

Opinia nr 17/2020

z dnia 12 marca 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Pixuvri (piksantron) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak o wysokim stopniu złośliwości B-komórkowy (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Pixuvri (piksantron) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak o wysokim stopniu złośliwości B-komórkowy (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, uważa finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), produktu leczniczego Pixuvri (piksantron) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak o wysokim stopniu złośliwości B-komórkowy (ICD-10: C85.7) za niezasadne.

W ramach analizy klinicznej przedstawił 1 randomizowane badanie III fazy - publikację Pettengell 2019 (badanie PIX306), którego celem była ocena skuteczności piksantronu + rytuksymabu w porównaniu z gemcytabiną + rytuksymabem u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka chłoniaka nieziarnicznego, u których wystąpił nawrót po co najmniej 1 wcześniejszym schemacie chemioterapii i którzy obecnie nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii i przeszczepu komórek macierzystych.

W badaniu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w przypadku przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego. Należy jednak zwrócić uwagę, że mediana przeżycia całkowitego wyniosła 13,3 miesiąca w grupie piksantronu + rytuksymabu i 19,6 miesiąca w grupie gemcytabiny + rytuksymabu, co wskazuje na dłuższe przeżycie w grupie komparatora. Istotną statystycznie różnicę na korzyść ramienia piksantronu + rytuksymabu zaobserwowano w przypadku częstości występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Współczynnik obiektywnej odpowiedzi wyniósł 61,9% w grupie piksantronu + rytuksymabu i 43,9% w grupie gemcytabiny + rytuksymabu.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Pixuvri (piksantron) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak o wysokim stopniu złośliwości B-komórkowy (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 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.).

W ramach dodatkowych informacji dołączonych do zlecenia MZ wskazano, że wniosek dotyczy populacji pacjentów z rozpoznaniem: chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), u których wcześniej zastosowano 6 cykli immunochemioterapii (1. linia leczenia) według schematu R-CHOP.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Chłoniaki nieziarnicze (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej itkanek pokrewnych. Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) 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, 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.

Zgodnie z danymi NFZ w 2018 r. ze świadczeń opieki zdrowotnej korzystało 6340 pacjentów z rozpoznaniem C85.7, 10709 pacjentów z rozpoznaniem C83 oraz 12332 z rozpoznaniem C85.

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

Alternatywne technologie medyczne

Wśród rekomendowanych schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu DLBCL zidentyfikowano schemat R-GEMOX, w którego skład wchodzi oksaliplatyna, która nie jest finansowana ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu, w związku z czym może zostać uznana za technologię alternatywną dla piksantronu. Wybór tej technologii jako komparatora znajduje potwierdzenie w wytycznych ESMO, rekomendujących schemat R-GEMOX u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia wysokodawkową chemioterapią.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt 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.

Wnioskowane wskazanie stanowi zawężenie powyższego do pacjentów u których wcześniej zastosowano 6 cykli immunochemioterapii (1. linia leczenia) według schematu R-CHOP.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Na podstawie charakterystyki stanu klinicznego populacji wskazanej w zleceniu MZ, poniżej przedstawiono dowody dla wskazania: oporny/nawrotowy chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) u pacjentów po niepowodzeniu immunochemioterapii stosowanej w 1. linii leczenia.

Do analizy włączono 1 randomizowane badanie III fazy - publikację Pettengell 2019 (badanie PIX306), którego celem była ocena skuteczności piksantronu + rytuksymabu w porównaniu z gemcytabiną + rytuksymabem u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka chłoniaka nieziarniczego, u których wystąpił nawrót po co najmniej 1 wcześniejszym schemacie chemioterapii i którzy obecnie nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii i przeszczepu komórek macierzystych.

Skuteczność

W badaniu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w przypadku przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression free survival*) i przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*). Mediana PFS wyniosła 7,3 miesiąca w grupie piksantronu + rytuksymabu w porównaniu do 6,3 miesiąca w grupie gemcytabiny + rytuksymabu. Z kolei mediana OS wyniosła 13,3 miesiąca w grupie piksantronu + rytuksymabu i 19,6 miesiąca w grupie gemcytabiny + rytuksymabu.

Istotną statystycznie różnicę na korzyść ramienia piksantronu + rytuksymabu zaobserwowano w przypadku częstości występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. *objective response rate*). Współczynnik ORR wyniósł 61,9% w grupie piksantronu + rytuksymabu i 43,9% w grupie gemcytabiny + rytuksymabu.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia wystąpiły u 85,0% pacjentów przyjmujących piksantron + rytuksymab i u 88,6% pacjentów przyjmujących gemcytabinę + rytuksymab. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3 i 4 były: neutropenia (63,7% vs. 55,7%), niedokrwistość (17,0% vs. 37,6%) i trombocytopenia (11,1% vs. 36,9%).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Pixuvri, do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: neutropenia, leukopenia, limfopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, nudności, wymioty, zabarwienia skóry, łysienie, przebarwienie moczu, osłabienie.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt Pixuvri został zatwierdzony w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającymi lub opornymi na leczenie chłoniakami nieziarniczymi z komórek B jako leczenie 3. lub 4. linii. W związku z powyższym, stosowanie piksantronu w ramach 2. linii (po niepowodzeniu chemioterapii w 1. linii), należy uznać za wskazanie off-label. Tym samym dla wnioskowanego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka, nie mniej jednak EMA wydała opinię o dodatnim bilansie korzyści do ryzyka w pierwotnie zatwierdzonym wskazaniu.

Ograniczenia analizy

- Do badania PIX306 kwalifikowano pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym, ale tylko 77,6% pacjentów w badaniu miało rozpoznanie DLBCL, wobec czego populacja nie jest całkowicie zgodna ze zleceniem MZ.
- Wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa piksantronu w ramach 2. linii leczenia jest ograniczone, gdyż u 40% pacjentów w badaniu piksantron stosowano po niepowodzeniu innych linii leczenia.
- Nie odnaleziono dowodów dotyczących skuteczności klinicznej piksantronu stosowanego u pacjentów ze stwierdzoną opornością na chemioterapię 1. linii. Do badania PIX306 nie kwalifikowano pacjentów z DLBCL z pierwotną opornością na leczenie, natomiast warunkiem kwalifikacji było wystąpienie odpowiedzi na leczenie trwające co najmniej 12 tyg.
- Wskazanie ze zlecenia MZ nie precyzuje wieku populacji docelowej, w związku z czym założono, że dotyczy populacji ogólnej. Nie odnaleziono danych dotyczących stosowania piksantronu w populacji pediatrycznej. W ChPL Pixuvri wskazano, że „nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Pixuvri u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.”

Efektywność technologii alternatywnych

Oksaliplatyna jest zarejestrowana w leczeniu wspomagającym raka okrężnicy w III stadium po całkowitej resekcji pierwotnego guza oraz w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami. Odnaleziono jednoramienne, wielośrodkowe badanie fazy II, w którym oceniano oksaliplatynę stosowaną w schemacie R-GEMOX u pacjentów z opornym/nawracającym rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do leczenia dużymi dawkami – Mounier 2013.

Do badania włączono 48 pacjentów, wśród których u 86% (n=44) stwierdzono uprzednio oporność na leczenie lub nawrót po terapii 1. linii. Wyniki badania wykazały, że 29/48 pacjentów w populacji ogólnej w badaniu osiągnęło przynajmniej częściową remisję po czterech cyklach terapii indukcyjnej. Odsetek ORR po czterech cyklach terapii indukcyjnej w populacji ogólnej w badaniu wyniósł 61% [95% CI: 45–74], natomiast wskaźnik odpowiedzi całkowitej/niepotwierdzonej odpowiedzi na leczenie (CR/CRu) wyniósł 44%. Odsetek ORR po ośmiu cyklach leczenia wyniósł 46% [95% CI: 31% - 61%], a wskaźnik CR/CRu 38% [95% CI: 24% -53%].

5-letni wskaźnik OS wyniósł 14% [95% CI: 6% do 26%], natomiast mediana OS wyniosła 11 miesięcy. 5-letni wskaźnik PFS wyniósł 13% [95% CI: 5% do 24%]; natomiast mediana PFS wyniosła 5 miesięcy.

Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 19 (40%) pacjentów w badaniu. Najczęściej występującymi toksycznościami podczas leczenia były toksyczności hematologiczne, które wystąpiły u 98% pacjentów. U 92% pacjentów raportowano wystąpienie toksyczności płytek krwi, w tym u 44% stwierdzono co najmniej jeden epizod stopnia 3. i 4. odnotowano odpowiednio w 31% i 42% cykli leczenia, natomiast trombocytopenię stopnia 3. i 4. raportowano odpowiednio w 23% i 21% cykli.

W czasie trwania leczenia, 16 pacjentów (33%) otrzymało co najmniej jedną transfuzję czerwonych krwinek, a 11 pacjentów (23%) otrzymało co najmniej jedną transfuzję płytek krwi. U osiemnastu pacjentów rozwinęła się neurotoksyczność stopnia 2., a u czterech pacjentów rozwinęła się neurotoksyczność stopnia 3. 40 pacjentów (83%) zmarło w trakcie trwania analizy.

Ocena konkurencyjności cenowej

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt brutto 3-miesięcznej terapii produktem Pixuvri (piksantron) wynosi: ██████████ PLN. Natomiast z uwagi na fakt, że produkt leczniczy Pixuvri jest obecnie finansowany ze środków publicznych, w ramach programu lekowego oszacowano również koszt 3-miesięcznej terapii oszacowany według cen z Obwieszczenia MZ. Zgodnie z obliczeniami koszt brutto

3-miesięcznej terapii lekiem Pixuvri wynosi 67 259,52 PLN, jest więc [REDAKTOWANE]

Jako alternatywną technologię w stosunku do ocenianej wskazano oksaliplatynę. Schemat stosowania i dawkowanie przyjęto na podstawie badania klinicznego Mounier 2013, w którym oksaliplatynę stosowano w dawce 100 mg/m² w każdym cyklu trwającym 15 dni. W badaniu przewidziano zastosowanie maksymalnie 8 cykli. W oszacowaniu przyjęto średnią powierzchnię ciała dorosłego człowieka wynoszącą 1,8 m².

Średni koszt 1 mg oksaliplatyny oszacowany na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ z dn. 18 lutego 2020 r. wynosi 0,68 PLN. Na podstawie powyższych danych oszacowano, że średni koszt brutto 8 cykli terapii oksaliplatyną wynosi: 979 PLN.

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

Ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję wskazał, że zastosowanie monoterapii piksantronem w 2. linii leczenia może być tylko wyjątkowe i sporadyczne. Z kolei na podstawie odnalezionych danych epidemiologicznych, Agencja przedstawiła szacunkową populację pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL po terapii R-CHOP, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii ratunkowej i auto-HSCT wynoszącą 75 pacjentów rocznie.

Na podstawie przyjętych założeń oszacowano, że koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 75 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie [REDAKTOWANE] PLN brutto według danych kosztowych ze zlecenia MZ oraz 5,0 mln PLN brutto według danych kosztowych z Obwieszczenia MZ.

Ograniczeniem powyższych kalkulacji jest brak dokładnych danych epidemiologicznych dlatego też powyższe oszacowania mogą nie mieć odzwierciedlenia w rzeczywistości i należy je traktować z ostrożnością.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Zgodnie z wytycznymi:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2015;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018/2019.

w przypadku niepowodzenia leczenia 1. linii u pacjentów z DLBCL, standardem postępowania jest intensyfikacja terapii i poddanie chorego wysokodawkowej chemioterapii wraz z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Jednak poważne toksyczności związane z leczeniem wykluczają przejście do tej procedury u znacznej części pacjentów ze współistniejącymi chorobami lub w podeszłym wieku.

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 tej, jaką zastosowano w pierwszej linii.

W opinii ankietowanego eksperta klinicznego, w przypadku braku celowości lub możliwości zastosowania u pacjenta chemioterapii wielolekowej w ramach 2. linii leczenia, jedyną możliwą obecnie opcją jest stosowanie chemioterapii w monoterapii.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia: 12.02.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.285.2020.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków

publicznych produktu leczniczego Pixuvri (piksantron) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak o wysokim stopniu złośliwości B-komórkowy (ICD-10: C85.7), na podstawie art. 47f ust. 1 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.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 57/2020 z dnia 9 marca roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Pixuvri (piksantron) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak o wysokim stopniu złośliwości B-komórkowy (ICD-10: C85.7) oraz Raportu nr OT.422.12.2020; OT.422.13.2020 Pixuvri (piksantron) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak o wysokim stopniu złośliwości B-komórkowy (ICD-10: C85.7). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.