



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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 w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: BP.013.45.2020

Data ukończenia: 4 lutego 2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Les Laboratoires Servier).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Les Laboratoires Servier.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r.w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Auto-HSCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stemcell transplantation, auto-HSCT)
CR	Odpowiedź całkowita (ang. complete response)
DLBCL	Chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society of Medical Oncology
FL	Chłoniak grudkowy
GEM+R	Gemcytabina + rytuksymab
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction, LVEF)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	Chłoniaki nieziarnicze (ang. non-Hodking lymphoma, NHL)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate)
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival, PFS)
PIX+R	Piksantron + rytuksymab
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
R-CHOP	Schemat chemioterapii, w którego skład wchodzi: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon
RCT	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized controlled trial)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
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.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	8
2.3. Oceniana technologia.....	9
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	9
3.1. Przegląd Agencji	9
3.1.1. Opis metodyki przeglądu.....	9
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	10
3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	13
3.2.3 Dodatkowe informacje	16
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	17
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	18
6. Konkurencyjność cenowa	23
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	25
8. Piśmiennictwo	27
9. Załączniki.....	28
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	28

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem znak PLD.4530.285.2020.AK (data wpływu do AOTMiT: 02.02.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Pixuvri (piksantron), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, we wskazaniu: **nawracający i oporny chłoniak o wysokim stopniu złośliwości B-komórkowy (ICD-10: C85.7)**.

Piksantron jest obecnie finansowany w ramach programu lekowego B.93 „*Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)*”.

Problem zdrowotny

Zgodnie ze zleceniem MZ analizowane rozpoznanie zakwalifikowano do kodu ICD-10: C85.7- Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego. Chłoniaki nieziarnicze (ang. *non-Hodking lymphoma*, NHL) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) jest najczęściej występującym typem chłoniaka u chorych w różnych grupach wiekowych oraz charakteryzującym się agresywnym przebiegiem klinicznym.

Według danych KRN w 2017 r., rozpoznanie ICD-10: C85 - inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych postawiono 848 osobom.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W opinii eksperta - prof. dr hab. n. med. Jan Walewskiego (dyrektora Instytutu, kierownika Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego), najistotniejszym skutkiem następstw ocenianej choroby jest przedwczesny zgon.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Na podstawie charakterystyki stanu klinicznego pacjenta, rozpoznanie ze zlecenia MZ zostało zawężone do wskazania: oporny/nawrotowy chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) u pacjentów po niepowodzeniu immunochemioterapii stosowanej w 1. linii leczenia.

Do opracowania 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.

W badaniu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w przypadku przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS). 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). Współczynnik ORR wyniósł 61,9% w grupie piksantronu + rytuksymabu i 43,9% w grupie gemcytabiny + rytuksymabu.

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%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie określone w zleceniu MZ, tj. nawracający i oporny chłoniak o wysokim stopniu złośliwości B-komórkowy (ICD-10: C85.7) nie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym dla produktu leczniczego Pixuvri, ponieważ planowany schemat leczenia (stosowanie piksantronu w 2. linii leczenia) wykracza poza jego status rejestracyjny. 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.

Ekspert kliniczny (prof. dr hab. n. med. Jan Walewski), ankietowany przez Agencję, relację korzyści do ryzyka stosowania leku określił jako pozytywną. Według eksperta, działania niepożądane leku sprowadzają się głównie do mielosupresji.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

U pacjenta, dla którego wystąpiono o finansowanie piksantronu w ramach RDTL, zastosowano dotychczas 6 cykli schematu R-CHOP (1. linia leczenia).

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. Biorąc pod uwagę dostępność większości standardowych chemioterapeutyków w ramach finansowania ze środków publicznych, należy uznać, że pacjent nie kwalifikuje się do ich zastosowania, a tym samym nie stanowią one aktywnej terapii alternatywnej dla piksantronu.

Agencja zwraca jednak uwagę, że 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

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt brutto 3-miesięcznej terapii produktem Pixuvri (piksantron) wynosi: ████████ PLN.

Jako technologię alternatywną dla piksantronu przyjęto oksaliplatynę. Średni koszt brutto 8 cykli oksaliplatyny wynosi: 979 PLN.

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję (prof. dr hab. n. med. Jan Walewski) 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 ████████ PLN brutto według danych kosztowych ze zlecenia MZ oraz 5,0 mln PLN brutto według danych kosztowych z Obwieszczenia MZ.

Uwagi dodatkowe

Brak dodatkowych uwag

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 12.02.2020 r., znak PLD.4530.285.2020.AK (data wpływu do Agencji: 02.02.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Pixuvri (piksantron), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, fiołka 29 mg, 1 fiołka w opakowaniu, we wskazaniu **nawracający i oporny chłoniak o wysokim stopniu złośliwości B-komórkowy** (ICD-10: C85.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

W ramach dodatkowych informacji dołączonych do zlecenia MZ podano szczegóły dotyczące stanu klinicznego pacjenta, dla którego złożono wnioski o ratunkowy dostęp do technologii lekowych. Piksantron miałby być zastosowany u pacjenta z rozpoznaniem: **chłoniak rozlany z dużych komórek B** (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), u którego wcześniej zastosowano 6 cykli immunochemioterapii (1. linia leczenia) według schematu R-CHOP.

Produkt leczniczy Pixuvri podlegał ocenie Agencji w 2016 r. we wskazaniu zbliżonym do analizowanego w niniejszym raporcie: w leczeniu dorosłych chorych na agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B (AWA nr OT.4351.25.2016)¹. Zarówno Prezes Agencji (nr Rekomendacji 54/2016), jak i Rada Przejrzystości (nr Stanowiska RP: 93/2016) uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne.

¹ Pixuvri (piksantron), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 29 mg, 1 fioł., EAN: 5909991206475 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego programu lekowego: "piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)" [<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materiały-2016/4659-149-2016-zlc>]

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ², wnioskowana technologia jest obecnie finansowana w ramach programu lekowego B.93 „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)”. Do leczenia piksantronem w ramach programu kwalifikują się m.in. pacjenci z udokumentowanym niepowodzeniem 2. lub 3. linii chemioterapii (lek może być zastosowany tylko w 3. lub 4. linii leczenia).

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, należy uznać, że pacjent, dla którego złożono wniosek o RDTL, nie kwalifikuje się do kontynuowania leczenia w ramach 2. linii chemioterapii i tym samym obecne kryteria kwalifikacji uniemożliwiają włączenie pacjenta do leczenia piksantronem w ramach programu lekowego B.93.

W związku z powyższym zdecydowano, że niniejsze opracowanie będzie dotyczyć oceny zasadności finansowania ze środków publicznych piksantronu w leczeniu opornego/nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B po niepowodzeniu 1. linii chemioterapii (tj. w ramach 2. linii leczenia), u pacjentów, u których wyczerpały się inne opcje terapeutyczne finansowane ze środków publicznych.

Tabela 1. Porównanie kryteriów kwalifikacji do programu lekowego B.93 i wskazania RDTL ze zlecenia MZ

Wybrane kryteria kwalifikacji do aktualnego programu lekowego B.93 „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)”	Wskazanie RDTL zgodne ze zleceniem MZ i szczegółową charakterystyką pacjenta	Komentarz AOTMiT
Potwierdzony histologicznie agresywny chłoniak nieziarniczy z limfocytów B (ICD-10 C83, C85)	Nawracający i oporny chłoniak o wysokim stopniu złośliwości B-komórkowy (ICD-10: C85.7). Szczegółowe rozpoznanie na podstawie charakterystyki stanu klinicznego pacjenta: chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL).	Rozpoznanie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B u pacjenta ze zlecenia MZ jest zgodne z kryterium włączenia do programu lekowego B.93.
Wiek ≥ 18 rok życia	Zlecenie MZ nie precyzuje wieku pacjenta	W niniejszym raporcie nie zastosowano kryteriów zawężających wyszukiwanie dowodów naukowych ze względu na wiek pacjentów.
Udokumentowane niepowodzenie 2. lub 3. linii chemioterapii (lek może być zastosowany tylko w 3. lub 4. linii leczenia)	Dotychczasowe leczenie pacjenta to 6 cykli immunochemioterapii według schematu R-CHOP (1. linia leczenia).	Obecne kryteria kwalifikacji uniemożliwiają włączenie pacjenta ze zlecenia MZ do leczenia piksantronem w ramach programu lekowego B.93.
Wcześniejsza trwała odpowiedź (CR lub PR trwająca co najmniej 6 miesięcy) na antracykliny lub antracenediony	Zlecenie MZ nie precyzuje, czy wniosek o RDTL związany jest z wystąpieniem u pacjenta oporności na leczenie tzn. brakiem chemiowrażliwości na wcześniejsze leczenie czy też nawrotem choroby, po poprzedniej odpowiedzi na leczenie.	Do aktualnego programu B.93 kwalifikują się tylko pacjenci z nawrotem choroby, po poprzednim wystąpieniu odpowiedzi na poprzednią linię leczenia.
Brak przeciwwskazań do konsolidacji leczenia z wykorzystaniem procedury przeszczepienia komórek macierzystych, w razie uzyskania odpowiedzi na leczenie	Brak informacji w zleceniu MZ odnośnie możliwości kwalifikacji pacjenta do procedury przeszczepienia komórek macierzystych	Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, w przypadku niepowodzenia leczenia 1. linii u pacjentów z DLBCL, standardem postępowania jest poddanie chorego wysokodawkowej chemioterapii wraz autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Jednak znaczące toksyczności związane z leczeniem wykluczają przejście do tej procedury u znacznej części pacjentów ze współistniejącymi chorobami lub w podeszłym wieku.

² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Zgodnie ze zleceniem MZ analizowane rozpoznanie zakwalifikowano do kodu ICD-10: C85.7- Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego. Należy jednak zauważyć, iż chłoniak rozlany z dużych komórek B może być również klasyfikowany do rozpoznań: C83 - Chłoniaki nieziarnicze rozlane

Chłoniaki nieziarnicze (ang. *non-Hodking lymphoma*, NHL) 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). 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 zośrodków 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.

Według danych KRN w 2017 r. na chłoniaki nieziarnicze rozlane zachorowało 1535 osób, natomiast rozpoznanie Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych postawiono 848 osobom.

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

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%.

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję - prof. dr hab. n. med. Jana Walewskiego (dyrektora Instytutu, kierownika Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego).

Przedstawiona w niniejszym opracowaniu opinia eksperta/ zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 2. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według eksperta klinicznego

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Dyrektor Instytutu, kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	
Niezdolność do pracy	
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	
Obniżenie jakości życia	

„Nieopanowana, progresywna, inwazyjna, śmiertelna choroba nowotworowa”

„Według badania Scholar-1 (Crump 2017), prawdopodobieństwo przeżycia 1 roku u chorych z pierwotnie opornym chłoniakiem agresywnym z komórek B wynosi 29%.”

2.3. Oceniana technologia

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Pixuvri]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Pixuvri (piksantron), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, fiołka 29 mg, 1 fiołka w opakowaniu
Wnioskowane wskazanie	Nawracający i oporny chłoniak o wysokim stopniu złośliwości B-komórkowy (ICD-10: C85.7) Na podstawie charakterystyki stanu klinicznego pacjenta rozpoznanie zostało doprecyzowane: chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) , po niepowodzeniu immunochemioterapii według schematu R-CHOP (I linia leczenia).
Wskazania zarejestrowane*	Produkt Pixuvri jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B (ang. <i>Non-Hodgkin Lymphoma</i> , 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 dawkowanie	12 fiolek/1 cykl. W każdym cyklu założono stosowanie po 4 fiołki w 1., 8., i 15. dobie każdego 28 dniowego cyklu. W zleceniu MZ założono zastosowanie 36 fiolek wnioskowanego preparatu. Zgodnie z ChPL Pixuvri, ilość produktu Pixuvri w miligramach, którą należy podać, ustala się na podstawie powierzchni ciała pacjenta. Zalecana dawka wynosi 50 mg/m ² pc.
Droga podania	Infuzja dożylna.
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 cykle 28-dniowe/ 3 miesiące terapii. Maksymalna długość leczenia zgodnie z ChPL Pixuvri wynosi 6 cykli.

* Treść wskazania rejestracyjnego nie precyzuje, czy stosowanie leku w 2. linii leczenia objęte jest rejestracją, jednak w dokumencie EMA 2019 odnaleziono informację, że „produkt Pixuvri został zatwierdzony w 2012 r. jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającymi lub opornymi na leczenie chłoniakami nieziarniczymi z komórek B (NHL) jako leczenie trzeciej lub czwartej linii”. W związku z powyższym, stosowanie piksantronu w leczeniu DLBCL w ramach 2. linii (po niepowodzeniu chemioterapii w 1. linii), należy uznać za **wskazanie off-label**.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

Zlecenie MZ dotyczy oceny zasadności finansowania piksantronu w leczeniu nawracającego/opornego chłoniaka o wysokim stopniu złośliwości B-komórkowego (ICD-10: C85.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Na podstawie charakterystyki stanu klinicznego pacjenta rozpoznanie zostało doprecyzowane do wskazania: oporny/nawrotowy chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL), po niepowodzeniu immunochemioterapii stosowanej w 1. linii leczenia.

W związku z powyższym, celem niniejszej analizy jest ocena efektywności klinicznej piksantronu stosowanego u pacjentów z opornym/nawrotowym DLBCL w ramach 2. linii leczenia.

Agencja zwraca uwagę, że skuteczność piksantronu w 3. lub 4. linii leczenia DLBCL (po niepowodzeniu 2. lub 3. linii chemioterapii) oceniano w badaniu rejestracyjnym PIX301, którego wyniki zaprezentowano w AWA nr OT.4351.25.2016.

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania piksantronu u pacjentów z opornym/nawrotowym DLBCL po niepowodzeniu 1. linii leczenia, wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, The Cochrane Library oraz w rejestrze badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.02.2020 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a.

Strategia wyszukiwania badań klinicznych nie została zawężona ze względu na wiek pacjentów, stopień zaawansowania choroby lub linie leczenia. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań na podstawie tytułów i abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak z rozlanych dużych komórek B po niepowodzeniu chemioterapii stosowanej w 1. linii leczenia	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Piksantron	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa p ksantronu	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne; serie przypadków i opisy przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych.	Brak
Inne	publikacje w języku angielskim lub polskim	publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono publikację **Pettengell 2019 (badanie PIX306)** – randomizowane badanie III fazy, którego celem była ocena skuteczności piksantronu + rytuksymabu w porównaniu z gemcytabiną + rytuksymabem u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) lub chłoniaka grudkowego (FL), u których wystąpił nawrót po co najmniej 1 wcześniejszym schemacie chemioterapii opartym na rytuksymabie i którzy obecnie nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii (mieloablacyjnej) i przeszczepu komórek macierzystych.

Do badania włączono ogółem 312 pacjentów: 155 pacjentów w grupie piksantronu + rytuksymabu i 157 w grupie gemcytabiny + rytuksymabu. 77,6% pacjentów w badaniu miało histologiczne rozpoznanie DLBCL, 13,8% pacjentów miało DLBCL transformowanego z postaci indolentnej, a 8,7% miało chłoniaka grudkowego.

Wszyscy pacjenci stosowali schemat R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) przed rozpoczęciem badania.

Większość pacjentów włączonych do leczenia piksantronem w badaniu (60%) była po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia chemioterapią, 22,6% pacjentów otrzymało 2 wcześniejsze terapie systemowe, a 11,6% otrzymało 3 wcześniejsze linie leczenia.

Informacje o badaniu PIX306 na podstawie dokumentu EMA 2019

Dopuszczenie do obrotu piksantronu zostało warunkowo udzielone w 2012 r. na podstawie wyników badania rejestracyjnego PIX301 (Pettengell 2012), w którym oceniano skuteczność leku u pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL. Podmiot odpowiedzialny został zobowiązany do dostarczenia dodatkowych danych potwierdzających korzyści kliniczne ze stosowania piksantronu u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni rytuksymabem. W badaniu rejestracyjnym PIX301, tylko 54% (38 pacjentów) w grupie leczonej piksantronem otrzymało leczenie rytuksymabem przed rozpoczęciem badania, natomiast w Europie rytuksymab (w skojarzeniu z chemioterapią CHOP) jest standardowym leczeniem pierwszego rzutu w DLBCL.

Celem badania PIX306 było więc potwierdzenie korzystnego efektu stosowania piksantronu u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni rytuksymabem, tym samym spełniono warunek pełnego dopuszczenia do obrotu dla zarejestrowanego wskazania.

Główną różnicą między badaniami PIX301 i PIX306 jest liczba wcześniejszych schematów chemioterapii. Większość pacjentów (60%) w badaniu PIX306 miała tylko 1 wcześniejszą terapię, podczas gdy do badania PIX301 kwalifikowano pacjentów, u których stosowano ≥ 2 wcześniejsze linie leczenia.

W związku z powyższym, badanie PIX306 obejmuje szerszą populację pacjentów niż objęta wskazaniem rejestracyjnym, ze względu na kwalifikację pacjentów po niepowodzeniu 1. linii leczenia (w ramach 2. linii leczenia piksantronem), podczas gdy wskazanie rejestracyjne obejmuje leczenie piksantronem tylko w 3. i 4. linii.

Szczegóły dotyczące charakterystyki badania PIX301 znajdują się w AWA nr OT.4351.25.2016.

Tabela 5. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>PIX306 (Pettengell 2019)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Cell Therapeutics Inc.</p>	<p>Rodzaj badania: randomizowane, wieloośrodkowe badanie III fazy.</p> <p>Typ hipotezy: superiority</p> <p>Zaślepienie: tak</p> <p>Okres obserwacji: brak informacji w publikacji o medianie okresu obserwacji pacjentów</p> <p>Interwencja: <u>piksantron + rytuksymab.</u></p> <p>Schemat podawano w maksymalnie sześciu 28-dniowych cyklach. Piksantron podawano w dawce 50 mg/m²pc w postaci infuzji dożyłnej w dniach 1. 8. i 15. każdego cyklu, natomiast rytuksymab podawano w dawce 375 mg/m²pc w postaci infuzji dożyłnej w 1. dniu każdego cyklu.</p> <p>Komparator: <u>gemcytabina + rytuksymab.</u></p> <p>Schemat podawano w maksymalnie sześciu 28-dniowych cyklach. Gemcytabinę podawano w dawce 1000 mg/m²pc w postaci infuzji dożyłnej w dniach 1. 8. i 15. każdego cyklu, a rytuksymab podawano w dawce 375 mg/m²pc w postaci infuzji dożyłnej w dniu 1 każdego cyklu.</p>	<p>Kryteria włączenia (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek \geq 18 lat. • Rozpoznanie DLBCL (de novo DLBCL lub DLBCL transformowanego z indolejnej postaci chłoniaka) lub chłoniak grudkowy (FL) stopnia 3 na podstawie biopsji tkanki. • Liczba dozwolonych wcześniejszych terapii: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pacjenci z DLBCL de novo musieli wcześniej otrzymać 1-3 schematy leczenia. ○ Pacjenci z FL stopnia 3 musieli wcześniej otrzymać 1-3 schematy leczenia. ○ Pacjenci z DLBCL transformowanym z indolejnej postaci chłoniaka musieli wcześniej otrzymać 1-4 schematy leczenia NHL. • Uprzednio zastosowany schemat wielolekowy zawierający rytuksymab (np. rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon [CHOP-R]; rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon [R-CVP] lub bendamustyna-R). • U pacjentów z DLBCL transformowanym z chłoniaka indolentnego musi wystąpić całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie NHL trwające co najmniej 12 tygodni. • Niekwalifikowanie się do chemioterapii wysokodawkowej (mieloablacyjnej) i SCT. • Co najmniej 28 dni od zakończenia ostatniej terapii NHL do randomizacji. • Status ECOG \leq 2. • Oczekiwana długość życia \geq 12 tygodni w ocenie badacza. • LVEF \geq 45% według echokardiogramu i normalnej troponiny w surowicy T. • Hemoglobina \geq 8 g/dL • Liczba płytek krwi \geq 100 \times 10⁹/L; liczba płytek krwi \geq 75 \times 10⁹/L jest dozwolona, jeśli udokumentowane jest zajęcie szpiku kostnego. • Bezwzględna liczba neutrofilii \geq 1,5 \times 10⁹/L; dopuszczalna wartość \geq 1,0 \times 10⁹/L, jeśli udokumentowane zajęcie szpiku kostnego. • Bilirubina w surowicy \leq 1,5 \times górna granica normy (GGN); pacjenci z potwierdzonym zespołem Gilberta i bilirubiną \leq 5 \times GGN mogą zostać włączeni do badania. • Aminotransferaza asparaginianowa (AST) \leq 2 \times GGN lub \leq 5 \times GGN, jeśli podwyższenie było spowodowane zajęciem wątroby przez chłoniaka. • Kreatynina w surowicy \leq 2 \times GGN. • Gotowość i zdolność do przestrzegania harmonogramu wizyt i ocen wymaganych przez protokół badania. • Wyrażenie zgody na stosowanie skutecznej kontroli urodzeń. 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS), • Obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR), • Wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR), • Bezpieczeństwo.

		<p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none">• Pierwotny oporny na leczenie chłoniak DLBCL de novo lub pierwotny oporny chłoniak FL stopnia 3, zdefiniowany jako udokumentowany postęp w ciągu 12 tygodni od ostatniego cyklu wielolekowego pierwszego rzutu.• Wcześniejsze leczenie skumulowaną dawką doksorubicyny lub jej równoważnikiem przekraczającą 450 mg/m².• LVEF <45% według echokardiogramu.• Rozległa operacja ≤ 28 dni przed randomizacją.• Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub typu C.• Seropozytywność w stosunku do ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV).• Zajęcie chłoniakiem ośrodkowego układu nerwowego (OUN):• Każda terapia eksperymentalna ≤ 28 dni przed randomizacją.• Zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy.• Choroba serca stopnia III lub IV.• Wszelkie przeciwwskazania, znana alergja lub nadwrażliwość na którykolwiek z badanych leków.• Ciąża lub kamienie piersią.• Jednoczesne leczenie dowolnymi środkami przeciwnowotworowymi, środkami immunosupresyjnymi, innymi badanymi terapiami przeciwnowotworowymi. Dozwolone były małe dawki kortykosteroidów w leczeniu chorób niezwiązanych z rakiem.	
--	--	---	--

Tabela 6. Charakterystyka wejściowa pacjentów w badaniu PIX306

	piksantron + rytuksymab	gemcytabina + rytuksymab	Łącznie
Liczba pacjentów	155	157	312
Rozpoznanie histologiczne (%)			
DLBCL <i>de novo</i>	122 (78,7%)	120 (76,4%)	242 (77,6%)
DLBCL transformowany z chłoniaka indolentnego	22 (14,2%)	21 (13,4%)	43 (13,8%)
Chłoniak grudkowy (FL)	11 (7,1%)	16 (10,2%)	27 (8,7%)
Wcześniejsze schematy chemioterapii, n (%)			
0	9 (5,8%)	6 (3,8%)	15 (4,8%)
1	93 (60,0%)	100 (63,7%)	193 (61,9%)
2	35 (22,6%)	33 (21,0%)	68 (21,8%)
3	18 (11,6%)	18 (11,5%)	36 (11,5%)

Źródło: publikacja Pettengell 2019

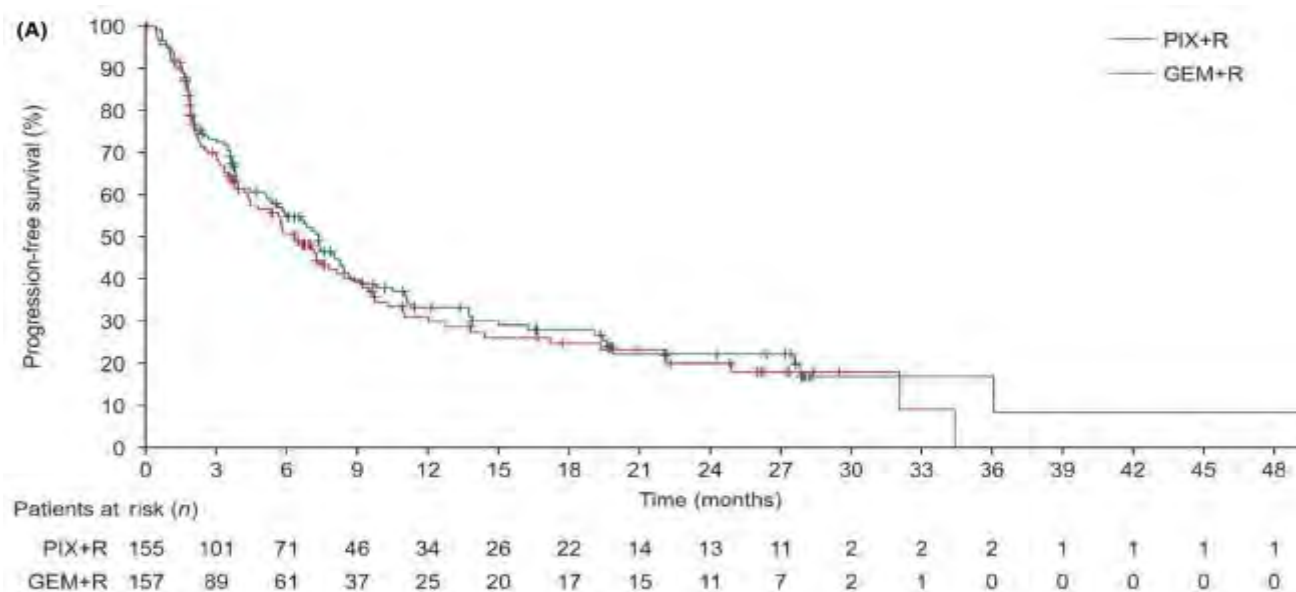
3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu

Wyniki skuteczności klinicznej

Leczenie w badaniu PIX306 ukończyło ogółem 133 pacjentów (42,6%): 72 pacjentów (46,5%) w grupie piksantronu + rytuksymabu i 61 pacjentów (38,9%) w grupie gemcytabiny + rytuksymabu. Główne powody przerwania leczenia w obu grupach to progresja choroby (n = 97; 31,1%), zdarzenia niepożądane (n = 36; 11,5%), wycofanie zgody na udział w badaniu (n = 22; 7,1%) i śmierć (n = 15; 4,8%).

Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS)

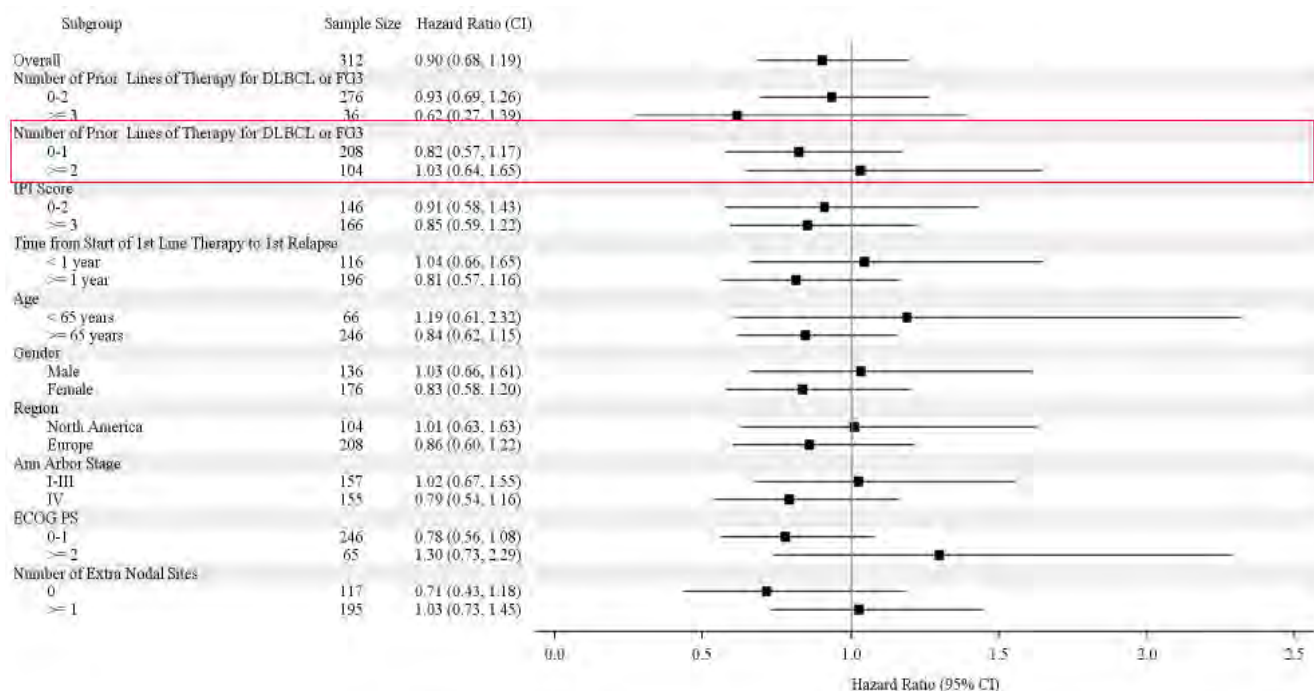
Mediana PFS wyniosła 7,3 miesiąca [95% CI 5,2 – 8,4] w grupie piksantronu + rytuksymabu w porównaniu do 6,3 miesiąca [95% CI 4,4 – 8,1] w grupie gemcytabiny + rytuksymabu, p = 0,28 i HR 0,85 [95% CI 0,64 – 1,14]. Różnica pomiędzy porównywanymi grupami nie była istotna statystycznie.



Rysunek 1. Krzywa Kaplana – Meiera dla przeżycia wolnego od progresji (PFS)

[Źródło: publikacja Pettengell 2019 (badanie PIX306)]

Wyniki PFS dla podgrup pacjentów w zależności od liczby poprzednich linii leczenia były zbieżne z wynikami analizy głównej, tj. nie zaobserwowano istotnych różnic statystycznych między porównywanymi grupami leczenia.

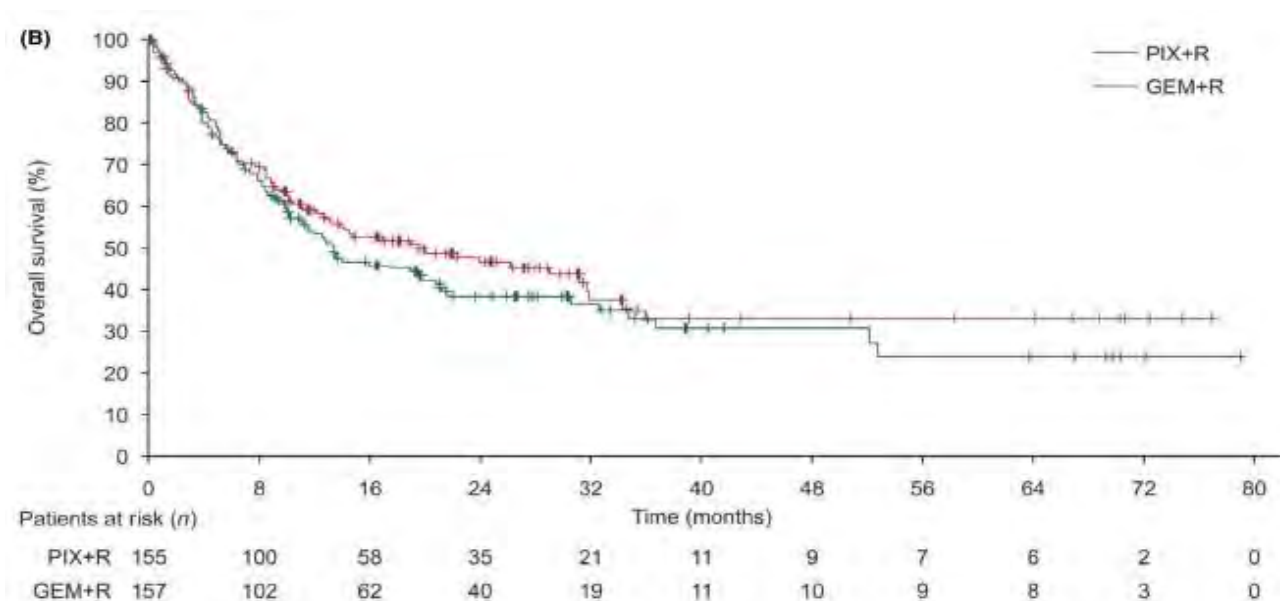


Rysunek 2. Analiza podgrup w ocenie PFS w badaniu PIX306

[Źródło: publikacja Pettengell 2019]

Przeżycie całkowite (ang. *overall survival, OS*)

Mediana OS wyniosła 13,3 miesiąca [95% CI 10,1 – 19,8] w grupie piksantronu + rytuksymabu i 19,6 miesiąca [95% CI 12,4 – 31,9] w grupie gemcytabiny + rytuksymabu. Różnica pomiędzy porównywanymi grupami nie była istotna statystycznie [HR: 1,13; 95% CI 0,83 – 1,53].



Rysunek 3. Krzywa Kaplana – Meiera dla przeżycia całkowitego (OS)

[Źródło: publikacja Pettengell 2019 (badanie PIX306)]

Odpowiedź na leczenie

Współczynnik obiektywnej odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) na leczenie wyniósł 61,9% [95% CI 53,8-69,6] w grupie piksantronu + rytuksymabu i 43,9% [95% CI 36,0-52,1] w grupie gemcytabiny + rytuksymabu.

Mediana czasu trwania ORR wyniosła 10,0 miesięcy [95% CI 6,6–17,3] dla piksantronu + rytuksymabu i odpowiednio 9,1 [95% CI 6,5-18,5] miesięcy w ramieniu gemcytabiny + rytuksymabu.

W dokumencie EMA 2019 wskazano, że szacunkowa różnica między obiema grupami wyniosła 18,0% [95% CI 6,9-28,6] i była istotna statystycznie ($p = 0,0007$).

Współczynnik całkowitej odpowiedzi na leczenie (ang. *complete response*, CR) wyniósł 35,5% [95% CI 28,0–43,6] w grupie piksantronu + rytuksymabu i 21,7% [95% CI 15,5–28,9] w grupie gemcytabiny + rytuksymabu. Mediana czasu trwania CR wyniosła 13,0 miesięcy [95% CI 7,1–30,7] dla ramienia piksantronu + rytuksymabu i 15,4 miesiące (95% CI 7,5 - N/A) dla grupy gemcytabiny + rytuksymabu.

Tabela 7. Wyniki odpowiedzi na leczenie w populacji

Współczynniki odpowiedzi na leczenie	piksantron + rytuksymab N=155/ n (%)	gemcytabina + rytuksymab N=157/ n (%)
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	96 (61,9%)	69 (43,9%)
Różnica ORR (%)	18,0% [95% CI 6,9-28,6] $p = 0,0007$	
Odpowiedź całkowita (CR)	55 (35,5%)	34 (21,7%)
Odpowiedź częściowa (PR)	41 (26,5%)	35 (22,3%)
Choroba stabilna (SD)	12 (7,7%)	29 (18,5%)
Progresja choroby (PD)	30 (19,4%)	28 (17,8%)
Nie oceniono	96 (61,9%)	31 (19,7%)

Źródło: publikacja EMA 2019

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane (AE, *adverse event*) wystąpiły u 100% pacjentów przyjmujących piksantron + rytuksymab oraz u 98% pacjentów przyjmujących gemcytabinę + rytuksymab, natomiast AE 3 i 4 stopnia wystąpiły odpowiednio u 85,0% i 88,6% pacjentów. 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%).

Przetoczenie czerwonych krwinek było wymagane u 8,5% pacjentów w grupie piksantronu + rytuksymabu w porównaniu do 28,9% pacjentów w grupie gemcytabiny + rytuksymabu. Transfuzja płytek krwi nie była konieczna u żadnego pacjenta w grupie badanej w porównaniu do 60% w grupie kontrolnej.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym była zbliżona w obu grupach (39,2% vs. 36,9%).

W badaniu raportowano wystąpienie 12 zgonów w trakcie stosowanego leczenia w ramieniu pacjentów stosujących piksantron + rytuksymab i 16 zgonów w grupie gemcytabiny + rytuksymabu. Ponadto odpowiednio u 14 i 8 pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do śmierci.

Tabela 8. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu PIX306

Zdarzenia niepożądane (AE), n (%)	piksantron + rytuksymab	gemcytabina + rytuksymab
Wszystkie AE	153 (100%)	146 (98%)
AE raportowane u >15% pacjentów w grupie piksantronu + rytuksymabu		
Neutropenia	106 (69,3%)	88 (59,1%)
Zmęczenie	45 (29,4%)	35 (23,5%)
Anemia	42 (27,5%)	75 (50,3%)
Nudności	38 (24,8%)	24 (16,1%)
Zaparcia	36 (23,5%)	20 (13,4%)
Łysienie	29 (19,0%)	2 (1,3%)
Anoreksja	28 (18,3%)	16 (10,7%)
Trombocytopenia	25 (16,3%)	98 (65,8%)

Biegunka	24 (15,7%)	21 (14,1%)
Gorączka	24 (15,7%)	38 (25,5%)
AE sercowe	60 (39,2%)	55 (36,9%)
Zgony w trakcie leczenia	12 (7,8%)	16 (10,7%)

Komentarz autorów badania PIX306

Autorzy badania PIX306, w części publikacji dotyczącej dyskusji, zwrócili uwagę, że w badaniu wystąpiły czynniki ograniczające możliwość interpretacji wyników OS. Jako ograniczenia badania wymieniono przedwczesne zaprzestanie gromadzenia danych o przeżyciu oraz brak informacji dotyczących leczenia pacjentów po badaniu. Zwrócono również uwagę, że dane OS nie są wystarczająco dojrzałe, aby uchwycić długoterminowy efekt leczenia.

Komentarz EMA odnośnie badania PIX306

W dokumencie EMA 2019 zwrócono uwagę na fakt, że pomimo istotnie statystycznie wyższego odsetka odpowiedzi na leczenie (ORR i CR) w grupie piksantronu + rytuksymabu w porównaniu do grupy kontrolnej, nie zaobserwowano poprawy PFS lub OS w ramieniu badanej technologii. Zgodnie z opinią EMA, w sytuacji, gdy PFS jest badaniu wybrany jest jako główny punkt końcowy, wyraźny pozytywny trend w OS jest uważany za niezbędny. Z kolei w badaniu PIX306, zarówno dla głównego punktu końcowego skuteczności (PFS), jak i dla kluczowego drugorzędowego punktu końcowego (OS), nie wykazano wyższości piksantronu nad gemcytabiną.

W dokumencie EMA poinformowano również, że po analizie PFS, sponsor badania zdecydował, aby nie kontynuować badania do pierwotnie planowanego momentu uzyskania docelowej liczby zdarzeń niezbędnej dla pełnej analizy OS i zakończyć je w ciągu 6 miesięcy od daty odcięcia danych. Podmiot odpowiedzialny nie był w stanie wyjaśnić możliwych przyczyn rozbieżności i znaczenia klinicznego braku korelacji pomiędzy ORR, CR i OS.

Ograniczenia zidentyfikowane przez AOTM

- Do badania PIX306 kwalifikowano pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym, ale tylko 77,6% pacjentów w badaniu miało rozpoznanie DLBCL.
- 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.”

3.2.3 Dodatkowe informacje

Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Ekspert prof. dr hab. n. med. Jan Walewski, w ramach informacji dotyczące skuteczności praktycznej ocenianej technologii lekowej, przedstawił główne wyniki z badania PIX301 (ORR 40%, CR 24%) oraz PIX306 (ORR 62%, CR 36%, mediana OS 13.3 miesiące, PFS 7.3 miesiące).

Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Pixuvri należą: neutropenia, leukopenia, limfopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, nudności, wymioty, zabarwienia skóry, łysienie, przebarwienie moczu, osłabienie.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie określone w zleceniu MZ, tj. nawracający i oporny chłoniak o wysokim stopniu złośliwości B-komórkowy (ICD-10: C85.7) nie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym dla produktu leczniczego Pixuvri, ponieważ planowany schemat leczenia (stosowanie piksantronu w 2. linii leczenia) wykracza poza jego status rejestracyjny. 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.

Ekspert kliniczny (prof. dr hab. n. med. Jan Walewski), ankietowany przez Agencję, relację korzyści do ryzyka stosowania leku określił jako pozytywną. Według eksperta, działania niepożądane leku sprowadzają się głównie do mielosupresji.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W 26.02.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywnej terapii dla ocenianej technologii lekowej.

Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych opublikowanych przez polskie, europejskie, międzynarodowe organizacje, w których odnoszono się do leczenia opornego lub nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B.

Odnaleziono wytyczne następujących Towarzystw naukowych:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* (PTOK)
- ogólnoeuropejskie: *European Society for Medical Oncology* (ESMO)
- Międzynarodowe: *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2013 (Polska)</p>	<p>Zalecenia terapeutyczne dla nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B</p> <p>U chorych na DLBCL, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie po immunochemioterapii pierwszej linii (R-CHOP), należy rozważyć alternatywną chemioterapię*. Po zastosowaniu 2–4 cykli takiego leczenia, chorego należy kwalifikować do auto-HSCT. Podobną strategię terapeutyczną zaleca się także u każdego chorego na DLBCL w przypadku nawrotu choroby (...). Pacjenci, u których nie można przeprowadzić intensywnej chemioterapii i auto-HSCT ze względu na wiek, stan ogólny lub choroby towarzyszące, powinni być poddani chemioterapii alternatywnej w stosunku do tej, jaką zastosowano w pierwszej linii. Przeprowadzenie allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) rozważa się jedynie u młodszych chorych (< 55. rż.) w kolejnym nawrocie choroby i po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia ratunkowego za pomocą auto-HSCT.</p> <p>*W leczeniu ratunkowym, a także w celu mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych do przeszczepienia, wykorzystuje się zwykle chemioterapię wg poniższych schematów, w połączeniu z rytuksymabem lub bez:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICE (etopozyd, karboplatyna, ifosfamid), • DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna), • ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), • DEXA-BEAM (deksametazon, karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan). <hr/> <p>W wytycznych PTOK nie odniesiono się do stosowania piksantronu w leczenie DLBCL</p>
<p>ESMO 2015 (Europa)</p>	<p>Zalecenia terapeutyczne dla nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B</p> <p>Pierwszy nawrót/progresja u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schematy chemioterapii oparte na platynie jako leczenie ratunkowe <ul style="list-style-type: none"> ○ R-DHAP (rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna) ○ R-ICE (rytuksymab, etopozyd, karboplatyna, ifosfamid), ○ R-GDP (rytuksymab, gemcytabina, deksametazon, cisplatyna). • Dla pacjentów chemowrażliwych rekomendowany jest schemat R-HDCT z ASCT jako konsolidacja remisji. • U pacjentów z nawrotem choroby po R-HDCT z ASCT lub u pacjentów z niskim ryzykiem ryzyka nawrotu należy rozważyć przeszczep allogeniczny. <p>Pierwszy nawrót/progresja u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schematy oparte na platynie i / lub gemcytabinie. • Schemat chemioterapii R-GEMOX (rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna) jest rekomendowany u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia wysokodawkową chemioterapią <hr/> <p>W wytycznych ESMO przedstawiono informację, iż piksantron jest lekiem podobnym do antracyklin jednak o zmniejszonej kardiotoksyczności, wykazującym przy tym pewną skuteczność u intensywnie leczonych pacjentów.</p>

NCCN 2018/2019 (USA)	<p>Zalecenia terapeutyczne dla nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B</p> <p>Druga linia u pacjentów kwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii</p> <ul style="list-style-type: none"> • DHAP (deksametazon, cisplatyna, cytarabina) ± rytuksymab • ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna) ± rytuksymab • GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna) ± rytuksymab lub (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) ± rytuksymab • GemOx (gemcytabina, oksaliplatyna) ± rytuksymab • ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) ± rytuksymab • MINE (mesna, ifosfamid, mitoksantron, etopozyd) ± rytuksymab <p>Druga linia u pacjentów nie kwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bendamustyna ± rytuksymab • Brentuksymab vedotin • CEPP (cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna) ± rytuksymab • CEOP (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon) ± rytuksymab • DA-EPOCH (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna) ± rytuksymab • GDP ± rytuksymab lub (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) ± rytuksymab • GemOx (gemcytabina, oksaliplatyna) ± rytuksymab • Gemcytabina, winorelbina ± rytuksymab • Ibrutinib (non-GCB DLBCL) • Lenalidomid ± rytuksymab (non-GCB DLBCL) • rytuksymab <hr style="width: 20%; margin-left: 0;"/> <p>W wytycznych NCCN nie odniesiono się do stosowania piksantronu w leczeniu DLBCL</p>
---------------------------------	---

HDCT – wysokodawkowa chemioterapia (ang. *high-dose chemotherapy*); **DLBCL** – chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. *Diffuse large B-cell lymphoma*); **auto-HSCT** - autologiczny przeszczepi komórek macierzystych (ang. *autologous hematopoietic stem cell transplant*); **PTOK** - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; **ESMO** - *European Society for Medical Oncology*; **NCCN** - *National Comprehensive Cancer Network*.

U pacjenta, dla którego wystąpiono o finansowanie piksantronu w ramach RDTL, zastosowano dotychczas 6 cykli schematu R-CHOP (1. linia leczenia).

Zgodnie z wytycznymi, 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.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę dostępność większości standardowych chemioterapeutyków w ramach finansowania ze środków publicznych, należy uznać, że pacjent nie kwalifikuje się do ich zastosowania, a tym samym nie stanowią one aktywnej terapii alternatywnej dla piksantronu.

Agencja zwraca jednak uwagę, że 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. Oksaliplatyna nie jest zarejestrowana w leczeniu DLBCL, jednakże wybór tej technologii jako komparatora dla piksantronu znajduje potwierdzenie w wytycznych ESMO, rekomendujących schemat R-GEMOX u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia wysokodawkową chemioterapią.

Wśród rekomendowanych przez NCCN oraz ESMO substancji stosowanych w leczeniu DLBCL zidentyfikowano również także takie technologie jak: ibrutinib, lenalidomid, prokarbazyna, które nie są zarejestrowane ani finansowane ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu. Jednak ze względu na fakt, że ibrutinib i lenalidomid są zalecane do stosowania przez NCCN jedynie u pacjentów z DLBCL należącym do ściśle określonego podtypu immunohistochemicznego (non-GCB), nie rozpatrywano ich jako technologie alternatywne

dla piksantronu. Jako potencjalny komparator odrzucono również prokarbazynę, która nie jest dopuszczona do obrotu na terytorium RP.

Ponadto, na podstawie informacji zawartych w dokumencie EMA 2019, zidentyfikowano 2 technologie nierefundowane ze środków publicznych, które zostały zatwierdzone w UE dla pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL - aksykabtagen cyloleucel (Yescarta) oraz tisagenlecleucel (Kymriah). Wymienione technologie należą do genetycznie zmodyfikowanych, autologicznych limfocytów T skierowanych przeciw CD19 i stosowane są w immunoterapii. Jednak ze względu na brak informacji na temat ekspresji CD19 u pacjenta, dla którego złożono wnioski o ratunkowy dostęp do technologii lekowych, wykluczono rozpatrywanie ww. technologii jako potencjalne komparatory.

Tabela 10. Alternatywne technologie medyczne w opinii eksperta klinicznego

Opinia eksperta	Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Dyrektor Instytutu, kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego
<p>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem sytuacji, w której wyczerpano u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.</p>	<p>„Sytuacja pacjenta/ki wg wskazania i okoliczności podanych we wstępie nie są jasne i nie wynika z nich wyczerpanie wszystkich możliwych do zastosowania metod leczenia. Postępowaniem standardowym byłoby zastosowanie chemioterapii wielolekowej drugiej linii (np. DHAP, GDP, ICE, ESHAP), a następnie – w razie uzyskania częściowej lub całkowitej remisji, konsolidacja z zastosowaniem chemioterapii w wysokich dawkach i autotransplantacji komórek krwiotwórczych.</p> <p>Wystąpienie z wnioskiem o RDTL na piksantron oznacza, że z jakiegoś powodu lekarz prowadzący nie widzi celowości lub możliwości zastosowania u pacjenta/ki chemioterapii wielolekowej (j.w.), a dopuszcza jedynie możliwość monoterapii. W takim razie, warunkiem uznania wniosku za zasadny jest uznanie zasadności wyboru monoterapii, jako jedynej możliwej opcji już w drugiej linii leczenia, ponieważ piksantron w ramach programu lekowego (zał. B.93) jest refundowany jedynie w 3 i 4 linii leczenia.</p> <p>Jeżeli uznamy tę kwalifikację za zasadną, to pozostaje pytanie, czy w ramach dostępnych możliwości monoterapii piksantron jest najlepszym wyborem. Badanie PIX301 (Pettengell 2012) porównujące piksantron z monoterapią wybraną przez lekarza wykazało znamienne lepszą odpowiedź obiektywną i całkowitą oraz wydłużenie PFS (o 40%) u chorych leczonych piksantronem w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto, ze względu na mniejszy potencjał wytwarzania reaktywnych form tlenu i metabolitów alkoholu, piksantron wykazuje minimalne działanie kardiotoksyczne i może być zastosowany u pacjentów, którzy wyczerpali dopuszczalną kumulacyjną dawkę doksorubicyny (np. po 6 cyklach RCHOP) o ile ich LVEF \geq45% (Pettengell R et al.: Br J Haematol 2016; 174: 692-699).</p> <p>Jednak badanie PIX306 (Pettengell 2020) porównujące piksantron z gemcytabiną (w obu ramionach z rytuksymabem) u chorych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem agresywnym z komórek B po 1 lub więcej linii leczenia niekwalifikujących się do autotransplantacji (czyli sytuacja podobna do opisanej we wstępie), nie osiągnęło zamierzonego efekty terapeutycznego i pierwszorzędowny punkt końcowy PFS wyniósł 7.3 vs 6.3 m-ca (mediana) odpowiednio dla piksantronu i gemcytabiny, a mediana OS wyniosła odpowiednio 13.3 vs 19.6 m-cy. Działania niepożądane były podobne. Na podstawie tego badania randomizowanego, które wydaje się miarodajne dla sytuacji wskazanej we wniosku, trudno uznać, aby piksantron był lepszym wyborem od gemcytabiny, ale nie można również powiedzieć, aby był wyborem gorszym.”</p>
<p>Najtańsza technologia stosowaną w Polsce we wskazaniu podanym na początku formularza.</p>	<p>„Best supportive care.”</p>
<p>Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wskazaniu podanym na początku formularza.</p>	<p>„Immunoterapia komórkowa z zastosowaniem autologicznych limfocytów T z chimerowym receptorem anty-CD19.”</p>
<p>Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce, w analizowanym wskazaniu</p>	<p>„Nie ma rekomendacji dla takiej sytuacji”</p>

Efektywność kliniczna technologii alternatywnej - oksaliplatyna

Jako komparator dla piksantronu w leczeniu opornego/nawrotowego DLBCL przyjęto oksaliplatynę, która jest rekomendowana przez NCCN oraz ESMO w ramach schematu R-GEMOX (rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna) u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia wysokodawkową chemioterapią.

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 jednak 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.

Do badania włączono 48 pacjentów, wśród których u 86% (n=44) stwierdzono uprzednio oporność na leczenie lub nawrot po terapii 1. linii. Wszyscy pacjenci byli uprzednio leczeni w ramach 1. linii według schematu CHOP (n = 33) lub ACVBP (n = 15). Rytuksymab stosowano u 28 pacjentów. Po leczeniu pierwszego rzutu 81% pacjentów uzyskało całkowitą remisję, 6% miało częściową odpowiedź, a 12% miało postępującą chorobę.

Tabela 11. Charakterystyka badania oceniającego efektywność kliniczną technologii alternatywnej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Mounier 2013 <u>Źródło finansowania:</u> Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte, Sanofi, Lilly, F Hoffmann La Roche.	Rodzaj badania: otwarte, jednoramienne, wielośrodkowe badanie II fazy Typ hipotezy: brak Zaślepienie: nie Okresu obserwacji: mediana 65 miesięcy Interwencja: Rytuksymab w dawce 375 mg/m ² podawano 1 dnia, a gemcytabinę i oksaliplatynę w dawkach odpowiednio 1000 mg/m ² i 100 mg/m ² w dniu 2. Cykle powtarzano co 15 dni. Planowano osiem cykli, jeśli pacjenci uzyskali przynajmniej częściową odpowiedź po czterech cyklach.	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> Wiek od 18 do 75 r.ż. Rozpoznanie opornego/nawracającego DLBCL Pacjenci po 1. lub 2. nawrocie, Wcześniejsze leczenie schematem chemioterapii zawierającym antracyklinę (z rytuksymabem lub bez) Pacjenci nie kwalifikujący się do leczenia wysokodawkową chemioterapią Kryteria wykluczenia: brak Liczba pacjentów: 48	Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> Obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) po 4 cyklach terapii Pozostałe: <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS), Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR), Bezpieczeństwo.

Wyniki skuteczności klinicznej technologii alternatywnej

Odpowiedź na leczenie

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 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%].

Tabela 12. Odpowiedź po leczeniu indukcyjnym R-GemOx po 4 cyklach leczenia

Populacja pacjentów	Liczba pacjentów (%)					Wartość p	Łącznie w badaniu
	CR/CRu	PR	SD	ORR	PD		
Ogólna populacja	11/10 (44%)	8 (17%)	5 (10%)	61%	14 (29%)	-	48
Wcześniejsza wysokodawkowa chemioterapia							
tak	3/0 (17%)	4	1	41%	2	0,05	17
nie	8/10 (58%)	4	1	71%	3		31
Wcześniejsza terapia rytuksymabem							
tak	7/6 (42%)	4 (13%)	3 (10%)	55%	11 (35%)	0,29	31
nie	4/4 (48%)	4 (24%)	2 (12%)	71%	3 (18%)		17

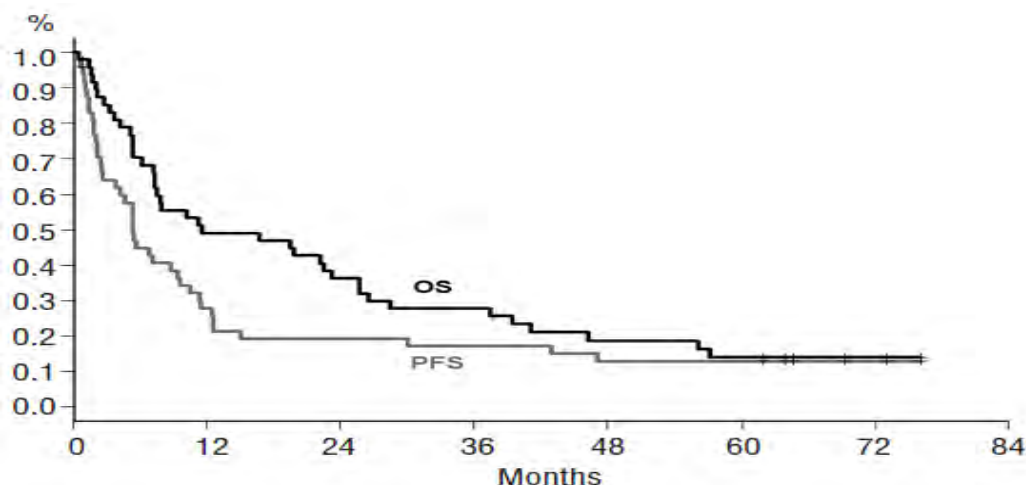
CR – całkowita odpowiedź na leczenie; CRu – niepotwierdzona odpowiedź na leczenie; PR - częściowa odpowiedź na leczenie; SD - stabilna choroba; ORR - obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie; PD – progresja choroby

Przeżycie całkowite (OS)

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

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

5-letni wskaźnik PFS wyniósł 13% [95% CI: 5% do 24%]; natomiast mediana PFS wyniosła 5 miesięcy.



Rysunek 4. Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) u pacjentów leczonych R-GemOx

[Źródło: publikacja Mounier 2013]

Wyniki bezpieczeństwa technologii alternatywnej

Poważne darzenia 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. Neutropenię 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.

6. Konkurencyjność cenowa

W niniejszym rozdziale przedstawiono oszacowanie kosztu stosowania piksantronu oraz technologii alternatywnej (oksaliplatyna).

Koszt terapii piksantronem

Zlecenie MZ zakłada stosowanie leku Pixuvri przez 3 miesiące co odpowiada 3 cyklom terapii. W czasie 1 cyklu założono zastosowanie 12 opakowań (1 fiolka 29 mg w opakowaniu) preparatu zawierającego piksantron w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Podczas całej terapii wykorzystane byłyby 36 fiolek leku Pixuvri.

Dawkowanie wnioskowanej technologii opisane w zleceniu MZ jest zgodne z przedstawionym w ChPL Pixuvri, nie mniej jednak maksymalna długość leczenia zgodnie z ChPL Pixuvri jest dłuższa niż w zleceniu MZ i wynosi 6 cykli.

Zgodnie z ChPL Pixuvri, ilość substancji czynnej w miligramach, którą należy podać, ustala się na podstawie powierzchni ciała pacjenta. Zalecana dawka wynosi 50 mg/m²pc piksantronu w dniach 1., 8. i 15. każdego 28-dniowego cyklu.

Zlecenie MZ nie zawiera szczegółowych danych dotyczących powierzchni ciała pacjenta, a jedynie informację, że do infuzji dożylną w każdym dniu podania leku wykorzystane zostaną 4 fioleki preparatu. Oszacowano, że przy założeniu wykorzystaniu pełnych 4 fiolek piksantronu tj. 116 mg substancji czynnej, powierzchnia ciała pacjenta wyniosłaby 2,32 m². Na podstawie tej informacji zasadne wydaje się przyjęcie założenia, że zlecenie MZ dotyczy pacjenta dorosłego³.

W zleceniu MZ podano koszt brutto 3-miesięcznej terapii (koszt z uwzględnieniem 8% podatku VAT i 5% marży hurtowej), na podstawie którego analitycy Agencji oszacowali cenę brutto i netto za opakowanie jednostkowe wnioskowanego produktu leczniczego oraz koszt netto terapii.

Z uwagi na fakt, produkt leczniczy Pixuvri jest obecnie finansowany ze środków publicznych, w tabeli poniżej przedstawiono również cenę brutto/netto za opakowanie jednostkowe oraz koszt brutto/netto 3-miesięcznej terapii oszacowany według cen z Obwieszczenia MZ. Zgodnie z obliczeniami analityków Agencji, koszt brutto 3-miesięcznej terapii lekiem Pixuvri oszacowany na podstawie danych przedstawionych w zleceniu MZ jest [REDACTED]. Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w „przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.”

Tabela 13. Ceny i koszty produktu leczniczego Pixuvri

Źródła danych	Cena netto leku za opakowanie jednostkowe (1 fiolka) [PLN] ^A	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe (1 fiolka) [PLN] ^B	Koszt 3 cykli terapii (36 fiolek) [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] (netto)/ [REDACTED] (brutto)
według Obwieszczenia MZ z dn. 18 lutego 2020 r. ^C	1647,55	1 868,32	67 259,52 (brutto)

^A rozumiana jako cena zbytu netto.

^B z uwzględnieniem VAT (8%) i marży hurtowej (5%).

^C Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r., produkt leczniczy Pixuvri finansowany jest w ramach programu lekowego B.93 „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)”.

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt brutto 3-miesięcznej terapii produktem Pixuvri wynosi: [REDACTED] PLN. Koszt ten jest [REDACTED]

³ Średnia powierzchnia ciała dorosłego człowieka (70kg oraz 170cm wzrostu) wynosi 1,8m². https://www.umb.edu.pl/photo/pl/ki/WL_jednostki/zaklad_farmakologii/stomatologia/011.sposoby_obliczania_maksymalnych_dawek.pdf

Koszt terapii technologią alternatywną (oksalipiatyna)

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania, alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest oksalipiatyna.

Schemat stosowania i dawkowanie przyjęto na podstawie badania klinicznego Mounier 2013, w którym oksalipiatynę 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 oksalipiatyny 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 oksalipiatyną wynosi: 979 PLN.

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję (prof. dr hab. n. med. Jan Walewski) 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.

Ogólną populację pacjentów z nowo rozpoznany chłoniakiem nieziarniczym przedstawiono na podstawie publikacji Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN 2019) zawierającej dane dotyczące zarejestrowanych zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 r. Dane KRN zostały zgromadzone zgodnie ze stanem na dzień 30 listopada 2019 r.

Na podstawie publikacji KRN 2019, w 2017 zarejestrowano 848 zachorowań na nowotwory według umiejscowienia ICD-10: C85 – inne chłoniaki nieziarnicze. W tej liczbie zawiera się populacja zgodna ze zleceniem MZ, oznaczona kodem ICD-10: C85.7 - inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego.

W tabeli poniżej, poglądowo przedstawiono również liczbę zachorowań na nowotwory dla kodu ICD-10: C83 – chłoniaki nieziarnicze rozlane, który zgodnie z klasyfikacją chorób mógłby również odpowiadać rozpoznaniu pacjenta ze zlecenia MZ. Do dalszych oszacowań wykorzystano liczbę pacjentów zgodną z rozpoznaniem ze zlecenia MZ.

Tabela 14. Zachorowania na nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 r.

Kod ICD-10	Liczba zachorowań
C85 - Inne chłoniaki nieziarnicze	848
C83 – Chłoniaki nieziarnicze rozlane	1535

Źródło: KRN 2019

Liczbę pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym odpowiadającym szczegółowemu rozpoznaniu pacjenta ze zlecenia MZ tj. rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL) oszacowano na podstawie publikacji Pettengell 2019, według której, DLBCL stanowi około 50% przypadków chłoniaków nieziarniczych.

W niniejszym oszacowaniu, przyjęto, że 100% pacjentów z DLBCL otrzyma w ramach leczenia I linii schemat R-CHOP. Jest to założenie zgodne z informacjami zawartymi w dokumencie EMA 2019, według którego R-CHOP jest standardowym i jednocześnie najskuteczniejszym schematem inicjującym leczenie DLBCL. Jednak w zależności od liczby niekorzystnych czynników prognostycznych, od 20% do 50% (w oszacowaniu przyjęto średnią wartość 35%) pacjentów z DLBCL będzie opornych na leczenie R-CHOP lub nastąpi u nich nawrót po osiągnięciu pełnej odpowiedzi (Crump 2017). Natomiast zgodnie z publikacją Warzocha 2013, intensywna terapia ratunkowa wspomagana auto-HSCT jest możliwa do przeprowadzenia u nie więcej niż 50% chorych z nawrotem DLBCL.

Na podstawie powyższych danych oszacowano populację pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL po terapii R-CHOP, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii ratunkowej i auto-HSCT.

Etapy oszacowania populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Oszacowanie populacji docelowej

Populacja	Odsetek pacjentów	Oszacowana liczba pacjentów	Źródło
Pacjenci z rozpoznaniem wg kodu ICD-10: C85 – inne chłoniaki nieziarnicze (NHL)	100%	848	KRN 2019
Pacjenci z rozpoznaniem chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL)	50% z 848	424	Pettengell 2019
Pacjenci z DLBCL stosujący schemat R-CHOP w I linii leczenia	100%	424	EMA 2019
Pacjenci z nawrotowym/opornym DLBCL po terapii R-CHOP	35% z 424	149	Crump 2017
Pacjenci z nawrotowym/opornym DLBCL po terapii R-CHOP, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii ratunkowej i auto-HSCT	50% z 149	75	Warzocha 2013

Liczebność populacji chorych z nawrotowym/opornym DLBCL po terapii R-CHOP, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii ratunkowej i auto-HSCT oszacowano na **75 pacjentów**. Należy jednak zaznaczyć, że jest to maksymalny wariant oszacowania, gdyż nie u wszystkich pacjentów z tej grupy zasadne byłoby zastosowanie piksantronu. W opinii eksperta klinicznego, w przypadku braku celowości lub możliwości zastosowania u pacjenta chemioterapii wielolekowej w ramach 2. linii leczenia, standardową opcją jest zastosowanie chemioterapii w monoterapii.

Tabela 16. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt 3-miesięcznej terapii brutto w populacji docelowej [PLN] na 75 pacjentów
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████
według Obwieszczenia MZ z dn. 18 lutego 2020 r.	5 044 464

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

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Pettengell 2019**
(badanie PIX306) Pettengell R, Długosz-Danecka M, Andorsky D, Belada D, Georgiev P, Quick D, Singer JW, Singh SB, Pixantrone plus rituximab versus gemcitabine plus rituximab in patients with relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma not eligible for stem cell transplantation: a phase 3, randomized, multicentre trial (PIX306), *Br J Haematol.* 2020 Jan;188(2):240-248. doi: 10.1111/bjh.16255. Epub 2019 Dec 27.
- Pettengell 2012**
(badanie PIX301) Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, de Mendoza FH, Digumarti R, Gomez H, Zinzani PL, Schiller G, Rizzieri D, Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial, *Lancet Oncol.* 2012 Jul;13(7):696-706. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70212-7. Epub 2012 May 30.
- Mounier 2013** Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, Canioni D, Sebban C, Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial, *Haematologica.* 2013 Nov;98(11):1726-31. doi: 10.3324/haematol.2013.090597. Epub 2013 Jun 10.

Rekomendacje kliniczne

- ESMO 2015** Diffuse Large B-Cell Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines, 2015
- NCCN 2018** NCCN Guidelines Insights: B-Cell Lymphomas, 2018.
- NCCN 2019** NCCN Guidelines Insights: B-Cell Lymphomas, 2019.
- PTOK 2013** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B, 2013

Pozostałe publikacje

- ChPL Pixuvri** Charakterystyka Produktu Leczniczego Pixuvri (02.2020)
- Warzocha 2017** Warzocha K, Puła B, Rozpoznawanie i leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, *Hematologia* 2017; 8, 2: 113–131
- Warzocha 2013** Warzocha K, Chłoniak rozlany z dużych komórek B — zasady postępowania w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii, *Hematologia* 2013; 4, 2: 123–136
- EMA 2019** European Medicines Agency, Assessment report, Pixuvri, Procedure No. EMEA/H/C/002055/R/0046, 2019
- Crump 2017** Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, Link BK, Hay A, Cerhan JR, Zhu L, Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study, *Blood.* 2017 Oct 19;130(16):1800-1808. doi: 10.1182/blood-2017-03-769620. Epub 2017 Aug 3.
- KRN 2019** Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K, Olasek P, Nowotwory złośliwe w polsce w 2017 roku, Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2019
- OT.4351.25.2016** Analiza weryfikacyjna AOTMiT. Pixuvri (piksantron), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 29 mg, 1 fiol., EAN: 5909991206475 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego programu lekowego: "piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)" [<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4659-149-2016-zlc>]

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 21.02.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse [MeSH]	19289
#2	Search Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Title/Abstract]	11780
#3	Search Lymphoma, Large Lymphoid, Diffuse [Title/Abstract]	2332
#4	Search Lymphoma, Large Cell, Diffuse [Title/Abstract]	16611
#5	Search Diffuse Large-Cell Lymphoma [Title/Abstract]	837
#6	Search Diffuse Large Cell Lymphoma [Title/Abstract]	837
#7	Search DLBCL [Title/Abstract]	6668
#8	Search non-Hodgkin lymphoma[Title/Abstract]	11335
#9	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8)	36704
#10	Search Pixantrone [Title/Abstract]	90
#11	Search Pixuvri [Title/Abstract]	3
#12	Search Pixolti [Title/Abstract]	0
#13	Search "BBR-2778" [Title/Abstract]	10
#14	Search BBR2778 [Title/Abstract]	5
#15	Search (#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14)	97
#16	Search (#9 AND #15)	30
#17	Search (#9 AND #15) Filters: Humans	24

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 21.02.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] explode all trees	388
#2	(Diffuse Large B-Cell Lymphoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1506
#3	(Lymphoma, Large Lymphoid, Diffuse):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	76
#4	(Lymphoma, Large Cell, Diffuse):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1582
#5	(Diffuse Large-Cell Lymphoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	421
#6	(Diffuse Large Cell Lymphoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1582
#7	(non-Hodgkin lymphoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3399
#8	(DLBCL):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	981
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	4534
#10	(Pixantrone):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	39
#11	(Pixuvri):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#12	(Pixolti):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#13	(BBR2778):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#14	("BBR 2778"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
#15	("BBR-2778"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#16	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	40
#17	#9 AND #16	36