika publicznego	12
5.1. Aktualne wydatki płatnika publicznego.....	12
5.2. Zmiana obciążenia budżetu płatnika publicznego	13
6. Źródła.....	14
7. Załączniki.....	15
7.1. Program lekowy B.93 „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)”.	15

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

05.11.2019 r., PLR.4604.1190.2019.AP

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Ocena zmian w programie lekowym:

- „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)”

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), pismem znak PLR.4604.1190.2019.AP (data wpływu do AOTMiT 05.11.2019 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zmian w programie lekowym:

- „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)”.

2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym

Poniższa tabela zawiera zestawienie obecnej i wnioskowanej treści programu lekowego B.93 „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)”. Wszystkie proponowane zmiany zostały wyróżnione pogrubioną czcionką.

Tabela 1. Wnioskowana treść programu lekowego B.93 – podsumowanie różnic w porównaniu do obecnej treści

Aktualny zapis	Proponowana zmiana
Kryteria kwalifikacji (Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie)	
1) potwierdzony histologicznie agresywny chłoniak nieziarniczy z limfocytów B (ICD-10 C83, C85);	(bez zmian)
2) wiek \geq 18 rok życia;	
3) stan sprawności według WHO 0-2;	
4) udokumentowane niepowodzenie 2-giej lub 3-ciej linii chemioterapii (lek może być zastosowany tylko w 3 lub 4 linii leczenia);	
5) LVEF \geq 45% - ocena metodą ECHO;	5) LVEF \geq 45% - ocena metodą ECHO; wyrównana niewydolność krążenia lub niewydolność wieńcowa (jeżeli występują);
6) prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego i narządów wewnętrznych;	(proponowane usunięcie zapisu)
7) wcześniejsza trwała odpowiedź (CR lub PR trwająca co najmniej 6 miesięcy) na antracykliny lub antracenediony;	(proponowane usunięcie zapisu)
8) brak przeciwwskazań do konsolidacji leczenia z wykorzystaniem procedury przeszczepienia komórek macierzystych, w razie uzyskania odpowiedzi na leczenie.	(proponowane usunięcie zapisu)

Pozostałe elementy programu lekowego (dawkowanie, określenie czasu leczenia w programie, kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu, kryteria zakończenia udziału w programie, badania przy kwalifikacji, monitorowanie leczenia) pozostają bez zmian.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Klasyfikacja ICD-10:	C83 - Chłoniaki nieziarnicze rozlane C85 - Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych
-----------------------------	--

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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.

Głównymi chłoniakami nieziarniczymi klasyfikowanych do kodów ICD-10: C83 i C85 są:

- chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma)
- chłoniaki z komórek płaszczka (MCL, mantle cell lymphoma)
- chłoniak Burkitta (BL, Burkitt lymphoma).

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B

Definicja

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, przez 45/100 000 w wieku 60–64 lat, do 112/100 000 w wieku 80–84 lat. Ponad 50% chorych na DLBCL ma ponad 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).

Według danych KRN w 2015 r. na chłoniaki nieziarnicze rozlane zachorowało 1608 osób, natomiast rozpoznanie Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych postawiono 847 osobom.

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. Istnieje również związek między zakażeniami wirusowymi a występowaniem określonych podtypów chłoniaków nie-Hodgkina (NHL, non-Hodgkin lymphoma). Chłoniaki rozlane z dużych komórek B stanowią 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.

Rokowanie

Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Odsetek wystąpienia odpowiedzi całkowitej 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.

Źródło: OT.4321.9.2017, KRN¹

Chłoniak z komórek płaszczka

Definicja

Chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL) to nowotwór złośliwy, należący do grupy chłoniaków nieziarnicznych (NHL). Wywodzi się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B i nacieka strefę płaszczka wokół ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. MCL wykazuje cechy zarówno chłoniaków o przebiegu agresywnym (szybki wzrost), jak i przewlekłym (nieuleczalność). Choroba ma charakter uporczywie nawrotowy, a wraz z jej postępowaniem okresy remisji stają się coraz krótsze.

Epidemiologia

Chłoniak z komórek płaszczka stanowi około 6-9% (są źródła, które podają szerszy przedział: 5-10%) wszystkich chłoniaków nieziarnicznych w krajach Europy Zachodniej. Według różnych źródeł, roczna zapadalność na MCL wynosi 1-2/100 000 do 2-3/100 000 i ma tendencję wzrostową. MCL obserwuje się najczęściej wśród osób w średnim i starszym wieku; mediana w chwili rozpoznania to 68 lat. Choroba częściej występuje u mężczyzn (stosunek zachorowań M:K=3-4:1).

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (2010) udział chłoniaków nieziarnicznych w zachorowaniach na nowotwory w Polsce wynosi ok. 2% u obu płci. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, w roku 2015 zarejestrowano 3164 zachorowania na te nowotwory. Przyjmując, że chłoniak z komórek płaszczka stanowi 5-10% wszystkich chłoniaków nieziarnicznych można oszacować, iż spośród wszystkich zachorowań na NHL w roku 2015, 158-317 osób stanowili pacjenci z rozpoznaniem chłoniaka z komórek płaszczka.

Rokowanie

Rokowanie zależy w znacznej mierze od oceny stanu sprawności pacjenta (np. według WHO/ECOG), a w mniejszym stopniu od oceny stopnia zaawansowania choroby (według Ann Arbor), ponieważ w momencie rozpoznania u większości chorych stwierdza się stopień III lub IV. W badaniu Hoster 2008 zaobserwowano, że szczególną wartość dla określenia rokowania mają 4 czynniki: wiek, stopień sprawności, aktywność LDH i liczba leukocytów w μl . Na ich bazie powstało narzędzie do określenia rokowania w MCL: indeks MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index), który najdokładniej prognozuje rokowanie w MCL. Przeżycie całkowite chorych na MCL charakteryzuje się dużą zmiennością i jest zależne głównie od kategorii ryzyka według MIPI oraz typu nowotworu. Mediana przeżycia dla wszystkich MCL zawiera się w przedziale 3-7 lat; w przypadku typu indolentnego wzrasta do 5-12 lat.

Źródło: OT.4321.9.2017, KRN²

Chłoniak Burkitta

Definicja

Chłoniak Burkitta jest najbardziej złośliwym nowotworem układu chłonnego, wywodzącym się z dojrzałych limfocytów B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych o niezwykle szybkiej dynamice podziałów komórek. Charakteryzuje się blisko 100% odsetkiem komórek mnożących się, najkrótszym wśród nowotworów czasem podwojenia masy (około 26 godzin), burzliwym przebiegiem choroby, bezpośrednio zagrażającym życiu w ciągu kilku tygodni od wystąpienia pierwszych objawów.

Epidemiologia

Chłoniak Burkitta stanowi około 2% wszystkich przypadków chłoniaków w USA i w Europie, z tym, że u dzieci ten odsetek wynosi 20-50%, a u chorych zakażonych wirusem HIV – około 40%.

Rokowanie

Szybki przebieg cyklu komórkowego i apoptoza (programowana śmierć) komórek w tym nowotworze powodują, że już przed leczeniem, a zwłaszcza w jego początkowej fazie, często dochodzi do zaburzeń metabolicznych z powodu masywnego rozpadu komórek i do niewydolności nerek w przypadkach o znacznym zaawansowaniu (tak

¹ Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/chloniak-nie-hodgkina-c82-c85/>

² Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/chloniak-nie-hodgkina-c82-c85/>

zwany zespół rozpadu guza). Dynamika choroby i wynikające z niej ryzyko groźnych powikłań, takich jak zamknięcie górnych dróg oddechowych, niedrożność mechaniczna przewodu pokarmowego, zamknięcie dróg moczowych, niewydolność nerek z powodu zaburzeń metabolicznych, porażenie obu kończyn dolnych w następstwie ucisku rdzenia kręgowego, wymagają niezwłocznego rozpoczęcia optymalnego leczenia.

Źródło: KRN³

4. Ocena proponowanych zmian

Niniejsze opracowanie dotyczy oceny proponowanych zmian w programie lekowym „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)”.

Ocena zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu została oparta o analizę światowych (NCCN, ESMO) i polskich (PTOK) wytycznych praktyki klinicznej, opinie ekspertów oraz na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Pixuvri.

4.1. Rekomendacje kliniczne oraz informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego

W poniższej tabeli zestawiono proponowane zmiany zapisów wprowadzonych do programu lekowego B.93 „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)” oraz odniesienie się do wytycznych klinicznych i Charakterystyki Produktu Leczniczego Pixuvri.

W opracowaniu uwzględniono następujące wytyczne:

- wytyczne amerykańskie *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2019 roku;
- wytyczne europejskie *European Society of Medical Oncology* (ESMO) z lat 2015-2018;
- wytyczne *Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej* (PTOK) z 2013 roku.

³ Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/chloniaki/>

Tabela 2. Ocena proponowanych zmian do programu lekowego B.93 „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)” na podstawie rekomendacji klinicznych NCCN, ESMO, PTOK oraz informacji z Charakterystyki Produktu Leczniczego Pixuvri

Numer zmiany	Obecny zapis	Proponowana zmiana	Rekomendacje kliniczne	ChPL
1	5) LVEF \geq 45% - ocena metodą ECHO	LVEF \geq 45% - ocena metodą ECHO; wyrównana niewydolność krążenia lub niewydolność wieńcowa (jeżeli występują)	W wytycznych NCCN 2019, ESMO 2015, ESMO 2018 i PTOK 2013 dot. chłoniaków z komórek płaszczka i chłoniaków Burkitta nie odniesiono się do proponowanego zapisu (brak odniesienia do leczenia z zastosowaniem p ksantronu). W rekomendacjach ESMO 2017 odnaleziono informację, iż ocena czynności serca (LVEF) jest wymagana w przypadku pacjentów u których planowane jest leczenie. W rekomendacjach PTOK 2013 dotyczących chłoniaków rozlanych z dużych komórek B wskazano, iż przed podjęciem leczenia chorych na DLBCL 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%, istotna choroba serca w wywiadzie) należy rozważyć immunochemioterapię bez antracykliny (R-COP, rytuksymab, cyklofosamid, winkrystyna, prednizon) lub zastąpienie jej etopozydem (R-CEOP, rytuksymab, cyklofosamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon).	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.”
2	6) prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego i narządów wewnętrznych	Usunięcie zapisu.	W wytycznych NCCN 2019, ESMO 2015, 2017, 2018 i PTOK 2013 dot. chłoniaków z komórek płaszczka, chłoniaków Burkitta i chłoniaków rozlanych z dużych komórek B nie odniesiono się do proponowanego zapisu.	ChPL w „Przeciwwskazaniach” wymienia (obok nadwrażliwości na piksantron, uodpornienia żywą szczepionką wirusową, ciężkich zaburzeń czynności wątroby) „głęboką supresję szp ku kostnego”.
3	7) wcześniejsza trwała odpowiedź (CR lub PR trwająca co najmniej 6 miesięcy) na antracykliny lub antracenediony	Usunięcie zapisu.	W wytycznych NCCN 2019 nie odniesiono się do proponowanego zapisu jednakże nadmieniono, iż w przypadku leczenia pacjentów w stadium III i IV uzyskanie/brak CR lub PR wpływa na sposób dalszego leczenia i monitorowanie leczenia. W pozostałych rekomendacjach ESMO 2015, 2017, 2018 i PTOK 2013 dot. chłoniaków z komórek płaszczka, chłoniaków Burkitta i chłoniaków rozlanych z dużych komórek B nie odniesiono się do proponowanego zapisu.	Zgodnie z informacjami z ChPL do badania na podstawie, którego oceniano skuteczność kliniczna 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 dotyczące stosowania” zwrócono uwagę, iż „(...), <u>wcześniejsze leczenie antracyklinami lub antracenedionami</u> , (...) mogą zwiększać ryzyko toksycznego wpływu na serce. Kardi toksyczność po produkcji Pixuvri może wystąpić niezależnie od tego, czy obecne są sercowe czynniki ryzyka.”

Numer zmiany	Obecny zapis	Proponowana zmiana	Rekomendacje kliniczne	ChPL
4	8) brak przeciwskażeń do konsolidacji leczenia z wykorzystaniem procedury przeszczepienia komórek macierzystych, w razie uzyskania odpowiedzi na leczenie.	Usunięcie zapisu.	<p>W wytycznych NCCN 2019 nadmieniono, że alogeniczne HCT należy rozważyć u wybranych pacjentów z niepowodzeniami związanymi z mobilizacją komórek i utrzymującym się zajęciem szpku kostnego lub brakiem odpowiedniej na leczenie drugą linią. Ww. pacjenci powinni znajdować się w CR lub w mieć wynik zbliżony do CR w momencie przeszczepu. Nadmieniono także, iż zaleca się terapię konsolidacyjną z HDT/ASCR dla kwalifikujących się pacjentów w CR po terapii indukcyjnej agresywnymi schematami leczenia, jednakże jak dotąd żadne badania nie porównały rytuksymabu z HDT/ASCR dla pacjentów po osiągnięciu pierwszego CR.</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy uzyskali wyłącznie PR po pierwszej linii terapii, można rozważyć dodatkowe leczenie z zastosowaniem schematów terapii drugiej linii w celu poprawy jakości odpowiedzi. Jeśli pacjent uzyska CR (lub lepszy PR), konsolidacja z HDT/ASCR może być rozważona.</p> <p>W rekomendacjach PTOK 2013 dot. chłoniaków rozlanych z dużych komórek B odnaleziono informację, iż auto-HSCT nie mogą być zastosowane ze względu na wiek, zły stan ogólny lub choroby towarzyszące. W rekomendacjach PTOK 2013 dot. chłoniaków z komórek płaszczą nadmieniono, że u chorych poniżej 65. roku życia w dobrym stanie sprawności [PS (performance status) 0–1], bez poważnych schorzeń współistniejących, optymalnym postępowaniem jest indukcja remisji z zastosowaniem immunochemioterapii zawierającej między innymi rytuksymab i duże dawki cytarabiny, a następnie konsolidacja za pomocą chemio- lub chemioradioterapii mieloablacyjnej i autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT).</p> <p>W pozostałych rekomendacjach ESMO 2015, 2017, 2018 i PTOK 2013 dot. chłoniaków Burkitta nie odniesiono się do proponowanego zapisu.</p>	W ChPL Pixuvri nie odniesiono się do procedury przeszczepienia komórek macierzystych.

LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory

W żadnych z wymienionych rekomendacji nie odniesiono się bezpośrednio do proponowanych zmian w odniesieniu do piksantronu. W wytycznych NCCN 2019 nie odniesiono się do leczenia z zastosowaniem piksantronu. W rekomendacjach ESMO 2017 nadmieniono, że u pacjentów z nawrotowym DLBCL zastosowanie piksantronu wykazywało „pewną” skuteczność, a także, iż w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji można rozważyć chemioterapie z zastosowaniem piksantronu (I,C)*. W rekomendacjach PTOK brak odniesienia do leczenia z zastosowaniem piksantronu, należy jednak wziąć pod uwagę, że w Polsce piksantron jest dostępny w ramach programu lekowego „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)” od września 2017 r., a rekomendacje PTOK zostały opublikowane w 2013 r.

*Siła dowodów w wytycznych ESMO: I - dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności. C- niewystarczające dowody o skuteczności lub korzyści, które nie przeważają nad ryzykiem (zdarzenia niepożądanych, koszty itd. opcjonalnie).

4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych - do dnia przekazania opracowania na Posiedzenie Rady Prejrzystości otrzymano jedną odpowiedź.

W opinii dr n. med. Bożeny Budziszewskiej (Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii) wprowadzenie wszystkich proponowanych zmian jest zasadne. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Ocena proponowanych zmian do programu lekowego B.93 „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)” na podstawie opinii ekspertów

Obecny zapis	Proponowana zmiana	dr n. med. Bożena Budziszewska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	
(Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie)		Zasadność wprowadzenia zmian	Procentowa zmiana liczby pacjentów
5) LVEF \geq 45% - ocena metodą ECHO	LVEF \geq 45% - ocena metodą ECHO; wyrównana niewydolność krążenia lub niewydolność wieńcowa (jeżeli występują)	W opinii eksperta wprowadzenie zmiany jest zasadne. <i>Uzasadnienie: „Zgodnie z ChPL lek może być stosowany u pacjentów z wyrównaną niewydolnością krążenia co odpowiada klasie 1. i 2. wg klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Chorób Serca (NYHA) oraz ze stabilną chorobą wieńcową.”</i>	+50%*
6) prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego i narządów wewnętrznych	Usunięcie zapisu.	W opinii eksperta wprowadzenie zmiany jest zasadne. <i>Uzasadnienie: „Dopuszczone jest stosowanie cytostatyków w tym piksantronu u pacjentów ze stężeniem kreatyniny $<1,5$ x GGN, bilirubiny $<1,5$ x GGN, AST i ALT $<2-2,5$ x GGN.”</i>	+50%*
7) wcześniejsza trwała odpowiedź (CR lub PR trwająca co najmniej 6 miesięcy) na antracykliny lub antracenediony	Usunięcie zapisu.	W opinii eksperta wprowadzenie zmiany jest zasadne. <i>Uzasadnienie: „Czas trwania odpowiedzi CR lub PR co najmniej 6 miesięcy na wcześniejsze leczenie antracyklinami nie wpływa na skuteczność leczenia piksantronem w kolejnej linii.”</i>	+20%*
8) brak przeciwwskazań do konsolidacji leczenia z wykorzystaniem procedury przeszczepienia komórek macierzystych, w razie uzyskania odpowiedzi na leczenie.	Usunięcie zapisu.	W opinii eksperta wprowadzenie zmiany jest zasadne. <i>Uzasadnienie: „Lek ze względu na profil kardiotoksyczności może być stosowany u osób starszych, które często nie są kandydatami do konsolidacji leczenia z wykorzystaniem procedury przeszczepienia komórek macierzystych.”</i>	+50%*

GGN – górna granica normy

* Agencja interpretuje powyższy zapis jako informację, że wprowadzenie wszystkich powyższych zmian spowoduje maksymalnie 50% wzrost liczby pacjentów.

5. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

5.1. Aktualne wydatki płatnika publicznego

W tabeli poniżej przedstawiono aktualne wydatki płatnika publicznego związane z realizacją programu lekowego B.93 „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)” zgodnie z danymi z bazy NFZ za rok 2018.

Tabela 4. Aktualne sumaryczne wydatki płatnika publiczne na podstawie danych z bazy NFZ za 2018 r.

B.93 „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)”		Wartość
Liczba pacjentów rozliczonych w ramach programu w roku 2018		44 (45*)
Sumaryczny koszt finansowania programu B.93 za rok 2018		1 958 973,95 PLN
w tym:	Sumaryczny koszt refundacji piksantronu za rok 2018	1 729 549,09 PLN
	Sumaryczny koszt diagnostyki w ramach programu B.93 za rok 2018	31 220,66 PLN
	Sumaryczny koszt hospitalizacji w ramach programu B.93 za rok 2018	198 204,20 PLN

* jeden pacjent nie otrzymał leku (rozliczona została tylko hospitalizacja)

Na podstawie danych z bazy NFZ wyliczono średnie wartości (oraz zakres zmienności) dla poszczególnych kategorii kosztowych.

Tabela 5. Koszty substancji czynnej (piksantronu) w ramach programu B.93

B.93 „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)”	Zakres wartości
Koszt za 1 podanie piksantronu (koszt 1 dawki substancji)	od ok. 4 800 PLN do ok 7 409* PLN średni koszt: ok. 6 160 PLN
Ilość dawek podanych pacjentowi w ramach programu lekowego B.93	od 1 do 18** średnia ilość dawek: 6,3
Przedział wiekowy pacjentów uczestniczących w programie B.93	Od 42*** do 82 lat średni wiek: 63 lata

* jeden pacjent przyjmował większą dawkę – kwota refundacji wynosiła ok 13 400 PLN

** zgodnie z zapisami programu lekowego B.93 pacjent może otrzymać maksymalnie 18 dawek leku (dawka piksantronu podawana „w 1., 8. oraz 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu – przez nie więcej niż 6 cykli”)

*** 2 pacjentów w wieku ok. 25 lat

Tabela 6. Koszty podania (hospitalizacja/ambulatorium) i diagnostyki w ramach programu B.93

B.93 „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)”	Zakres wartości
Diagnostyka w programie	
Kwota refundacji za diagnostykę podczas 1 podania	od 25 PLN do 430* PLN średni koszt: 306 PLN
Przyjęcie w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	
Procent przyjęć pacjentów w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	16,8%
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 PLN na 1 podanie
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	
Procent przyjęć pacjentów w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu	83,2%
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu lub	486,72 PLN za 1 dobę
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	od 1 do 40 dób Średnia: 1,6 doby 94,3% hospitalizacji były 1-dobowe

* 4 przypadki znacznie wyższych kosztów (632 PLN, 842 PLN, 1719 PLN i 3439 PLN)

Koszt leczenia - podsumowanie

Koszt leczenia na jednego pacjenta obliczono uwzględniając średni koszt dawki leku (6 160 PLN), koszt podania (zakładając hospitalizację w trybie jednodniowym; 486,72 PLN), średni koszt diagnostyki (306 PLN). Uwzględniono czas leczenia zgodnie z danymi z bazy NFZ – tj. uwzględniając średnią ilość dawek podanych na 1 pacjenta (6,3).

Uśredniony koszt leczenia wyliczono na **43 802 PLN** na 1 pacjenta w programie lekowym.

Tabela 7. Średni koszt na 1 pacjenta

B.93 „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)”	Wartość
Średni koszt na 1 pacjenta na 1 podanie	6 952,72 PLN
Średni koszt na 1 pacjenta w programie lekowym	43 802,14 PLN

5.2. Zmiana obciążenia budżetu płatnika publicznego

W związku brakiem jednoznacznego odniesienia do ocenianych zmian w wytycznych klinicznych zmianę obciążenia budżetu płatnika publicznego oszacowano na podstawie opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii (dr n. med. Bożeny Budziszewskiej).

Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 8. Zmiana obciążenia budżetu płatnika publicznego na podstawie opinii eksperta

B.93 „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)”	Wartość
Roczny sumaryczny* koszt finansowania programu B.93 (dane z bazy NFZ za rok 2018)	1 958 973,95 PLN
Oszacowany przez eksperta procentowy wzrost liczby pacjentów	50%
Roczny sumaryczny* koszt finansowania programu <u>po wprowadzeniu ocenianych zmian</u>	2 938 460,93 PLN

* uwzględniono: koszt leku, koszt podania (hospitalizacji) oraz koszt diagnostyki

Na podstawie opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii zakładającej 50% wzrost populacji pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego B.93 oszacowano, że po wprowadzeniu ocenianych zmian, roczne wydatki na refundację piksantronu w ww. programie lekowym wyniosą⁴ około 3 mln PLN.

⁴ Z powodu braku danych za rok 2019 niemożliwe jest oszacowanie potencjalnego wzrostu liczby pacjentów w programie oraz biorąc pod uwagę, iż pacjenci mogą otrzymać maksymalnie 18 dawek leku założono **stałą** roczną ilość pacjentów w programie lekowym B.93.

6. Źródła

Rekomendacje kliniczne	
NCCN 2019	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). B-Cell Lymphomas. Version 5.2019 — September 23, 2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
ESMO	2015 European Society for Medical Oncology, Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v116–v125, 2015. https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Diffuse-Large-B-Cell-Lymphoma
	2016 European Society for Medical Oncology, ESMO Consensus Conference on Malignant Lymphoma: General Perspectives and Recommendations for Prognostic Tools in Mature B-cell Lymphomas and Chronic Lymphocytic Leukaemia; Ann Oncol 2016; 00: 1–12, 2016. https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/General-Perspectives-and-Recommendations-for-Prognostic-Tools-in-Mature-B-cell-Lymphomas-and-Chronic-Lymphocytic-Leukaemia
	2017 European Society for Medical Oncology, Newly Diagnosed and Relapsed Mantle Cell Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines; Ann Oncol (2017) 28 (suppl 4): iv62–iv71. https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Newly-Diagnosed-and-Relapsed-Mantle-Cell-Lymphoma
	2017 European Society for Medical Oncology, ESMO Consensus Conference on Malignant Lymphoma: General Perspectives and Recommendations for the Clinical Management of the Elderly Patient with Malignant Lymphoma; Ann Oncol 2017; 28: 2633–2651. https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/General-Perspectives-and-Recommendations-for-the-Clinical-Management-of-the-Elderly-Patient-with-Malignant-Lymphoma
	2018 European Society for Medical Oncology, ESMO Consensus Conference on Malignant Lymphoma: Management of 'ultra-high-risk' Patients; Ann Oncol (2018); 29: 1687–1700. https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Management-of-ultra-high-risk-Patients
PTOK 2013	<p>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</p> <p>Walewski J. Chłoniak z komórek płaszczca. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_22_Chloniak_z_komorek_płaszczca_20130301.pdf</p> <p>Walewski J. Chłoniak Burkitta. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_24_Chloniak_Burkitta_20130301.pdf</p>
Pozostałe publikacje	
ChPL Pixuvri	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pixuvri. Ostatnia aktualizacja: 30.10.2019 r. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pixuvri

7. Załączniki

- 7.1. Program lekowy B.93 „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)”.