



Agencja Oceny Technologii Medycznych Wydział Oceny Technologii Medycznych

Leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarnicznym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, przy użyciu produktu leczniczego Levact® (bendamustyna)

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0392

Warszawa, marzec 2011

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

W przygotowaniu oceny raportu udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych: [REDACTED]

Osoby uczestniczące w pracach nad oceną raportu nie zadeklarowały żadnego konfliktu interesów.

W toku prac występowało o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

[REDACTED]

Uzyskano opinie od następujących ekspertów klinicznych:

[REDACTED]

Wszyscy eksperci przedstawili Deklarację Konflikty Interesów.

Opinia następujących ekspertów nie została uwzględniona ze względu na istotny zdaniem Dyrektora OT konflikt interesów:

[REDACTED]

Autorzy analiz przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny:

[REDACTED]

Zastosowane skróty:

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

ALL – ostra białaczka limfoblastyczna

AML - ostra białaczka szpikowa

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

B – bendamustyna

CHMP Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA)

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego

MALT – tkanka limfatyczna związana ze śluzówkami

Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (Dz.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

PBL – przewlekła białaczka limfocytowa (ang.: CLL)

R - rituximab

Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	6
2.	Problem decyzyjny	9
2.1.	Problem zdrowotny	9
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	12
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	12
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	14
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych	14
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	14
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory	16
2.3.1.	Interwencje	16
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	16
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	16
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wnioski	17
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	17
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	17
2.3.2.	Komparatory	17
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	20
2.3.2.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną interwencję	20
2.3.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	20
2.3.2.4.	Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	20
2.3.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	20
2.3.2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	21
3.	Opinie ekspertów	22
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	23
4.1.	Rekomendacje kliniczne	23
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	24
5.	Finansowanie ze środków publicznych	26
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	26
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	26
6.	Wskazanie dowodów naukowych	27
6.1.	Analiza kliniczna	27
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej	27
6.1.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi	29
6.1.3.	Wyniki analizy klinicznej	30
6.1.3.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna	30
6.1.3.1.1.	Informacje z raportu	30
6.2.1.1.	Bezpieczeństwo	38

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

6.2.1.1.1. Informacje z raportu	38
6.3. Analiza ekonomiczna.....	44
6.3.1. Metodologia analizy ekonomicznej.....	44
6.3.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytocznymi.....	45
6.3.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	46
6.3.3.1. Informacje z raportu	46
6.4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	49
6.4.1. Metodologia oceny	49
6.4.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	50
6.4.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	51
6.4.3.1. Informacje z raportu	51
6.4.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	52
7. Podsumowanie.....	54
7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez podmiot odpowiedzialny	54
7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	54
7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	54
8. Załączniki	56

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 10-04-20 MZ-PLE-460-8365-246/GB/10

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 11-03-31

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, przy użyciu produktu leczniczego Ribomustin®/Levact® (bendamustyna)

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

Wnioskowana technologia medyczna:

substancja (Nazwa[®]) bendamustyna (Levact[®])

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

Leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.

Wnioskodawca (pierwotny):

Minister Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Mundipharma Polska Sp. z o.o.

01-864 Warszawa,

ul. J. Kochanowskiego 49a

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:**1. chlorambucyl**

- GLAXOSMITHKLINE PHARMACEUTICALS S.A., POLSKA/LABORATOIRES GENOPHARM
- EXCELLA GMBH, NIEMCY/LABORATOIRES GENOPHARM

2. cyklofosfamid

- BAXTER ONCOLOGY GMBH, NIEMCY/BAXTER POLAND SP. Z O.O., POLSKA
- BAXTER HELLAS LTD, GRECJA/ INPHARM SP Z O.O., POLSKA,
- BAXTER HELLAS LTD, GRECJA/ AVRENTIM SP. Z O.O., POLSKA

3. doksorubicyna

- PFIZER ITALIA S.R.I., WŁOCHY/ PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA
- ACTAVIS ITALY S.P.A., WŁOCHY/ PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA
- MEDAC GMBH, NIEMCY/ MEDAC GMBH, NIEMCY
- INSTYTUT BIOTECHNOL.I ANTYBIOTYK., POLSKA/ INSTYTUT BIOTECHNOL.I ANTYBIOTYK., POLSKA
- SCHERING-PLOUGH LABO N.V., BELGIA/ SCHERING-PLOUGH EUROPE, BELGIA
- SCHERING-PLOUGH LABO N.V., BELGIA/ DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA
- LEMERLY S.A. DE C.V., MEKSYK/ LEMERLY S.A. DE C.V., MEKSYK
- EBWE PHARMA GES.M.B.H. NFG. KG, AUSTRIA/ EBWE PHARMA GES.M.B.H. NFG. KG, AUSTRIA
- ST MARY'S PHARMACEUTICAL, WIELKA BRYTANIA/ ELAN PHARMA INTERNATIONAL LTD, IRLANDIA
- PLIVA KRAKÓW Z.F. S.A., POLSKA/ PLIVA KRAKÓW Z.F. S.A., POLSKA
- PLIVA D.D., CHORWACJA/ PLIVA KRAKÓW Z.F. S.A., POLSKA

4. deksametazon

- JELFA S.A. P.F., POLSKA/ JELFA S.A. P.F., POLSKA
- PABIANICKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA/ PABIANICKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA

5. fludarabina

- ACTAVIS NORDIC A/S, DANIA, SINDAN-PHARMA S.R.L., RUMUNIA/ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA
- BAYER SCHERING PHARMA AG, NIEMCY/ BAYER SCHERING PHARMA AG, NIEMCY
- EBWE PHARMA GES.M.B.H. NFG. KG, AUSTRIA/ EBWE PHARMA GES.M.B.H. NFG. KG, AUSTRIA
- PHARMACHEMIE B.V., HOLANDIA/ TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA

6. ibrytumomab

- BAYER SCHERING PHARMA AG, NIEMCY/ BAYER SCHERING PHARMA AG, NIEMCY

7. kładrybina

- INSTYTUT BIOTECHNOL.I ANTYBIOTYK., POLSKA/ INSTYTUT BIOTECHNOL.I ANTYBIOTYK., POLSKA
- LIPOMED GMBH, NIEMCY/ LIPOMED GMBH, NIEMCY

8. mitoksantron

- JELFA S.A. P.F., POLSKA/ JELFA S.A. P.F., POLSKA

9. prednizon

- PABIANICKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA/ PABIANICKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA
- PHAST PHARMA GMBH, NIEMCY/ NITEC PHARMA GMBH, NIEMCY

10. rytuksymab

- ROCHE PHARMA AG, NIEMCY/ ROCHE REGISTRATION LTD, WIELKA BRYTANIA

11. winkrystyna

- GEDEON RICHTER LTD., WĘGRY/ GEDEON RICHTER LTD., WĘGRY
- PHARMACHEMIE B.V., HOLANDIA/ TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA

Źródło: Informator o lekach, Ministerstwo Zdrowia

2. Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej: leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, przy użyciu produktu leczniczego Levact® (bendamustyna) z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany ich poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków ich realizacji w odniesieniu do świadczeń gwarantowanych (rozumianych jako wchodzących w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej)

Zlecenie zostało przekazane do Agencji Oceny Technologii Medycznych w dniu 20 kwietnia 2010 r. pismem znak: MZ-PLE-460-8365-246/GB/10. Analizy farmakoekonomiczne przekazane zostały przez firmę Mundipharma Polska Sp. z o. o. w dniu 21 grudnia 2010 r.

Podmiot odpowiedzialny przekazał następujące analizy HTA:



Rada Konsultacyjna AOTM nie wydała dotychczas stanowisk w sprawie finansowania preparatów stosowanych w leczeniu chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.

Źródło: AW-1

2.1. Problem zdrowotny

Chłoniaki to grupa nowotworów wywodząca się z układu limfatycznego. Podstawowy podział chłoniaków dotyczy chłoniaków nieziarniczych (NHL, ang. Non-Hodgkin Lymphoma) oraz chłoniaków ziarniczych (choroba Hodgkina, HL, ang. Hodgkin Lymphoma). NHL klasyfikowane są jako nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych (wg klasyfikacji ICD-10 kody C81-85). Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK).

Pierwotnym umiejscowieniem chłoniaków nieziarniczych są najczęściej węzły chłonne. Choroba może również rozwijać się od początku w innych narządach m.in. takich jak skóra (pierwotnie skórny chłoniak ośrodków rozmnażania PCFCL) bądź żołądek (pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej MALT).

Przebieg kliniczny chłoniaków może być powolny, agresywny oraz bardzo agresywny. Chorzy na chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu, nazywane także indolentnymi, cechuje długi czas przeżycia (kilka-kilkanaście lat), natomiast w chłoniakach agresywnych lub bardzo agresywnych czas przeżycia jest zdecydowanie krótszy (miesiące, tygodnie).



leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

Uwaga analityka: przytoczone powyżej podziały NHL dotyczą indolentnych chłoniaków nieziarniczych wywodzących się z linii B-komórkowej i nie obejmują niektórych NHL wywodzących się z linii T-komórkowej. Biorąc jednak pod uwagę, że analizowanym wskazaniem do stosowania bendamustyny jest uprzednie leczenie rytuksymabem (przeciwciało monoklinalne anty-CD20; CD20 jest markerem przynależności danego klonu chłoniakowego do linii B-komórkowej) należy uznać, że przedmiotowa interwencja będzie miała zastosowanie jedynie w NHL wywodzących się z linii B-komórkowej (z pominięciem linii T-komórkowej i NK).

W przedstawionym raporcie zdecydowano o rozpatrywaniu indolentnych chłoniaków nieziarniczych z pominięciem przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), uzasadniając to innymi wytycznymi i schematami leczenia CLL. Zgodnie z ChPL, na którą powołano się w raporcie, Ribomustin®/Levact® posiada dodatkowe wskazanie do stosowania w przewlekłej białaczce limfocytowej i wskazanie to jest przedmiotem kolejnego zlecenia Ministra Zdrowia. W dalszej części Autorzy dostarczonego przez Mundipharma Polska Sp. z o. o. raportu rozpatrywali jedynie indolentne chłoniaki nieziarnicze przedstawione w przytoczonej powyżej klasyfikacji wg zaleceń PUO.

Epidemiologia

Częstość występowania NHL zależy od obszaru geograficznego – wynosi 2-18/100 000 mężczyzn i 1-11/100 000 kobiet. NHL zajmują 6 miejsce wśród nowotworów pod względem częstości występowania, a także śmiertelności spowodowanej chorobami nowotworowymi u osób dorosłych. W Polsce szacuje się kilkanaście nowych przypadków zachorowań na 100 000 mieszkańców rocznie.

Nieziarnicze chłoniaki złośliwe w 86% wywodzą się z limfocytów B, w 12% z limfocytów T i tylko w ok. 2% z komórek NK. Częstość zachorowań na chłoniaki nieziarnicze jest 3-5 razy większa od częstości zachorowań na ziarnicę złośliwą i stale rośnie. Liczbę nowych zachorowań w Polsce ocenia się na 5500-7500 rocznie.

Etiopatogeneza

Etiologia chłoniaków nie jest poznana, wśród domniemyanych czynników sprzyjających powstawaniu nowotworów układu chłonnego wymienia się:

- wirusy (EBV Epstein-Barr virus, HTLV-1 human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1, HIV human immunodeficiency virus, HHC-8 human Hermes virus type 8, HCV hepatitis C virus)
- bakterie (np.: *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia psitaci*)
- choroby autoimmunologiczne
- wrodzone niedobory immunologiczne (zespół Wiskotta i Aldricha, zespół ataksja-telangiektazja)
- nabyte niedobory immunologiczne (AIDS, immunosupresyjny zespół przeszczepowy)
- leki cytostatyczne i immunologiczne
- związki chemiczne (np.: aromatyczne związki cykliczne, związki ochrony roślin)
- czynniki fizyczne (np.: promieniowanie jonizujące)

W patogenezie chłoniaków istotną rolę odgrywają zaburzenia genetyczne. Najczęstsze nieprawidłowości w materiale genetycznym dotyczą translokacji, w wyniku których dochodzi do wzmocnienia onkogenów oraz mutacji i delecji genów supresorowych, co w konsekwencji prowadzi do zaburzeń regulacji cyklu komórkowego, różnicowania i dojrzewania komórek.

Źródło: Szczeklik – *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010*
AW-3

Rozpoznanie

Ostateczne rozpoznanie NHL ustala się wyłącznie na podstawie badania histopatologicznego (pobiera się cały węzeł lub fragment zajętego narządu). Ocenę histopatologiczną NHL należy rozszerzyć o badanie immunofenotypowe,

¹ Obecnie w większości klasyfikacji zaliczany do NHL agresywnych (BCSH guidelines on nodal non-Hodgkin's lymphoma)

² Chłoniak z komórek płaszczka zaliczony został do chłoniaków o przebiegu agresywnym, przewlekła białaczka limfatyczna zaliczona została do NHL o przebiegu ulegającym zmianie.

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarnicznych

które różnicuje chłoniaki. Zastosowanie swoistych przeciwciał monoklonalnych pozwala na ocenę przynależności liniowej danego klonu chłoniakowego:

- B-komórkowego – markery pan-B: CD19, CD20³, CD22, CD79a
- T-komórkowego: markery pan-T: CD2, CD3, CD7
- komórek NK – CD16, CD56.

W celu wyboru optymalnej metody leczenia oraz umożliwienia oceny jego skuteczności rozpoznanie histopatologiczne NHL uzupełnia się o ocenę stopnia zaawansowania klinicznego choroby (wg klasyfikacji z Ann Arbor, AW-3) oraz określenie czynników rokowniczych wchodzących w zakres międzynarodowego wskaźnika rokowniczego (International Prognostic Index – IPI, AW-6) dla chłoniaków nieziarnicznych.

Źródło: Szczeklik – Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010

Obowiązującą klasyfikacją NHL jest podział zaproponowany przez WHO z 2008 roku, przyjmujący za podstawę diagnostyczną kryteria histologiczne, immunohistochemiczne, cytogenetyczne, molekularne i obraz kliniczny choroby. NHL zostały podzielone na chłoniaki B-komórkowe i wywodzące się z komórek T lub NK, a uwzględniając stopień dojrzałości komórki dającej początek rozrostowi nowotworowemu – pochodzące z komórek prekursorowych (limfoblastów), które dojrzewają w pierwotnych narządach chłonnych (szpik, grasica) i z komórek bardziej zróżnicowanych (limfocytów) wywodzących się z obwodowych narządów chłonnych (węzły chłonne, kępki Peyera, śledziona, MALT).

Leczenie

Do celów klinicznych i ułatwienia wyboru leczenia NHL dzieli się na chłoniaki powolne (indolentne), agresywne i bardzo agresywne. Zgodnie z treścią zlecenia Ministra Zdrowia tematem dalszych rozważań będą chłoniaki powolne.

Chłoniaki indolentne (powolne)

Chorzy bez leczenia przeżywają od kilku do kilkunastu lat. Zwykle NHL powolne występują u osób w starszym wieku. Do grupy tej zalicza się:

- większość chłoniaków B-komórkowych, w tym

- chłoniak grudkowy (FL),
- przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów (CLL/SLL),
- białaczka prolimfocytowa B-komórkowa (B-PLL)⁴
- chłoniak limfoplazmocytowy/makroglobulinemia Waldenstroma (LPL/MW)
- śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (SMZL)
- śledzionowy B-komórkowy chłoniak/białaczka, niesklasyfikowany (SBCLL)
- pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej układu MALT (MALT)
- węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (NMZL)
- pierwotnie skórny chłoniak ośrodków rozmnażania (PCFCL)

- niektóre chłoniaki linii T, w tym

- ziarniak grzybiasty (MF)
- białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T (T-LGL)
- białaczka prolimfocytowa T-komórkowa (T-PLL)
- przewlekłe choroby limfoproliferacyjne z komórek NK (CLPD-NK)

Obecnie nie ma możliwości wyleczenia NHL powolnych, poza nielicznymi wyjątkami:

- ograniczona lokalizacja procesu nowotworowego (I-II wg klasyfikacji z Ann Arbor), w której niekiedy dochodzi do samoistnej regresji choroby
- wyleczenie poprzez antybiotykową eradykację pierwotnego czynnika etiologicznego (np. *Helicobacter pylori* w przebiegu chłoniaka MALT żołądka)
- chirurgiczne usunięcie pierwotnego ogniska chłoniakowego (np.: śledziony w SMZL) z uzupełniającą chemio- i radio- terapią.

W 85% przypadków chłoniaków powolnych choroba jest od początku zaawansowana (III-IV wg klasyfikacji z Ann Arbor AW-3). Nie wszystkie przypadki wymagają natychmiastowego leczenia – z rozpoczęciem leczenia w takich przypadkach należy się wstrzymać do czasu progresji choroby. Lekami pierwszego rzutu są leki alkilujące (chlorambucyl, cyclofosfamid) lub analogi puryn (fludrabina, kladrybina) stosowane w monoterapii lub skojarzeniu. Zastosowanie znajduje także autologiczny lub allogeniczny przeszczep komórek macierzystych. Remisje NHL są

³ przeciwciała monoklonalne anti-CD20 (np.: rytuksymab) używane są m. in. w terapii chłoniaków wywodzących się z linii B-komórkowej

⁴ bardzo rzadko występująca

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

częste (>50%) jednak zwykle trwają krótko (od kilku do kilkunastu miesięcy). W celu zwiększenia odsetka pozytywnych odpowiedzi, przedłużenia remisji lub stabilizacji procesu chorobowego stosuje się różne formy immunoterapii. W chłoniakach B-komórkowych do najczęściej stosowanych należy przeciwciało anti-CD20, niekiedy sprzężone z radionuklidem (np. Itr⁹⁰ lub J¹³¹). Niektóre NHL wymagają odrębnego postępowania leczniczego, ze względu na specyfikę przebiegu klinicznego lub powikłań: np. usunięcie śledziony w SMZL, przetaczanie immunoglobulin lub kortykoterapia w CLL/SLL, plazmafereza, immunosupresja w LPL i MW.

Kryteria odpowiedzi na leczenie

Do oceny skuteczności leczenia wykorzystuje się kryteria zaproponowane przez International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphomas (AW-8), wyróżniające:

- remisję całkowitą (complete remission – CR),
- remisję całkowitą niepotwierdzoną (complete remission unconfirmed – CRu),
- remisję częściową (partial remission – PR),
- chorobę stabilną,
- progresję oraz nawrót.

Źródło: Szczeklik – *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010*

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Następstwa choroby prowadzić mogą do:

- a) przedwczesnego zgonu,
- b) niezdolności do samodzielnej egzystencji,
- c) niezdolności do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa),

Źródło: AW-7

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Bendamustyna- lek przeciwnowotworowy, cytostatyk alkilujący.

Klasyfikacja ATC: L01 AA 09

Levact, 2,5 mg/ml, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Chlorowodorek bendamustyny jest alkilującym lekiem przeciwnowotworowym o wyjątkowych właściwościach. Działanie przeciwnowotworowe i cytobójcze tego leku wynika przede wszystkim z tworzenia wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji. W rezultacie dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy i naprawy DNA.

Skuteczność przeciwnowotworową chlorowodorku bendamustyny udowodniono w szeregu badań in vitro przeprowadzonych z wykorzystaniem różnych linii ludzkich komórek nowotworowych (raka piersi, niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuc, raka jajnika i różnych białaczek) oraz w badaniach in vivo na różnych doświadczalnych modelach nowotworowych z guzami pochodzenia mysiego, szczurzego i ludzkiego (czerniak, rak piersi, mięsak, chłoniak, białaczka i drobnokomórkowy rak płuc). W badaniach na liniach ludzkich komórek nowotworowych, chlorowodorek bendamustyny charakteryzował się działaniem odmiennym od działania innych leków alkilujących. Nie stwierdzono oporności krzyżowej lub stwierdzono jedynie niewielką oporność krzyżową na ten związek w ludzkich liniach komórek nowotworowych wykazujących różne mechanizmy oporności, co najmniej częściowo, z powodu względnie długotrwałej interakcji z DNA. Ponadto, w badaniach klinicznych wykazano, że nie istnieje pełna oporność krzyżowa pomiędzy bendamustyną a antracyklinami, związkami alkilującymi lub rytuksymabem. Jednakże liczba pacjentów ocenianych w badaniach była niewielka.

Wskazania do stosowania

Przewlekła białaczka limfocytowa (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) – leczenie pierwszego rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę.

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu - w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.

Szpiczak mnogi (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Dune-Salmona) – leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u chorych powyżej 65. roku życia, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.

Dawkowanie

Levact należy podawać we wlewie dożylnym przez 30 - 60 minut. Podawanie leku musi odbywać się pod nadzorem lekarza przeszkolonego i doświadczonego w stosowaniu leków cytostatycznych.

Przewlekła białaczka limfocytowa (monoterapia)- Chlorowodorek bendamustyny w dawce 100 mg/m² powierzchni ciała w dniach 1 i 2 cyklu; co 4 tygodnie.

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu odporne na rytuksymab (monoterapia)- Chlorowoderek bendamustyny w dawce 120 mg/m² powierzchni ciała w dniach 1 i 2; co 3 tygodnie.

Szpiczak mnogi- Chlorowoderek bendamustyny w dawce 120-150 mg/m² powierzchni ciała w dniach 1. i 2., prednizon w dawce 60 mg/m² powierzchni ciała, dożylnie lub doustnie w dniach 1. do 4., co 4 tygodnie.

Leczenie należy przerwać lub odroczyć, jeżeli liczba leukocytów i(lub) płytek krwi zmniejszy się odpowiednio poniżej 3000/uł lub 75 000/uł. Leczenie można wznowić, gdy liczba leukocytów zwiększy się powyżej 4000 uł, a płytek krwi powyżej 100 000/uł.

Najmniejszą liczbę leukocytów i płytek krwi obserwuje się po 14-20 dniach. Regeneracja następuje zazwyczaj po 3-5 tygodniach. Zaleca się ściśle kontrolowanie morfologii krwi w trakcie przerw między kolejnymi podaniami leku.

W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej dawka leku powinna być zmniejszona w oparciu o najwyższy zaobserwowany stopień toksyczności wg klasyfikacji CTC (ang. Common Toxicity Criteria) w poprzedzającym cyklu leczenia. W przypadku wystąpienia toksyczności trzeciego stopnia zalecane jest zmniejszenie dawki o 50%. W przypadku wystąpienia toksyczności czwartego stopnia zalecane jest przerwanie leczenia. Jeśli konieczna jest zmiana dawkowania, nową obliczoną indywidualnie, zredukowaną dawkę należy zastosować zarówno w 1. jak i 2. dniu modyfikowanego cyklu leczenia.

Preparat Ribomustin®/Levact® obecnie dostępny jest w Polsce w programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej:

- kryteria kwalifikacji: Świadczenie „chemioterapia niestandardowa” jest procedurą podania leku w terapii nowotworów realizowaną z wykorzystaniem substancji, które nie znajdują się w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii

nowotworów określonym w przepisach wydanych na podstawie art. 31d ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych w zakresie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego lub znajdującą się w wymienionym wykazie substancji czynnych będą stosowane poza przyporządkowanym im tam kodem ICD-10.

- określenie czasu leczenia w programie: świadczenie „chemioterapia niestandardowa” każdorazowo dotyczy okresu maksymalnie do 3 miesięcy lub 3 cykli trwania leczenia. Lekarz prowadzący w zależności od stanu zdrowia świadczeniobiorcy decyduje o przerwaniu leczenia w ramach programu albo o jego kontynuacji – występując z kolejnym wnioskiem.

- kryteria wyłączenia: wystąpienie objawów nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze, toksyczność według WHO powyżej 2, progresja choroby w trakcie stosowania leku

- wytyczne realizacji świadczenia:

1. Realizacja świadczenia musi być poprzedzona pozytywnie zaopiniowanym przez właściwego konsultanta wojewódzkiego (odpowiednio: w dziedzinie onkologii klinicznej, hematologii, hematoonkologii dziecięcej albo ginekologii onkologicznej) wnioskiem świadczeniodawcy, skierowanym do dyrektora oddziału wojewódzkiego Narodowego Funduszu Zdrowia, zawierającym:

- pozytywną opinię zespołu kwalifikującego, w skład którego wchodzi: dyrektor do spraw medycznych (lub w przypadku jego braku, dyrektor świadczeniodawcy), dyrektor ekonomiczny lub główny księgowy i ordynator oddziału wnioskującego o terapię, lub osoby przez nich upoważnione;
- potwierdzenie pozytywnej odpowiedzi świadczeniobiorcy na terapię – dotyczy kontynuacji terapii niestandardowej danym lekiem, na finansowanie której została uprzednio udzielona zgoda dyrektora oddziału Narodowego Funduszu Zdrowia (w tym przypadku nie jest wymagane spełnienie warunku opisanego w pkt 4);
- proponowany schemat leczenia i specyfikację kosztów świadczenia;
- dodatkowo, dla leków stosowanych niezgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, a w oparciu o „stosowanie leku zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej” należy dołączyć dokumenty (w języku polskim) potwierdzające efektywność kliniczną interwencji wobec pierwszorzędnym punktom końcowym na podstawie wysokiej jakości badań randomizowanych (minimum 3 pkt w skali Jadad) lub z innych badań i rejestrów klinicznych.

2. Świadczeniodawca składa wniosek o akceptację finansowania świadczenia, w formie pisemnej i elektronicznej, wraz z załącznikami do dyrektora oddziału wojewódzkiego Narodowego Funduszu Zdrowia właściwego ze względu na miejsce realizacji świadczenia. Stosowna aplikacja elektroniczna on-line do obsługi wniosków udostępniana jest przez oddział Narodowego Funduszu Zdrowia. Akceptacja bądź odmowa jej udzielenia jest wydawana w formie pisemnej.

3. W przypadku zastosowania produktu leczniczego poza wskazaniami rejestracyjnymi świadczeniodawca obowiązany jest do:

- wcześniejszego sprawdzenia czy istnieją inne opcjonalne sposoby postępowania o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu;
- prowadzenia monitorowania stanu zdrowia świadczeniobiorcy; we wszystkich przypadkach nowe informacje dotyczące efektywności leku oraz stanu zdrowia świadczeniobiorcy powinny zostać zapisane w dokumentacji medycznej;

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

- po uzyskaniu akceptacji dyrektora oddziału wojewódzkiego Narodowego Funduszu Zdrowia, świadczeniodawca jest zobowiązany pozyskać pisemną zgodę świadczeniobiorcy na zastosowanie terapii lekiem poza wskazaniami rejestracyjnymi.

4. Akceptacja finansowania świadczenia w programie chemioterapii niestandardowej przez dyrektora oddziału wojewódzkiego Narodowego Funduszu Zdrowia następuje na podstawie wniosku, o którym mowa w ust. 2, po spełnieniu warunków zawartych w rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych.

5. W przypadku braku rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dyrektor oddziału wojewódzkiego

Narodowego Funduszu Zdrowia może udzielić warunkowej akceptacji na finansowanie wnioskowanego świadczenia w programie chemioterapii niestandardowej. W takim przypadku przekazuje on do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia informację o wydaniu tej akceptacji. Następnie Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia składa do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosek, o którym mowa w art. 31e ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Warunkowa akceptacja na finansowanie świadczenia w programie chemioterapii niestandardowej może być udzielana do momentu wydania rekomendacji przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych.

6. W ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa nie może być finansowana substancja czynna w tym samym wskazaniu, w którym jest finansowana w innym programie terapeutycznym lub wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

- dawkowanie: zgodnie z wnioskiem świadczeniodawcy i akceptacją dyrektora oddziału wojewódzkiego Narodowego Funduszu Zdrowia

- badania diagnostyczne: odpowiednio do stosowanych leków.

- warunki realizacji świadczenia gwarantowanego: Świadczenie jest realizowane w ośrodkach udzielających świadczeń z zakresu onkologii klinicznej hematologii, hematatoonkologii dziecięcej lub ginekologii onkologicznej, zapewniających świadczeniobiorcy dostęp do niezbędnych badań oraz specjalistycznej opieki lekarskiej i pielęgniarskiej, udzielających

świadczeń w trybie

- 1) ambulatoryjnym lub
- 2) jednodniowym lub
- 3 hospitalizacji.

Narodowy Fundusz Zdrowia rejestruje wnioski na chemioterapię niestandardową.

Źródło: AW-4

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Częstość występowania NHL, zależnie od obszaru geograficznego, szacowana jest na 2-18/100 000 mężczyzn i 1-11/100 000 kobiet. NHL zajmują 6 miejsce wśród nowotworów pod względem częstości występowania, a także śmiertelności spowodowanej chorobami nowotworowymi u osób dorosłych. W Polsce szacuje się kilkanaście nowych przypadków zachorowań na 100 000 mieszkańców rocznie.

Wśród NHL 86% stanowią chłoniaki wywodzące się z limfocytów B. Częstość zachorowań na chłoniaki nieziarnicze jest 3-5 razy większa od częstości zachorowań na ziarnicę złośliwą i stale rośnie. Liczbę nowych zachorowań w Polsce ocenia się na 5500-7500 rocznie.

Źródło: Szczeklik – Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010

„Potencjalna liczba chorych, leczonych w ciągu roku bendamustyną obliczona na podstawie danych Centrum Onkologii i Krajowego Rejestru Nowotworów wynosi w przybliżeniu:

NHL – 100-150 pacjentów rocznie”

Źródło: AW-7

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Świadczenia alternatywne zostały opisane w punkcie 2.3.2

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W trakcie prac weryfikacyjnych nad raportem uzyskano dane z NFZ dotyczące bendamustyny, ibritumomabu tiuxetan`u oraz rituximabu. Dwie pierwsze substancje dostępne są w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Rituxymab dostępny jest zarówno w ramach chemioterapii niestandardowej, programu

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

terapeutycznego leczenia chłoniaków złośliwych oraz w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

Zastosowanie bendamustyny i ibritumomabu tiuxetan'u w ramach świadczenia "chemioterapia niestandardowa" we wskazaniach wg ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.7, C82.9, C85.7, C85.9

Rok	2009	2010
	bendamustyna	
██████████	██	██
██████████	██	██
██████████	████	████
	ibritumomab tiuxetan*	
██████████	██	██
██████████	████	████

* dotyczy wskazań C82, C85.7, C85.9, C88.0

Zastosowanie rituximabu w leczeniu indolentnych chłoniaków nieziarniczych, wg danych NFZ

Rok	2008	2009	2010
	w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa *		
██████████		██	██
██████████		████	████
	w ramach programu terapeutycznego leczenia chłoniaków złośliwych **		
██████████	██	██	██
██████████	████	████	████
	w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów ***		
██████████	██	██	██
██████████	████	████	████
	Łącznie		
██████████	██	██	██
██████████	████	████	████

* dotyczy wskazań C82, C85.7, C85.9, C88.0

** dotyczy wskazań C82.0, C82.1, C82.2, C82.3, C82.7, C82.9, C82, C85.7, C85.9, C88

*** dotyczy wskazań C82, C85.7, C85.9, C88.1

Źródło: wyliczenia własne na podstawie AW-27

„W 2004 roku zarejestrowano w Polsce 90 przypadków FL (chłoniak grudkowy) u mężczyzn i 90 u kobiet (współczynniki zachorowalności, odpowiednio: 0,49/100.000, 0,46/100.000), co odpowiada 8% wśród NHL”

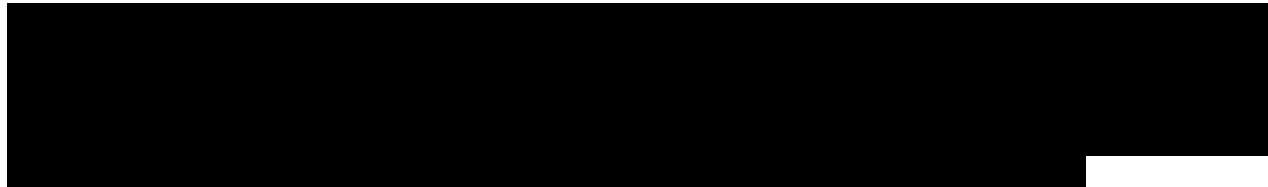
Źródło: AW-14

AW-15

„Potencjalna liczba chorych, leczonych w ciągu roku bendamustyną obliczona na podstawie danych Centrum Onkologii i Krajowego Rejestru Nowotworów wynosi w przybliżeniu:

NHL – 100-150 pacjentów rocznie”

Źródło: AW-7



Źródło: AW-9

Uwagi analityka:



2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Bendamustyna po raz pierwszy została zsyntetyzowana w latach 60-tych XX wieku w Instytucie Mikrobiologii i Terapii Eksperymentalnej w Niemieckiej Republice Demokratycznej (NRD) i pomimo, że była szeroko stosowana, do lat 90-tych nie przeprowadzano systematycznych badań z udziałem pacjentów. Dopiero w 2005 roku w Niemczech uzyskała dopuszczenie do obrotu w monoterapii i polichemioterapii w leczeniu indolentnych chłoniaków nieziarniczych, szpiczaka mnogiego i przewlekłej białaczki limfatycznej. W 2008 roku FDA zarejestrowało bendamustynę w leczeniu chorych z CLL oraz indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab. Firma Astellas Pharma GmbH zgłosiła Levact do procedury zdecentralizowanej i po przeprowadzonym przez CHMP arbitrażu, w marcu 2010 roku preparat został dopuszczony do obrotu w leczeniu CLL, indolentnych NHL oraz szpiczaka mnogim.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Polsce:

Astellas Pharma GmbH

Neumarkter Strasse 61

81673 Monachium, Niemcy

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

17316

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

03.09.2010

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 03.09.2010

Źródło: AW-13

www.fda.gov



Źródło: AW-46

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

- Przewlekła białaczka limfocytowa (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) – leczenie pierwszego rzutu
u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę.
- Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu - w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.
- Szpiczak mnogi (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona) - leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u chorych powyżej 65 roku życia, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.

Źródło: AW-13

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniossek

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu - w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.

Źródło: AW-1

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

NHL, PBL, szpiczak plazmocytowy.

Źródło: AW-7

Wskazania zarejestrowane (patrz pkt 2.3.1.2)

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Data pierwszego dopuszczenia do obrotu: 03.09.2010.

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2010 r. dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany ich poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków ich realizacji w odniesieniu do świadczeń gwarantowanych (rozumianych jako wchodzących w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej).

Źródło: AW-1
AW-13

2.3.2. Komparatory



Analitycy AOTM dodatkowo zidentyfikowali następujące komparatory:

- COP: cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon;
- analogi puryn (fludarabina, kładrybina) w monoterapii

Podstawowe⁷ informacje dotyczące komparatorów:

⁵ European Society for Medical Oncology (ESMO), The British Committee for Standards in Haematology (BCSH), American Society of Clinical Oncology (ASCO), The Italian Society of Hematology (SIE), The Italian Society of Experimental Hematology (SIES) the Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Alberta Health Services (AHS), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Cancer Care Ontario (CCO), Scottish Medicines Consortium (NHS Scotland)

⁶ Inna nazwa: doksorubicyna

⁷ Informacje dotyczące działań niepożądanych zostały uwzględnione w dalszej części analizy weryfikacyjnej, w rozdziale dotyczącym bezpieczeństwa

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

- Kladrybina

substancja czynna w Polsce dostępna w dwóch preparatach: Litak® i Biodribin® (podmioty odpowiedzialne Lipomed GmbH oraz Instytut Biotechnologii i Antybiotyków). Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) kladrybina należy do grupy farmakoterapeutycznej: Analogi purynowe, o kodzie ATC: L01BB04. działanie leku: nukleozyd purynowy o aktywności antymetabolitu, wykazuje toksyczność wobec komórek szybko dzielących się, a także komórek w stanie spoczynku. Mechanizm działania kladrybiny wiąże się z blokowaniem syntezy nowego DNA w komórkach proliferujących oraz na hamowaniu mechanizmu naprawy DNA.

wskazania zarejestrowane: białaczka włochatokomórkowa (Litak®, Biodribin®), przewlekła białaczka limfatyczna w przypadkach pierwotnie lub wtórnie opornych na leczenie innymi cytostatykami, także w skojarzeniu z cyklofosfamidem i mitoksantronem, chłoniaki nieziarnicze o małym stopniu złośliwości w przypadkach pierwotnie lub wtórnie opornych na leczenie innymi cytostatykami, ostra białaczka szpikowa w skojarzeniu z innymi cytostatykami oraz w kondycjonowaniu niemieloablacyjnym przed przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (Biodribin®).

sposób podawania: w zależności od wskazania: w iniekcjach podskórnych lub we wlewie dożylnym, w dawce 0,12 (0,14) mg/kg masy ciała preparatu Biodribin (Litak), w jednym lub kilku cyklach.

- Cyklofosfamid

Preparat Endoxan (podmiot odpowiedzialny Baxter Oncology GmbH). Dostępny w postaci drażetek oraz w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań oraz w postaci proszku do sporządzania roztworu do wlewu kroplowego dożylnego. Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) cyklofosfamid należy do grupy farmakoterapeutycznej: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; Cytostatyki; Leki alkilujące; Analogi iperytu azotowego, Cyklofosfamid, o kodzie ATC: L01 AA 01

działanie leku: działanie cytotoksyczne oparte jest na fragmentacji łańcuchów DNA

wskazania zarejestrowane:

W monoterapii lub w leczeniu skojarzonym we wskazanych chorobach:

- białaczki (ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa),
- chłoniaki złośliwe (ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak nieziarniczy, szpiczak mnogi),
- lite guzy złośliwe (rak jajnika, rak piersi, drobnokomórkowy rak płuc, neuroblastoma, mięsaka Ewinga, mięśniakomięsak prążkowany u dzieci, kostniakomięsak, ziarniak Wegnera)

W leczeniu immunosupresyjnym w przeszczepach organów.

sposób podawania w zależności od planowanej długości i intensywności leczenia; podawany we wlewie dożylnym lub doustnie (tabletki drażowane); cykle leczenia co 3-4 tygodnie.

- Doksorubicyna

Substancja czynna w Polsce dostępna w preparatach: Adriblastina®, Adrimedac®, Biorubina®, Caelyx®, Doxorubicin-Ebewe®, Myocet®, Rastocin®. Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) preparaty zawierające chlorowoderek doksorubicyny należą do grupy farmakoterapeutycznej: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; Cytostatyki; Antybiotyki cytotoksyczne i związki pochodne; Antracykliny i związki pochodne; Doksorubicyna, o kodzie ATC: L01 DB 01

działanie leku: wbudowuje się do nici DNA, powodując jej miejscowe rozerwanie, w wyniku czego dochodzi do szybkiego zatrzymania mitozy i syntezy kwasów nukleinowych.

wskazania zarejestrowane: preparat zarejestrowany m. in. w następujących wskazaniach: rak sutka, płuca, żołądka, pęcherza moczowego, tarczycy, jajnika, trzonu macicy, gruczołu krokowego, nienasieniakowy nowotwór jądra, pierwotny rak wątrobowokomórkowy, mięsak kości i tkanek miękkich, mięsak Ewinga, guz Wilms'a, neuroblastoma, mięsak prążkowanokomórkowy, ostra białaczka szpikowa, ostra białaczka limfoblastyczna, białaczki przewlekłe, chłoniaki nieziarnicze i ziarnica złośliwa, szpiczak mnogi.

sposób podawania: lek podaje się we wlewie dożylnym, dotętniczo lub dopęcherzowo; stosowany zarówno w monojak i w polichemioterapii (różne dawkowanie), dawka na cykl może różnić się w zależności od wskazania oraz zastosowanego schematu leczenia, cykle leczenia powtarzane zwykle co 3-4 tygodnie (możliwy jest także inny sposób podawania)

- Winkrystyna

substancja czynna w Polsce dostępna w preparatach: Vincristin-Richter®, Vincristine Teva® (podmiot odpowiedzialny Gedeon Richter Plc i Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.), w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub gotowego roztworu. Według klasyfikacji ATC należy ona do grupy farmakoterapeutycznej: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; Cytostatyki; Alkaloidy i inne związki pochodzenia naturalnego; Alkaloidy Vinca i ich analogi; Winkrystyna, o kodzie ATC: L 01 CA 02.

działanie leku: zahamowanie podziału komórki w stadium metafazy poprzez blokowanie powstawania mikrotubul tworzących wrzeciono mitotyczne.

wskazania zarejestrowane: ziarnica złośliwa, złośliwe chłoniaki nieziarnicze, ostra białaczka limfoblastyczna, mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy, mięsak kości i tkanek miękkich, mięsak Ewinga, nerwiak niedojrzały, guza Wilms'a, drobnokomórkowego raka płuca, raka sutka, większość guzów litych u dorosłych w chemioterapii skojarzonej.

sposób podawania: preparat podawany wyłącznie dożylnie, zwykle 1 raz w tygodniu, przez 4 do 6 tygodni.

- Fludarabina

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

substancja czynna w Polsce dostępna w preparatach: Fludalym®, Fludara®, Fludara Oral®, Fludarabin-Ebewe®, Fludarabine Teva® (podmiot odpowiedzialny Actavis Group PTC, Bayer Schering Pharma AG, Ebewe Pharma GmbH, Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.). Według klasyfikacji ATC należy ona do grupy farmakoterapeutycznej: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; Cytostatyki; Antymetaboli; Analogi puryn, o kodzie ATC: L01B B05

działanie leku: mechanizm działania nie jest do końca poznany, zakłada się, że lek wpływa na syntezę DNA, RNA i białek przez co przyczynia się do zahamowania podziału komórek

wskazania zarejestrowane: przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa

sposób podawania: stosowana jest postać dożylna (koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwania lub infuzji) oraz doustna (Fludara Oral®, tabletki powlekane); zwykle stosuje się w 6-iu 28 dniowych cyklach

- Mitoksantron

substancja czynna w Polsce dostępna w preparacie Mitoxantrone® (podmiot odpowiedzialny firma JELFA S.A.). Według klasyfikacji ATC należy on do grupy farmakoterapeutycznej: leki cytostatyczne, o kodzie ATC: L01D B07

działanie leku: wykazuje działanie antymitotycznie, zaburza translację DNA, jego transkrypcję do RNA i syntezę białek.

wskazania: przerzutowy rak piersi, chłoniaki nieziarnicze, ostra białaczka nielimfocytowa dorosłych, stwardnieniu rozsianym, hepatoma.

sposób podawania: u chorych na NHL stosowany w monoterapii jak i w terapii skojarzonej, wyłącznie w infuzji dożylniej, w monoterapii stosowany zwykle w pojedynczej dawce co 21 dni

- Chlorambucyl

substancja czynna w Polsce dostępna w preparacie Leukeran® (podmiot odpowiedzialny firma Laboratoires Genopharm). Według klasyfikacji ATC należy on do grupy farmakoterapeutycznej: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; Cytostatyki; leki alkilujące; Analogi iperytu azotowego; Chlorambucil, o kodzie ATC: L01 AA 02

działanie leku: przypuszczalny mechanizm działania polega na tworzeniu wiązań krzyżowych między dwoma łańcuchami spirali DNA, w następstwie powodując zaburzenia replikacji.

wskazania: ziarnica złośliwa, niektóre postaci NHL, przewlekła białaczka limfatyczna, makroglobulinemia Waldenstroma.

sposób podawania: lek podaje się doustnie (tabletki powlekane).

- przeszczep komórek krwiotwórczych

zabieg polegający na transplantacji własnych komórek macierzystych uprzednio pobranych z krwi obwodowej (przeszczep autologiczny) lub komórek krwiotwórczych pobranych od osoby nie będącej bliźniakiem homozygotycznym w stosunku do biorcy (przeszczep allogeniczny, od dawcy rodzinnego lub od dawcy niespokrewnionego)⁸. W zależności od zastosowanego leczenia przed przeszczepieniem wyróżniamy przeszczepienie mieloablacyjne (dotyczy przeszczepienia autologicznego i allogenicznego) i niemieloablacyjne (dotyczy wyłącznie przeszczepiania allogenicznego). Jednym ze wskazań do przeszczepu komórek krwiotwórczych są chłoniaki nieziarnicze. W przypadku chłoniaka grudkowego autotransplantacja komórek krwiotwórczych po leczeniu mieloablacyjnym jest standardową metodą postępowania konsolidującego w 2 lub 3 remisji choroby (całkowitej lub częściowej) u chorych kwalifikujących się do tej metody leczenia (osób młodych, w przypadkach wczesnego nawrotu (< 6 miesięcy remisji) oraz średniego lub wysokiego ryzyka według FLIPI).

- Ibrytumomab tiuksetan

w Polsce dostępny jako Zevalin® (podmiot odpowiedzialny firma Bayer Schering Pharma AG). Produkt dostarczany jest w postaci zestawu do sporządzania ibrytumomabu tiuksetanu znakowanego radioizotopem itru-90. Według klasyfikacji ATC należy on do do grupy farmakoterapeutycznej: różne terapeutyczne produkty radiofarmaceutyczne, o kodzie ATC: V10XX02

działanie leku: przeciwciało monoklonalne IgG1 pochodzenia mysiego przeciwko antygenowi CD20 związane z izotopem itru-90 (emiter cząstek beta)

wskazania: w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji, wcześniej nie leczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym oraz w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem.

sposób podawania: należy stosować po wcześniejszym podaniu rytuksymabu⁹ (schemat obejmuje 2-krotne podanie rytuksymabu w odstępie około tygodnia), w iniekcji dożylniej.

⁸ przeszczep syngeniczny (komórki krwiotwórcze pobierane od bliźniaka homozygotycznego w stosunku do biorcy) jest dużo rzadziej stosowany

⁹ w celu usunięcia krążących komórek B

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

Źródło: AW-7, AW-9, AW-14, AW-15, AW-28, AW-29, AW-31, AW-32, AW-33, AW-34, AW-35
<http://indeks.mp.pl/leki>, <http://pharmindex.pl>, <http://www.medicines.org.uk>, <http://dailymed.nlm.nih.gov>,
<http://www.cancercares.on.ca>

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

„Bendamustyna, Leukeran, cyklofosfamid, schematy COP, CHOP, analogi puryn (także w skojarzeniu z innymi lekami).”

Źródło: AW-7

2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną interwencję

„Analogi puryn (u części chorych)”

Źródło: AW-7

2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

„brak”

Źródło: AW-7

2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

„brak”

Źródło: AW-7

2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

W przedstawionej analizie, biorąc pod uwagę dane epidemiologiczne (częstość występowania), a także dostępne wyniki badań klinicznych, jako indolentne NHL uwzględniono chłoniaki grudkowe, chłoniaki strefy brzeżnej oraz chłoniaki limfoplazmocytowe/makroglobulinemie Waldenstroma. Poniżej przedstawiono polskie wytyczne odnośnie terapii wymienionych powyżej poszczególnych NHL.

Chłoniak grudkowy: Celem leczenia jest zapewnienie choremu optymalnego komfortu życia poprzez zastosowanie metod pozwalających na skuteczne opanowanie dolegliwości/objawów lub zagrażających powikłań choroby przy możliwie minimalnej toksyczności.

W przypadku zaawansowania CS I (bez zmiany masywnej) standardem leczenia jest napromienianie okolicy zajętej.

W przypadkach zaawansowanych (CS I ze zmianą masywną lub CS II-IV) standardem leczenia jest immunochemioterapia (rituksymab + chemioterapia), brak jest bezpośrednich dowodów klinicznych wskazujących, który program chemioterapii wielolekowej jest optymalny w kategoriach całkowitego przeżycia. Chemioterapia wielolekowa w porównaniu z monoterapią lekiem alkilującym daje podobne wyniki odległe.

W leczeniu choroby nawrotowej wybór metody leczenia jest indywidualny, w zależności od aktualnej sytuacji klinicznej: leczenie reindukcyjne, autotransplantacja lub allotransplantacja komórek krwiotwórczych, leczenie podtrzymujące rituksymabem, radioimmunoterapia z zastosowaniem tiuksetanu ibritumomabu znakowanego itrem 90 (wskazanie: FL oporny na leczenie lub nawrotowy po leczeniu rituksymabem).

Chłoniak strefy brzeżnej (MZL): W MZL typu węzłowego zakres opcji leczniczych jest taki sam jak w FL.

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

Leczenie chłoniaków MALT żołądka w stadium CS I lub II₁ opiera się głównie na eradykacji bakterii H. pylori. W przypadku progresji chłoniaka lub negatywnych testów na H. pylori zalecane jest wdrożenie leczenia przeciwnowotworowego – napromienianie lub leczenie systemowe jak w FL (immunochemioterapia). Leczenie operacyjne uzasadnione jest w przypadkach nieskuteczności leczenia zachowawczego lub ze wskazań nagłych.

W przypadku chłoniaków MALT przydatków gałki ocznej postępowaniem z wyboru jest napromienianie miejscowe z zastosowaniem techniki umożliwiającej oszczędzenie wzroku. Opcje postępowania obejmują leczenie operacyjne, leczenie przeciwbakteryjne (tetracyklina), immunochemioterapia, radioimmunoterapia. W przypadku MALT umiejscowionego w śledzionie stosuje się leczenie przeciwwirusowe (w przypadku zakażenia HCV), splenektomię lub obserwację. W przypadku nawrotu/progresji zaleca się leczenie takie jak w FL.

Makroglobulinemia Waldenstroma: „jest chorobą nieuleczalną, średni czas przeżycia wynosi około 5 lat pomimo terapii. Najczęściej stosuje się schematy lecznicze wykorzystywane w chłoniakach o małym stopniu złośliwości zawierające leki alkilujące (LOP, COP, CHOP). W przypadku oporności na leczenie wykorzystuje się także analogi puryn (kladrybina i fludarabina). Korzystne jest również dołączenie do programów leczniczych przeciwciała monoklinalnego anty-CD20 (rituksimab).”

Źródło: AW-14

AW-15

„brak”

Źródło: AW-7

2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Rada Konsultacyjna AOTM nie wydała dotychczas stanowisk w sprawie finansowania preparatów stosowanych w leczeniu chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym leczonych uprzednio rytuksymabem.

3. Opinie ekspertów

Argumenty wskazane przez ekspertów przemawiające za finansowaniem świadczenia ze środków publicznych:

„Bendamustyna jest lekiem alkilującym, który indukuje apoptozę komórkową. Jej szczególne własności (wpływ na występowanie odmiennych mechanizmów naprawy DNA w porównaniu z innymi cytostatykami) wykazane in vitro, mogą tłumaczyć jej skuteczność w przypadkach oporności na chemioterapię. Jest cenionym lekiem w przypadkach oporności na rytuksymab oraz u chorych, którzy nie mogą otrzymywać fludarabiny. Jej znaczna skuteczność w/w sytuacjach klinicznych (w tym w chłoniakach nawrotowych) oraz akceptowalna toksyczność pozwala na uznanie jej za istotny lek w terapii indolentnych chłoniaków, PBL i szpiczaka. Stanowić może lek ostatniej szansy dla wspomnianych chorych, zwłaszcza, gdy występują u nich przeciwwskazania do stosowania innych leków 2-giej i 3-ciej linii terapii”

Źródło: AW-7

Argumenty wskazane przez ekspertów przemawiające za nie finansowaniem świadczenia ze środków publicznych:

„Istnieją inne metody leczenia indolentnych chłoniaków i PBL (np. leukeran, COP, analogi puryn) i szpiczaka (alkeran). Niektóre z nich są tańsze niż terapia z użyciem bendamustyny ”

Źródło: AW-7

Stanowiska ekspertów dotyczące kwestii finansowania świadczenia ze środków publicznych:

„Popieram finansowanie bendamustyny ze środków publicznych u chorych, u których możliwości leczenia są z powodów medycznych znacznie ograniczone, zwłaszcza, że omawiany lek jest skuteczniejszy niż np. COP czy leukeran bądź alkeran”

Źródło: AW-7

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Polska

Nie odnaleziono polskich zaleceń dotyczących stosowania bendamustyny (Levact®/Ribomustin®) w leczeniu indolentnych chłoniaków nieziarniczych po leczeniu rituksymabem.

W wydanych w 2009 roku zaleceniach Polskiej Unii Onkologii wskazano, że wybór metody leczenia w przypadku nawrotu chłoniaka grudkowego jest indywidualny i wśród metod leczenia wymienione zostały:

- rozważenie leczenia reindukcyjnego (analogicznego jak w pierwszej linii),
- immunochemioterapia,
- autotransplantację komórek krwiotwórczych po leczeniu mieloablacyjnym (standardowa metoda postępowania konsolidującego w 2 lub 3 remisji choroby u chorych kwalifikujących się do tej metody leczenia)
- allotransplantację komórek krwiotwórczych od zgodnego dawcy rodzinnego lub osoby niespokrewnionej po pełnej lub zredukowanej mieloablacji,
- leczenie podtrzymujące rituksymabem,
- radioimmunoterapię z zastosowaniem tiuksetanu ibritumomabu znakowanego itrem 90.

Zalecenia dla chłoniaków strefy brzeżnej i makroglobulinemii Waldenstroma przedstawiono w rozdziale 2.3.2.5.

Źródło: AW-14

Inne kraje

Przedstawione zostały natomiast wytyczne dotyczące rekomendowanych sposobów leczenia indolentnych chłoniaków nieziarniczych (FL, MZL, oraz LPL/WM) na świecie, opracowane przez:

- organizacje medyczne:
 - o European Society for Medical Oncology (ESMO),
 - o The British Committee for Standards in Haematology (BCSH),
 - o American Society of Clinical Oncology (ASCO),
 - o The Italian Society of Hematology (SIE), The Italian Society of Experimental Hematology (SIES) the Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO),
 - o National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- organizacje rządowe:
 - o Alberta Health Services (AHS),
 - o National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),
 - o Scottish Medicines Consortium (NHS Scotland),
 - o Cancer Care Ontario (CCO).

Uwaga analityka: przedstawiając wytyczne organizacji medycznych powołano się na publikację „ASCO 2008: Advances in Treatment of Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia” jako na wytyczne ASCO. Przytoczona publikacja jest jednak sprawozdaniem z prac przedstawionych podczas konferencji w 2008 roku, a nie wytycznymi ASCO. Analitycy AOTM nie odnaleźli opublikowanych wytycznych ASCO dotyczących leczenia chłoniaków nieziarniczych.

Źródło: AW-16

Przedstawione w analizie wytyczne dotyczące leczenia indolentnych NHL wskazują na różnorodność stosowanych schematów leczenia i trudność w wyborze jednego zalecanego schematu postępowania. Wskazane powyżej rekomendacje leczenia obejmują zarówno chemioterapię, immunoterapię, radioterapię, radioimmunoterapię czy przeszczep komórek krwiotwórczych.

W rekomendacjach przedstawionych przez Autorów bendamustyna pojawia się jedynie w rekomendacjach ESMO i dotyczy leczenia chłoniaka grudkowego pierwszej linii (stadium III-IV, wg Ann Arbor), gdzie w zależności od profilu ryzyka zalecana jest w monoterapii lub w skojarzeniu z rituksymabem. Może stwarzać to ryzyko, że bendamustyna, w przypadku refundacji poza programem chemioterapii niestandardowej, może być stosowana poza

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

wskazaniem rejestracyjnym, co niewątpliwie powinno skutkować wyższymi wydatkami budżetowymi niż tymi oszacowanymi w analizie przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny.

Źródło: AW-9

Uwaga analityka: Przedstawione przez Autorów analizy wytyczne pochodzą, w przypadku: ESMO dla chłoniaka grudkowego z 02.2010 roku, dla MALT ze 01.2010 roku, dla pierwotnych chłoniaków skóry z 12.2009 roku, w przypadku wytycznych BCSH dla węzłowej postaci NHL z 2002 roku, dla makroglobulinemii Waldenstroma z 2006 roku, w przypadku wytycznych SIE/SIES/GITMO dla MZP płucnego z 2008 roku, a więc w większości przypadków sprzed daty rejestracji produktu bendamustyny (szczegóły dotyczące rejestracji produktu bendamustyny patrz rozdział 2.3.1.1).

Źródło: AW-17, AW-18, AW-19, AW-20, AW-21, AW-22

W wyniku przeprowadzonego przez analityków AOTM wyszukiwania odnaleziono następujące rekomendacje dla bendamustyny w leczeniu NHL:

Tabela 1 rekomendacje dotyczące stosowania bendamustyny w leczeniu NHL

Organizacja	FL	MZL
ESMO	Leczenie I linii: - stadium III –IV B w monoterapii ¹⁰ lub B +R	
NCCN ¹¹	Leczenie I linii: B +R Leczenie II linii: B	w MALT przewodu pokarmowego, węzłowej MZL, śledzionowej MZL w zależności od zaawansowania i wyników dotychczasowego leczenia (antybiotykoterapii, radioterapii, chemioimmunoterapii) możliwa kontynuacja leczenia jak w FL
NICE	Wskazano brak możliwości zalecenia stosowania bendamustyny w leczeniu chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab ¹²	

Źródło: opracowanie własne na podstawie AW-18, AW-23, AW-25

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych



W wyniku wyszukiwania wykonanego przez analityków odnaleziono jedną rekomendację zalecającą finansowanie bendamustyny ze środków publicznych w rozważanym wskazaniu.

Tabela 2 rekomendacje dotyczące finansowania bendamustyny ze środków publicznych

Kraj (organizacja)	Rekomendacja dotycząca finansowania
Francja (HAS)	finansowanie ze środków publicznych
Wielka Brytania	brak możliwości zalecenia stosowania bendamustyny ze względu na niedostarczenie odpowiednich badań
Szkocja	

¹⁰ W zależności od profilu ryzyka

¹¹ Rekomendacje na podstawie wersji 1.2011, Autorzy dostarczonej analizy posługiwali się wcześniejszą wersją wytycznych (dostępna w 08.2010 roku)

¹² Z powodu nie przedstawienia dowodów naukowych przez producenta, który jednocześnie wskazał, że toczą się odpowiednie badania kliniczne

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

Australia (PABAC)	brak informacji dotyczących finansowania ze środków publicznych
Belgia (INAMI)	
Czechy (SUKL)	
Kanada (Ministry of Health-CED)	
Nowa Zelandia (PHARMAC)	
Szwajcaria¹³	
Słowacja (SUKL)	
Estonia (State Agency of Medicines)	

Źródło: <http://www.has-sante.fr>, <http://www.nice.org.uk/> <http://www.sign.ac.uk/>, <http://www.pbs.gov.au/>, www.inami.fgov.be/homefr.htm, <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>, <http://www.mzcr.cz/leky.aspx>, <http://cadth.ca/index.php/en/home>, <http://www.kompendium.ch/PricePackages.aspx?lang=fr>, <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>, http://193.40.10.165/register/register.php?keel=eng&inim_vet=inim

¹³ Bendamustyna (Ribomustin®) zarejestrowana jedynie we wskazaniu CLL.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Bendamustyna w leczeniu chorych na indolentne chłoniaki nieziarnicze, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab finansowana jest w Polsce w chwili obecnej jedynie w programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, podobnie jak ibritumomab tiuxetan. Rituximab dostępny jest dla pacjentów w Polsce zarówno w ramach chemioterapii niestandardowej, programu terapeutycznego leczenia chłoniaków złośliwych oraz w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

Cena bendamustyny według danych podmiotu odpowiedzialnego

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

* doliczono marżę hurtową na poziomie 3 %

Źródło: AW-11

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

W przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny analizach nie omówiono stanu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych w innych krajach. Analitykom AOTM, pomimo odnalezienia pozytywnej rekomendacji HAS dotyczącej finansowania ze środków publicznych bendamustyny we wnioskowanym wskazaniu, nie udało się odnaleźć szczegółowych informacji dotyczącej sposobu jej finansowania we Francji, w tym ceny. Analitykom AOTM nie udało się także ustalić cen preparatu bendamustyny w pozostałych krajach wymienionych w Tabeli 2 co przemawiać może za niefinansowaniem bendamustyny ze środków publicznych w tych krajach.

6. Wskazanie dowodów naukowych

[Redacted text block]

6.1. Analiza kliniczna

W celu określenia skuteczności (efektywności) klinicznej i bezpieczeństwa oceniono raport przedstawiony przez podmiot odpowiedzialny oraz wykonano wyszukiwania własne.

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

[Redacted text block]

Kryteria włączenia/wykluczenia badań do analizy efektywności klinicznej w I etapie

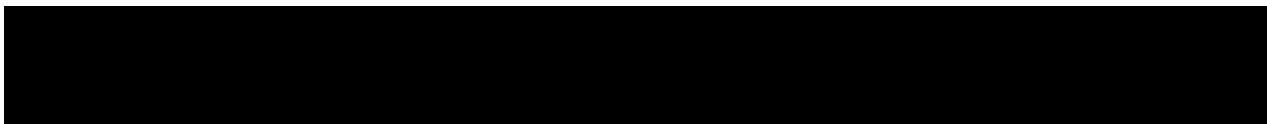
Kryteria włączenia:	
Populacja	[Redacted]
Interwencja	[Redacted]
Komparator	[Redacted]
Punkty końcowe	[Redacted]
Metodyka	[Redacted]

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

Kryteria wykluczenia:	
Populacja	
Interwencja	
Komparator	
Punkty końcowe	
Metodyka	

Kryteria włączenia/wykluczenia badań do analizy efektywności klinicznej w II etapie

Kryteria włączenia:	
Populacja	
Interwencja	
Komparator	
Punkty końcowe	
Metodyka	
Kryteria wykluczenia (nie dotyczą analizy bezpieczeństwa):	
Populacja	
Interwencja	
Komparator	
Punkty końcowe	
Metodyka	



leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

Źródło: AW-9,

AW-10,

wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), wersja 2.1, AOTM, kwiecień 2009

6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

W procesie wyszukiwania nie zostały zidentyfikowane przez analityków oceniających dostarczone analizy badania, które spełniały kryteria włączenia do analizy, ale które nie zostały do niej włączone.

Analiza nie jest zgodna z wytycznymi AOTM w poniższym zakresie:

Źródło: AW-9, AW-10

Ograniczenia analizy:

- większość włączonych badań wykonana była na małej liczbie chorych z indolentnym NHL, wcześniej leczonych rytuksymabem, często wyniki dla tej grupy pacjentów należało ekstrahować
- w badaniu *Jurczak 2007* przy ocenie czasu wolnego do progresji choroby (PFS) uwzględniano wszystkich chorych z badania, pomimo że część z nich nie otrzymywała wcześniej rytuksymabu (brak osobnych danych dla chorych uprzednio leczonych rytuksymabem)
- w większości badań dotyczących komparatorów brak było informacji, w jakim czasie od uprzedniego leczenia rytuksymabem nastąpiła progresja choroby (*Jacene 2007, Jurczak 2007, Storto 2010, Maza 2008*)
- w analizie niemożliwe było wyekstrahowanie z badań danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania danej interwencji wyłącznie dla populacji docelowej – dane były prezentowane łącznie dla całej grupy badanych

Źródło: AW-10

¹⁴ Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną

¹⁵ Badanie opisowe: inne badanie grupy pacjentów

6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.3.1.1. Informacje z raportu

- Friedberg JW, Cohen P, Chen L i in. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed Non-Hodkin's Lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. *Journal of Clinical Oncology* 2008, 26 (2): 204-210.
- Kahl BS, Bartlet NL, Leonard JP i in. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell Non-Hodkin Lymphoma. *Cancer* 2010, 1: 106-114
- Jacene HA, Filice R, Kasecamp W i in. Comparison of 90Y-ibritumomab tiuxetan and 131I- tositumomab in clinical practice. *The Journal of Nuclear Medicine* 2007, 48:1767-76.
- Jacobs SA, Vidnovic N, Joyce J i in. Full-dose 90Y ibritumomab tiuxetan therapy is safe in patients with prior myeloablative chemotherapy. *Clinical Cancer Research* 2005, 11(19 Pt 2): 7146-50
- Jurczak W, Hubalewska-Dydejczyk A, Giza A i in. Radioimmunotherapy in follicular lymphomas, a retrospective analysis of the Polish Lymphoma Research Group's (PLRG) experience. *Nuclear Medicine Review. Central and Eastern Europe* 2007,10 (2): 91-7
- Maza S, Gellrich S, Assaf C i in. Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in primary cutaneous B-cell lymphomas: first results of a prospective, monocentre study. *Leukemia and Lymphoma* 2008, 49 (9): 1702-9.
- Raderer M, Wohrer S, Streubel B i in. Activity of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin/mitoxantrone, vincristine and prednisone in patients with relapsed MALT lymphoma. *Oncology* 2006, 70 (6): 411-7
- Storto G, De Renzo A, Pellegrino T i in. Assessment of metabolic response to radioimmunotherapy with 90Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Radiology* 2010, 254 (1): 245-52
- Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI i in. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2002, 20 (15): 3262-9

Metodyka włączonych do analizy badań

Badanie	Rodzaj badania	Interwencja*	Okres obserwacji	Populacja pacjentów	
				Główne kryteria włączenia	Główne kryteria wykluczenia
Friedberg (2008)	Jednoramienne	B	mediana 26 miesięcy po zakończeniu terapii	indolentny NHL oporność na R wiek >=18 lat	Chemioterapia/immunoterapia w ciągu 3 tygodni przed rozpoczęciem leczenia Niepowodzenie terapii z powodu efektów ubocznych związanych z poprzednim leczeniem Allogeniczny
Kahl (2010)	Jednoramienne	B	mediana 11,8 miesiąca po zakończeniu terapii		

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

					przeszczep kk. macierzystych Chłoniak OUN Przewidywane przeżycie <3 miesiące
Raderer (2006)	Jednoramiennie	R-CHOP	10-45 miesięcy mediana 19 miesiące	Brak zdefiniowanych kryteriów	Brak zdefiniowanych kryteriów
Jacene (2007)	Dwuramiennie, retrospektywne	IT vs. T	do 26 miesięcy		
Jurczak (2007)	Jednoramiennie	IT + R	Średnio 2 lata		
Jacobs (2005)	Jednoramiennie	IT + R	12 tygodni po zakończeniu terapii	Zdiagnozowany nawrotowy lub oporny NHL CD20+	Uprzednie napromienianie całego ciała
Maza (2008)	Jednoramiennie	IT + R	9-29 miesięcy	pierwotnie skórne chłoniaki B komórkowe	Aktywne zakażenia oportunistyczne
Storto (2010)	Jednoramiennie	IT + R	30 miesięcy	Zdiagnozowany nawrotowy lub oporny NHL o powolnym przebiegu	Ciężka trombocytopenia
Witzig (2002a)	Jednoramiennie	IT + R	42 miesiące po zakończeniu terapii	Grudkowa postać NHL brak odpowiedzi na R lub TTP<6 miesiące	Po przeszczepie autologicznym kk. macierzystych

* wszystkie interwencje podawane dożylnie

n/d – nie dotyczy

B – bendamustyna, IT - Ibrytumomab tiuksetanu, R – rytuksymab, T - tositumomab

Włączone do analizy badania sponsorowane były przez firmy Cephalon INC oraz IDEC Pharmaceuticals Corp lub brak było informacji o sponsorze badania.

Źródło: AW-10

Charakterystyka uczestników badań

W badaniach [REDACTED] większość stanowili pacjenci chorujący na postać grudkową (FL) NHL. W badaniach dodatkowo uczestniczyli chorzy z innymi typami indolentnych NHL: makroglobulinemią Waldenstroma (WM), chłoniakiem strefy brzeżnej (MZL, w tym z podtypem MALT), pierwotnie skórnym chłoniakiem z komórek B (PCBCL). We włączonych badaniach znajdowali się także pacjenci z bardziej agresywnymi postaciami NHL: z transformowanym nieziarniczym chłoniakiem grudkowym, chłoniakiem z komórek płaszczu (MCL), chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), chłoniakiem pierwotnie skórnym rozlanym z komórek B (PCDLBCL) oraz z chłoniakiem potransplantacyjnym (PLD). Włączano także chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) oraz chłoniakiem z małych limfocytów (SLL) – schorzeń zaliczanych do indolentnych chłoniaków nieziarniczych, które ze względów klinicznych wyodrębniane są w oddzielną grupę terapeutyczną. We wszystkich badaniach oprócz Witzig 2002a prezentacja danych umożliwiała ekstrakcję wyników dla typów NHL zdefiniowanych we wstępie raportu jako indolentne NHL [REDACTED]

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

Charakterystyka uczestników badań włączonych do analizy

Badanie	Liczba chorych	Liczba chorych odpowiadająca populacji docelowej	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku w latach (zakres)	Liczba chorych leczonych uprzednio R (%)	Typ NHL (n)
bendamustyna						
Friedberg (2008)	76	65	41 (54%)	63 (38-84)	76 (100%)	FL (45) WM (1) MZL (2) SLL(11) transformowane NHL (15)
Kahl (2010)	100	79	65 (65%)	60 (31-84)	100 (100%)	FL (62) WM (1) MZL (16) SLL(21)
Komparatory						
Raderer (2006)	26	1	0 (0%)	61	1	MZL (MALT) (26)
Jacene (2007)	20	14	12 (60%)	67 (40-80)	20 (100%)	FL (14) SLL (2) DLBC(5) MCL (1) MALT (1) MZL (1) PLD (1)
Jurczak (2007)	21	18	7 (33%)	53 (38-67)	19 (90%)	FL (15) MZL (2) SLL(1) transformowany FL (3)
Jacobs (2005)	8	3	b/d	47 (46-70)*	8 (100%)	FL (3) DLBC (4) MCL (1)
Maza (2008)	10	4	4 (100%)	68 (60-79)	4	PCBCL PCDLBCL
Storto (2010)	23	22	13 (59%)	52 (41-76)	b/d	FL
Witzig (2002a)	57	54	28 (49%)	54 (34-73)	57 (100%)	FL (54) SLL (2) Transformowany chłoniak z komórek dużych (1)

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

Wyboldowane typy oraz liczebności indolentnych chłoniaków nieziarniczych w danym badaniu

b/d brak danych

* wyliczenia Autorów dostarczonej analizy

Zestawienie informacji dotyczących stosowanych interwencji we włączonych badaniach

Badanie	Substancja czynna, dawka, (czas podania)	Ilość cykli, schemat podania*	Redukcja dawki substancji czynnej z powodu działań niepożądanych (liczba pacjentów)
Friedberg (2008)	Bendamustyna 120 mg/m ² (30-60 minut)	6 cykli, cykle 3 tygodniowe; 1 i 2 dzień każdego cyklu	do 90mg/m ² (15) do 60 mg/m ² (4)
Kahl (2010)	Bendamustyna 120 mg/m ² (60-120 minut)	6 – 8 cykli, cykle 3 tygodniowe	do 90mg/m ² (20) do 60 mg/m ² (4)
Komparatory			
Raderer (2006)	Rytuksymab 375 mg/m ² Cyklofosfamid 750 mg/m ² Doksorubicyna 50 mg/2 Winkrystyna 1,2-2,0 mg/m ² Prednizon 100 mg	1-ego dnia: Rytuksymab 2-go dnia: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna 1-go do 5-ego dnia: prednizon	n/d
Jacene (2007)	Ibrytumomab tiuksetanu (14,8 MBq/kg**)	1-go dnia: Ibrytumomab tiuksetanu	do 11,1 MBq/kg (6)
Jurczak (2007)	Ibrytumomab tiuksetanu (0,3-0,4 mCi/kg) Rytuksymab (250 mg/m ²)	1-go dnia: Rytuksymab 7-go (lub 8 lub 9) dnia: Rytuksymab + Ibrytumomab tiuksetanu	Dawka 0,3 mCi/kg gdy liczba trombocytów \geq 150.000/ml Dawka 0,4 mCi/kg gdy liczba trombocytów w granicach 100.000-150.000/ml)
Jacobs (2005)***	Ibrytumomab tiuksetanu (0,3-0,4 mCi/kg) Rytuksymab (250 mg/m ²)	1-go dnia: Rytuksymab 8-go dnia: Rytuksymab + Ibrytumomab tiuksetanu	
Maza (2008)	Ibrytumomab tiuksetanu (0,3-0,4 mCi/kg) Rytuksymab (250 mg/m ²)	1-go dnia: Rytuksymab 8-go dnia: Rytuksymab + Ibrytumomab tiuksetanu	

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

Storto (2010)	Ibrytumomab tiuksetanu (0,3-0,4 mCi/kg) Rytuksymab (250 mg/m ²)	1-go dnia: Rytuksymab 8-go dnia: Rytuksymab + Ibrytumomab tiuksetanu	
Witzig (2002a)***	Ibrytumomab tiuksetanu (0,4 mCi/kg) Rytuksymab (250 mg/m ²)	1-go dnia: Rytuksymab 7-go (lub 8 lub 9) dnia: Rytuksymab + Ibrytumomab tiuksetanu	

* wszystkie substancje czynne podawane dożylnie

** 0,4 mCi/kg odpowiada 15 MBq/kg

*** 1-go dnia po infuzji rytuksymabu w celu wykonania badania obrazowego podano ibrytumomab tiuksetanu w dawce 5 mCi n/d – nie dotyczy

We włączonych badaniach oceniano punkty końcowe, których definicje odpowiadają definicjom zawartym w „Raport of International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin’s Lymphomas” (1999 r.), lub w przypadku ich modyfikacji w poszczególnych badaniach zmiany definicji zawarte zostały w tabeli poniżej.

Oznaczenie stosowanych skrótów: PFS – czas wolny do progresji, TTP – czas do progresji choroby, ORR – wskaźnik odpowiedzi ogółem, CR – odpowiedź całkowita, PR – odpowiedź częściowa, MR – mieszana odpowiedź, DOR – czas trwania odpowiedzi, NED – brak objawów choroby, SD – stabilizacja choroby, PD – progresja choroby

Punkt końcowy Badanie	PFS	OS	TTP	ORR	CR	PR	MR	DOR	NED	SD	PD
Bendamustyna											
Friedberg (2008)	X			X	X	X		X		X	X
Kahl (2010)	X			X	X	X		X		X	X
Komparatory											
Raderer (2006)				X	X	X					
Jacene (2007)				X	X	X				X	X
Jurczak (2007)	X	X		X	X	X					
Jacobs (2005)				X ₁	X ₂		X ₃		X ₄		X ₅
Maza (2008)				X	X ₆	X ₇				X ₈	X ₉
Storto (2010)					X	X ₁₀				X ₁₁	X ₁₂
6.2. Witzig (2002a)			X	X ₁₃	X	X		X			

1 Zmniejszenie zmian nowotworowych o >=50%

2 W oparciu o badania obrazowe

3

5 Status choroby progresywnej

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

- 6 Znik wszystkich skórnych zmian nowotworowych
- 7 ↓ o min 25% skórnych zmian nowotworowych, bez ↑ pozostałych lub pojawienia się nowych
- 8 Stabilność w przynajmniej 25% zmian
- 9 Każdy wzrost o min 25% lub nowa zmiana
- 10 ↓ istniejących i brak nowych
- 11 Niemożliwość osiągnięcia CR/PR lub PD
- 12 Każdy wzrost o min 50% lub nowa zmiana
- 13 ORR= CR + nieprzerwana całkowita remisja + PR

Źródło: AW-8, AW-37- AW-45

Wyniki przedstawione w dostarczonej analizie.

Bendamustyna w monoterapii

Autorzy analizy przedstawili wyniki dostępnych 2 badań dotyczących stosowania bendamustyny w monoterapii u chorych z chłoniakiem nieziarniczym B komórkowym opornym na leczenie rituximabem. W powyższych badaniach prezentowano wyniki dla podgrup pacjentów ze względu na typ histopatologiczny NHL, co umożliwiło autorom analizy wyabstrahowanie wyników dla indolentnych chłoniaków nieziarniczych (w badaniu Friedberg 2008 dodatkowo uwzględniona była przewlekła białaczka limfatyczna – postać SLL oraz transformowany chłoniak z komórek B, w badaniu Kahl 2010 przewlekła białaczka limfatyczna – postać SLL).

Źródło: AW-10 – wyliczenia własne Autorów dostarczonej analizy na podstawie wyników włączonych badań klinicznych

Źródło: AW-10 – wyliczenia własne Autorów dostarczonej analizy na podstawie wyników włączonych badań klinicznych

Skuteczność komparatorów**Schemat R-CHOP**

Autorzy dostarczonej analizy zdecydowali o przedstawieniu wyników badania Raderer (2006).

Wyniki leczenia chorego z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym B komórkowym, leczonego uprzednio rytuksymabem, w badaniu Raderer (2006)

Interwencja	Liczba chorych	Typ indolentnego NHL	Czas od poprzedniego leczenia (m)	Rodzaj odpowiedzi	Czas obserwacji m
R-CHOP	1	MALT (postać żołądkowa)	5	CR	18

Uwagi analityka: przedstawione przez Autorów analizy wyniki przedstawiają niską wartość, gdyż:

- w cytowanym badaniu Raderer (2006) populację pacjentów stanowili wyłącznie pacjenci z jedną z postaci chłoniaków strefy brzeżnej (MZL) – chłoniakami tkanki limfatycznej związanej ze śluzówkami (MALT)
- z 26 włączonych do badania pacjentów, tylko jeden spełniał kryteria wcześniejszego (założonego w analizie) nieskutecznego leczenia rytuksymabem.

Ibrytumomab tiuksetan

Kolejne wyniki badań, które zostały zaprezentowane przez Autorów dostarczonej analizy dotyczą badania Jacene (2007). Jest to badanie obserwacyjne retrospektywne, dwuramienne, w którym porównywana jest skuteczność oraz bezpieczeństwo Ibrytumomabu tiuksetanu z Tositumomabem. Do celów niniejszej analizy zaprezentowane zostały wyniki jednego ramienia badania - Ibrytumomabu tiuksetanu (druga substancja nie jest obecnie zarejestrowana, ani stosowana w Polsce).

Wyniki dotyczące 12 tygodniowej skuteczności leczenia Ibrytumomabem tiuksetanu w badaniu Jacene (2007) w leczeniu chorych z indolentnym* NHL uprzednio leczonych rytuksymabem

Interwencja	Liczba chorych z indolentnym NHL	okres obserwacji (m): mediana (zakres)	ORR % (n)
Ibrytumomab tiuksetanu	7	9 (2-41)	71 (5)

*w dostarczonej analizie dane zaprezentowane zostały jako dla chłoniaka grudkowego (FL) – zaprezentowane w publikacji wyniki dotyczą chłoniaków indolentnych

We wskazanej publikacji analitycy AOTM odnaleźli dodatkowo wyniki dotyczące ORR w podziale na pacjentów opornych na leczenie rytuksymabem (8 z 12 pacjentów leczonych ibrytumomabem tiuksetanu):

Interwencja	Liczba chorych opornych na leczenie rytuksymabem*	okres obserwacji (m): mediana (zakres)	ORR % (n)
Ibrytumomab tiuksetanu	8	9 (2-41)	50 (4)

*sposób prezentacji danych w publikacji uniemożliwia ustalenie, czy u pacjentów w tej grupie rozpoznano jedynie indolentną postać NHL czy w grupie tej byli też obecni pacjenci z agresywną postacią NHL

Uwagi analityka: jest to badanie retrospektywne, w którym kryterium włączenia pacjenta do badania było zastosowanie odpowiedniej interwencji (Ibrytumomab tiuksetan lub Tositumomab) u pacjentów z opornym NHL. Celem tego badania, poza porównaniem skuteczności obu substancji czynnych, było poszukiwanie populacyjnych czynników predykcyjnych wcześnie (zdefiniowanej tutaj jako 12 tygodniowa) odpowiedzi na leczenie. W badaniu tym stosowano Ibrytumomab tiuksetan bez uprzedniego podania rytuksymabu, a więc w innym schemacie niż obecnie zalecanym w CHPL (preparat stosuje się po uprzednim dwukrotnym podaniu rytuksymabu). Całkowita odpowiedź na leczenie (ORR) zdefiniowana była w badaniu jako suma CR i PR. W badaniu interwencji z Ibrytumomab tiuksetanem poddanych zostało 20 pacjentów, natomiast w 12 tygodniu po leczeniu ocenianych było 12 pacjentów (wyniki z badania retrospektywnego). U wszystkich 12 pacjentów stosowany był uprzednio rytuksymab, z czego 8 zostało określonych jako opornych na rytuksymab (we wskazanej publikacji brak jest definicji tego pojęcia, nie podano także odstępu czasu pomiędzy poprzednią terapią zawierającą rytuksymab a badaną interwencją). W grupie tych 12 pacjentów w chwili interwencji 7 pacjentów miało rozpoznanego indolentnego NHL.

Ibrytumomab tiuksetanu + rytuksymab

Autorzy dostarczonej analizy zaprezentowali wyniki 5 badań. Wyniki te zostały przedstawione dla chorych z indolentnym NHL uprzednio leczonych rytuksymabem oraz oddzielnie dla chorych z chłoniakiem grudkowym.

Zestawienie wyników dotyczących skuteczności ibrytumomabu tiuksetanu + rituksymab w leczeniu chorych z indolentnym NHL, uprzednio leczonych rytuksymabem

Badanie	Jurczak (2007)	Maza (2008)	Storto (2010)	Jacobs (2005)	Wittig (2002a)
Interwencja	Ibr + R	Ibr + R	Ibr + R	Ibr + R	Ibr + R
Liczba chorych	18	4	22	3	54
Okres obserwacji po terapii [m: mediana, (zakres)]	45	19	12,8 (7-20)	3	48
ORR (%) (n)	100,0 (18)	100,0 (4)	68,2 (15)	100,0 (3)	74,0 (40)
CR/CRu (%) (n)	50,0 (9)	100,0 (4)	63,6 (14)	66,7 (2)	15,0 (8)
PR (%) (n)	50,0 (9)	b/d	4,6 (1)	33,3 (1)	59,0 (32)
SD (%) (n)	b/d	b/d	13,6 (3)	b/d	b/d
PD (%) (n)	b/d	b/d	18,2 (4)	b/d	b/d
DOR (m) mediana (zakres)	b/d	b/d	b/d	b/d	6,4 (0,5;24,9)
TTRes [tyg.]	b/d	2 chorych po 4 tygodnie, 2 chorych po 6 i 8 tyg.	b/d	b/d	b/d

Zestawienie wyników dotyczących skuteczności leczenia ibrytumomabem tiuksetanu + rituksymab w leczeniu chorych z chłoniakiem grudkowym, uprzednio leczonych rytuksymabem*

Badanie	Jurczak (2007)	Maza (2008)
Interwencja	Ibr + R	Ibr + R
Liczba chorych	16	0
Okres obserwacji po terapii (m) mediana, (zakres)	45	19
PFS (m) mediana		b/d

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

(zakres)	średnia 15,8	
ORR (%) (n)	100,0 (16)	b/d
CR/CRu (%) (n)	56,3 (9)	b/d
PR (%) (n)	43,8 (7)	b/d
SD (%) (n)	b/d	b/d
PD (%) (n)	b/d	b/d
DOR (m) mediana (zakres)	b/d	b/d

* dla badania Storto (2010), Jacobs (2005) oraz Witzig (2002a) wyniki jak w poprzedniej tabeli (100 % indolentnych chłoniaków stanowiły chłoniaki grudkowe)

6.2.1.1. Bezpieczeństwo

6.2.1.1.1. Informacje z raportu

Do oceny bezpieczeństwa posłużono się badaniami wykorzystanymi w analizie efektywności klinicznej. O ile wyniki odnoszące się do efektów klinicznych w większości z tych badań prezentowane były w podziale na rozpoznanie histopatologiczne, co umożliwiło ekstrakcję danych dla indolentnych NHL uprzednio leczonych rytuksymabem, wyniki dotyczące bezpieczeństwa prezentowane były w sposób łączny dla całej włączonej do badania populacji.

Bendamustyna w monoterapii

Ocena bezpieczeństwa bendamustyny w monoterapii u chorych należących do populacji docelowej raportu oparta została na danych dla całej próby chorych w badaniach Friedberg 2008 oraz Kahl 2010, ponieważ autorzy nie przedstawili danych w podziale na typy chłoniaków. Tak więc w przypadku badania Friedberg 2008 wyniki dotyczące bezpieczeństwa dotyczą łącznie pacjentów z indolentnymi NHL, SLL oraz transformowanymi NHL, w przypadku badania Kahl 2010 populacja włączonych pacjentów dotyczy chłoniaków indolentnych oraz SLL. Bezpieczeństwo stosowania bendamustyny oceniono dodatkowo na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego. W przypadku Charakterystyki Produktu Leczniczego Levact® (bendamustyna) podane dane dotyczące bezpieczeństwa odnoszą się także do innych zarejestrowanych wskazań bendamustyny (przewlekła białaczka limfocytowa, szpiczak mnogi) i podawane są łącznie.

Ze względu na fakt, iż badania dotyczące stosowania bendamustyny były jednoramienne, populacje niejednolite, a rodzaje ocenianych działań niepożądanych w poszczególnych badaniach często rozbieżne nie dokonano porównania bezpieczeństwa ocenianych interwencji pomiędzy poszczególnymi badaniami, a jedynie je zestawiono.

Działanie niepożądane	Anemia % (n)	Neutropenia % (n)	Trombocytopenia % (n)
------------------------------	-------------------------	------------------------------	----------------------------------

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

Badanie	Stopień	3	4	Razem (1-4)	3	4	Razem (1-4)	3	4	Razem (1-4)
Friedberg 2008 N=76		12 (9)	0 (0)	94 (71)	30 (23)	24 (18)	85 (65)	16 (12)	9 (7)	85 (64)
Kahl 2010 N=100		7 (7)	3 (3)	94 (94)	38 (38)	23 (23)	83 (83)	19 (19)	6 (6)	88 (88)
		Zapalenie płuc % (n)			Kandydoza % (n)			Kaszel % (n)		
	Stopień	3	4	Razem (1-4)	3	4	Razem (1-4)	3	4	Razem (1-4)
Friedberg 2008 N=76		5 (4)	0 (0)	5 (4)	3 (2)	0 (0)	8 (6)	0 (0)	0 (0)	29 (22)
Kahl 2010 N=100		-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Biegunka % (n)			Zmęczenie % (n)			Infekcje % (n)		
	Stopień	3	4	Razem (1-4)	3	4	Razem (1-4)	3	4	Razem (1-4)
Friedberg 2008 N=76		1 (1)	0 (0)	30 (23)	7 (5)	0 (0)	49 (37)	-	-	-
Kahl 2010 N=100		5 (5)	0 (0)	42 (42)	12 (12)	2 (2)	64 (64)	15 (15)	6 (6)	69 (69)
		Nudności % (n)			Wymioty % (n)			Gorączka (bez udok. neutropenii) % (n)		
	Stopień	3	4	Razem (1-4)	3	4	Razem (1-4)	3	4	Razem (1-4)
Friedberg 2008 N=76		4 (3)	0 (0)	72 (55)	4 (3)	0 (0)	41 (31)	3 (2)	0 (0)	25 (19)
Kahl 2010 N=100		4 (4)	0 (0)	77 (77)	2 (2)	0 (0)	40 (40)	1 (1)	0 (0)	36 (36)
		Gorączka neutropeniczna % (n)			Ból głowy % (n)			Ból pleców % (n)		
	Stopień	3	4	Razem (1-4)	3	4	Razem (1-4)	3	4	Razem (1-4)
Friedberg 2008 N=76		7 (5)*	-	7 (5)*	0 (0)	0 (0)	20 (15)	3 (2)	0 (0)	16 (12)
Kahl 2010 N=100		5 (5)	1 (1)	6 (6)	0 (0)	0 (0)	21 (21)	-	-	-
		Zapalenie jamy ustnej % (n)			Zmniejszony apetyt (spadek masy) % (n)			Zaparcia % (n)		
	Stopień	3	4	Razem (1-4)	3	4	Razem (1-4)	3	4	Razem (1-4)
Friedberg 2008 N=76		-	-	-	0 (0)	0 (0)	34 (26)	1 (1)	0 (0)	26 (20)
Kahl 2010 N=100		0 (0)	0 (0)	21 (21)	3 (3)	0 (0)	24 (24)	0 (0)	0 (0)	31 (31)
		Odwodnienie % (n)			Hipokaliemia % (n)			Reakcja na infuzję % (n)		
	Stopień	3	4	Razem (1-4)	3	4	Razem (1-4)	3	4	Razem (1-4)
Friedberg 2008 N=76		3 (2)	0 (0)	12 (9)	4 (3)	0 (0)	5 (4)	-	-	-
Kahl 2010 N=100		-	-	-	-	-	-	1 (1)	1 (1)	14 (14)

„-”, nie raportowano

Informacje dodatkowo odnalezione przez Analityków we włączonych publikacjach**Powody wcześniejszego zakończenia terapii**

Badanie	Liczba pacjentów wcześniej zakończonych terapii n (%)	Powód wcześniejszego zakończenia terapii		
		Działania niepożądane n (%)	Progresja choroby n (%)	Decyzja pacjenta lub badacza n (%)
Friedberg (2008)* N=76	43 (57)	23 (30)	14 (18)	6 (8)
Kahl (2010)* N=100	40 (40)	27 (27)	10 (10)	3 (3)**

* przed zakończeniem 6 cyklu terapii

** suma decyzji pacjenta (1), zmiany leczenia na przeszczep szpiku (1) oraz zbyt dużego opóźnienia leczenia (1)

W badaniu Kahl (2010) dodatkowo opisano 7 przypadków poważnych działań niepożądanych (SAEs), które zakończyły się zgonem pacjenta (uznano, że jedynie zatrzymanie krążenia nie miało związku ze stosowaniem bendamustyny):

- zapalenie płuc w przebiegu CMV,
- zapalenie płuc z rozlanym krwawieniem pęcherzykowym oraz trombocytopenią
- zapalenie płuc z niewydolnością oddechową
- zapalenie płuc powikłane sepią
- niewydolność oddechowa
- zaostrzenie przewlekłej choroby obturacyjnej płuc z neutropenią
- zatrzymanie krążenia

Badaczom nie udało się wyjaśnić różnic w ilościach zgonów w porównaniu do badania Friedberg (2008), w którym stosowano bendamustynę w identycznej dawce i schemacie podawania, w bardzo zbliżonej populacji pacjentów i gdzie nie raportowano zgonów związanych ze stosowaną interwencją.

Źródło: obliczenia własne na podstawie AW-37, AW-38

R-CHOP

Autorzy dostarczonej analizy przedstawili najczęstsze działania niepożądane wraz z częstością ich występowania dla populacji 26 pacjentów z badania Raderer (2006). Zbiorczy sposób przedstawiania danych dotyczących bezpieczeństwa w załączonej publikacji naukowej uniemożliwia „przypisanie” poszczególnych działań niepożądanych do konkretnych pacjentów, a więc przedstawione poniżej działania niepożądane dotyczą także innych wskazań niż analizowane w zleceniu Ministra Zdrowia.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania schematu R-CHOP z badania Raderer (2006)

Działanie niepożądane	Leukopenia % (n)			Trombocytopenia % (n)			Granulocytopenia % (n)		
	3	4	Razem (1-4)	3	4	Razem (1-4)	3	4	Razem (1-4)
Stopień	31 (8)	0 (0)	31 (8)	8 (2)	0 (0)	8 (2)	31 (8)	0 (0)	31 (8)
	Zapalenie płuc % (n)			Infekcje % (n)			Nudności % (n)		
Stopień	3	4	Razem (1-4)	3	4	Razem (1-4)	3	4	Razem (1-4)
	0 (0)	0 (0)	4 (1)	0 (0)	0 (0)	12 (3)	0 (0)	0 (0)	19 (5)
	Wymioty % (n)			Gorączka (bez udokum. neutropenii) % (n)					
Stopień	3	4	Razem (1-4)	3	4	Razem (1-4)			
	0 (0)	0 (0)	19 (5)	0 (0)	0 (0)	8 (2)			

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

Źródło: obliczenia własne na podstawie AW-10

Ibrytumomab tiuksetan

Ilościowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ibrytumomabu tiuksetanu odnoszące się do toksyczności hematologicznej, Jacene (2007)

Badanie	Stopień	Działania niepożądane									
		Neutropenia % (n)					Trombocytopenia % (n)				
		1	2	3	4	łącznie	1	2	3	4	łącznie
Jacene (2007) N=14		0	0	57 (8)	0	57 (8)	0	0	57 (8)	0	57 (8)

Ibrytumomab tiuksetan + rytuksymab

Przedstawiono wyniki bezpieczeństwa stosowania ibrytumomabu tiuksetanu w skojarzeniu z rytuksymabem zawarte w 5 badaniach: Jacobs 2005, Jurczak 2007, Maza 2008, Storto 2010 oraz Wittig 2002a.

Bezpieczeństwo stosowania ibrytumomabu tiuksetanu z rytuksymabem – działania niepożądane

Badanie*	Działanie niepożądane	Leukopenia % (n)			Neutropenia % (n)			Trombocytopenia % (n)		
		3	4	Razem (1-4)	3	4	Razem (1-4)	3	4	Razem (1-4)
Jurczak (2007) N=21	Stopień	62 (13)*	0 (0)	62 (13)**	-	-	-	62 (13)**	0 (0)	62 (13)**
Maza (2008) N=10		-	-	-	20 (2)***	20 (2)***	20 (2)	30 (3)	30 (3)	80 (8)
Storto (2010) N=23		-	-	-	0 (0)	7 (2)	7 (2)	-	-	-
Jacobs (2005) N=8		-	-	-	0 (0)	13 (1)	13 (1)	0 (0)	38 (3)	38 (3)
Wittig (2002a) N=57		-	-	-	-	35 (20)	-	-	9 (5)	-
		Zapalenie płuc % (n)			Zmęczenie % (n)			Nudności % (n)		
	Stopień	3	4	Razem (1-4)	3	4	Razem (1-4)	3	4	Razem (1-4)
Maza (2008) N=10		-	-	-	0 (0)	0 (0)	40 (4)	-	-	-
Wittig (2002a) N=57		0 (0)	2 (1)	2 (1)	3 (2)	0 (0)	54 (31)	0 (0)	0 (0)	35 (20)
		Gorączka (bez udokum. neutropenii) % (n)			Gorączka neutropeniczna % (n)			Ból głowy % (n)		
	Stopień	3	4	Razem	3	4	Razem	3	4	Razem

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

				(1-4)			(1-4)			(1-4)
Jacobs (2005) N=8		-	-	-	0 (0)	0 (0)	13 (1)	-	-	-
Wittig (2002a) N=57		2 (1)	0 (0)	21 (12)	-	-	-	0 (0)	0 (0)	12 (7)
		Ból mięśni % (n)			Ból brzucha % (n)			Ból szyi % (n)		
	Stopień	3	4	Razem (1-4)	3	4	Razem (1-4)	3	4	Razem (1-4)
Maza (2008) N=10		0 (0)	0 (0)	10 (1)	-	-	-	-	-	-
Wittig (2002a) N=57		-	-	-	0 (0)	0 (0)	12 (7)	2 (1)	0 (0)	3 (2)
		Ból nowotworowy % (n)			Zmniejszony apetyt (anoreksja, spadek masy ciała) % (n)			Dreszcze % (n)		
	Stopień	3	4	Razem (1-4)	3	4	Razem (1-4)	3	4	Razem (1-4)
Maza (2008) N=10		-	-	-	0 (0)	0 (0)	20 (2)	-	-	-
Wittig (2002a) N=57		2 (1)	0 (0)	2 (1)	-	-	-	0 (0)	0 (0)	25 (14)
		Podrażnienie gardła % (n)			Sepsa % (n)			Zakrzepowe zapalenie żył % (n)		
	Stopień	3	4	Razem (1-4)	3	4	Razem (1-4)	3	4	Razem (1-4)
Wittig (2002a) N=57		0 (0)	0 (0)	12 (7)	0 (0)	2 (1)	2 (1)	2 (1)	0 (0)	2 (1)
		Pancytopenia % (n)			Duszność % (n)			Krwotok pochwowy % (n)		
	Stopień	3	4	Razem (1-4)	3	4	Razem (1-4)	3	4	Razem (1-4)
Wittig (2002a) N=57		0 (0)	2 (1)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	2 (1)	0 (0)	2 (1)
		Anemia % (n)								
	Stopień	3	4	Razem (1-4)						
Wittig (2002a) N=57		-	4 (2)	-						

* jeżeli nie raportowano w danym badaniu działania niepożądanego, pomijano je w powyższej tabeli

** leukopenia i trombocytopenia raportowane były łącznie (pkt. Końcowy leukopenia lub trombocytopenia)

*** stopień 3 i 4 raportowany łącznie

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

Źródło: AW-37 - AW-45

Zestawiono dane w podziale na układy/narządy, których dotyczy działanie niepożądane.

Zaburzenia w układzie/narządzie	Bendamustyna		Ibrytomomab tiuksetan	
	Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia nie opisane w innej kategorii	Bardzo często	Zakażenie*	Bardzo często
	Posocznica	Rzadko	Posocznica*, zapalenie płuc*, infekcja dróg moczowych, kandydoza jamy ustnej	Często
	Pierwotne atypowe zapalenie płuc	Bardzo rzadko		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Zespół rozpadu guza	Często	Ból nowotworowy, zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa*	Często
			Oponiak	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia nie opisana w innej kategorii, trombocytopenia	Bardzo często	Trombocytopenia, leukocytopenia, neutropenia, niedokrwistość*	Bardzo często
	Krwotok, niedokrwistość, neutropenia	Często	Gorączka neutropeniczna, pancytopenia*, limfocytopenia	Często
	Hemoliza	Bardzo rzadko		
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości nie opisane w innej kategorii	Często	Reakcja nadwrażliwości	Często
	Reakcja anafilaktyczna oraz rzekomoanafilaktyczna	Rzadko		
	Wstrząs anafilaktyczny	Bardzo rzadko		
Zaburzenia układu nerwowego	Bezsenna	Często	Zawroty i bóle głowy	Często
	Senność, bezgłos	Rzadko		
	Zaburzenia smaku, parestezje, obwodowa neutropenia czuciowa, zespół antycholinergiczny, zaburzenia neurologiczne, ataksja, zapalenie mózgu	Bardzo rzadko		
Zaburzenia serca	Palpitacje, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu	Często	Tachykardia	Niezbędnie często
	Wysięk do osierdzia	Niezbędnie często		
	Tachykardia, zawał serca, niewydolność serca	Bardzo rzadko		
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie oraz nadciśnienie tętnicze	Często	Wybroczyny**	Bardzo często
	Ostra niewydolność krążenia	Rzadko	Krwotok przy trombocytopenii* nadciśnienie tętnicze krwi**, niedociśnienie tętnicze krwi**	Często
	Zapalenie żył	Bardzo rzadko	Krwotok śródczaszkowy przy trombocytopenii*	Rzadko
Zaburzenia układu	Zaburzenia czynności płuc	Często	Kaszel, nieżyt nosa	Często

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Włóknienie płuc	Bardzo rzadko		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty	Bardzo często	Nudności	Bardzo często
	Biegunka, zaparcia, zapalenie jamy ustnej	Często	Wymioty, ból brzucha, biegunka, niestrawność, podrażnienie gardła, zaparcie	Często
	Krwotoczne zapalenie przełyku, krwawienie z przewodu pokarmowego	Bardzo rzadko		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, zaburzenia skórne nie opisane w innej kategorii	Często	Wysypka, świąd	Często
	Rumień, zapalenie skóry, świąd, wysypka plamisto-grudkowa, nadmierna potliwość	Rzadko	Reakcja śluzówkowo-skórna (w tym zespół Stevensa-Johnsona)*	Częstość nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zanik miesiączki	Często	Brak miesiączki**	Często
	Bezpłodność	Bardzo rzadko		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie błon śluzowych, osłabienie, gorączka	Bardzo często	Astenia, gorączka, dreszcze, zmęczenie**	Bardzo często
	Ból, dreszcze, odwodnienie, brak łaknienia	Często	Ból, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, obrzęk obwodowy, zwiększona potliwość	Często
	Niewydolność wielonarządowa	Bardzo rzadko	Wynacznienie z reakcjami w miejscu infuzji, uszkodzenie tkanek otaczających chłoniaka i powikłania spowodowane obrzękiem chłoniaka	Częstość nieznana
Badania diagnostyczne	Niski poziom hemoglobiny, wzrost stężenia kreatyniny, wzrost stężenia mocznika	Bardzo często	b/d	b/d
	Zwiększenie stosunku aktywności AspAT/A1AT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny	Często	b/d	b/d
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	b/d	b/d	Brak łaknienia	Często
Zaburzenia psychiczne	b/d	b/d	Lęk, bezsenność	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	b/d	b/d	Ból stawów, ból mięśni, ból pleców, ból karku	Często

Źródło: AW-12

6.3. Analiza ekonomiczna

W celu określenia efektywności kosztowej oceniono raport przedstawiony przez podmiot odpowiedzialny:



6.3.1. Metodologia analizy ekonomicznej



Podstawą do przeprowadzenia analizy uzasadniającej stosowanie i finansowanie bendamustyny w leczeniu indolentnych chłoniaków nieziarniczych była sporządzona wcześniej analiza kliniczna.



leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych



Koszty stosowania poszczególnych schematów leczenia określono na podstawie danych zawartych w :

- badaniach klinicznych,
- Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego,
- Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu cen urzędowych i detalicznych produktów leczniczych i wyrobów medycznych,
- Zarządzeniu Nr 16/2010/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia,
- Zarządzeniu Nr 32/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia,
- Zarządzeniu Nr 52/2010/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia,
- Informatorze o umowach zakontraktowanych przez Oddziały Wojewódzkie Narodowego Funduszu Zdrowia w 2010 roku



6.3.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Nie odnaleziono żadnych dodatkowych dowodów naukowych, które powinny być włączone do analizy ekonomicznej, a które nie zostały do niej włączone.

Analiza jest niezgodna z wytycznymi AOTM w zakresie:



Źródło: AW-11

Ograniczenia analizy:

- brak możliwości porównania bendamustyny pod względem kosztów i wyników zdrowotnych z innymi schematami leczenia ze względu na brak odpowiednich badań klinicznych
- w badaniach służących do określenia kosztów leczenia oraz wyników zdrowotnych będących skutkiem tego leczenia, nie przedstawiono danych o odsetku prawidłowo przyjmowanych przez chorych dawek (*compliance*) - wyjątek stanowi badanie *Kahl 2010*, w którym podano średnią względną intensywność dawki przyjmowanej przez chorych
- na podstawie odnalezionych badań klinicznych (brak grupy kontrolnej) nie można ocenić, czy występujące u chorych działania niepożądane wynikają z zastosowanego leczenia, czy też z postępu choroby nowotworowej, ponadto proporcje rozkładu działań niepożądanych w rzeczywistości mogą różnić się od rozkładu przyjętego do wyliczenia kosztów leczenia działań niepożądanych w analizie



leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

[REDACTED]

- sposób określenia horyzontu analizy nie jest jasny

W analizie ekonomicznej odnaleziono błędy w obliczeniach:

- w wyliczeniu kosztu bendamustyny w cyklu podano [REDACTED], z wyliczeń analityków AOTM wynika, że kwota ta wynosi [REDACTED]
- w wyliczeniu kosztu rytuksymabu w cyklu podano [REDACTED], z wyliczeń analityków AOTM wynika, że kwota ta wynosi [REDACTED]

Błędy te częściowo się znoszą, gdyż występują przy wyliczaniu kosztu leczenia bendamustyną, a drugi przy [REDACTED] i nie powinny mieć wpływu na wyciągane wnioski.

Źródło: AW-11

6.3.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

[REDACTED]

6.3.3.1. Informacje z raportu

[REDACTED]

Koszty leku

Koszt jednostkowy bendamustyny wyznaczono w oparciu o dane otrzymane od Zamawiającego:

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* doliczono marżę hurtową na poziomie 3 %

Koszt jednostkowy ibrytumu tiuksetanu wyznaczono w oparciu o dane z hurtowni farmaceutycznej CEFARM:

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rozliczanie kosztów ibrytumu tiuksetanu w lecznictwie szpitalnym odbywa się w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych, [REDACTED]

[REDACTED]

Wycena punktowa rytuksymabu jest równa 1,1010 pkt za mg (wg wskazanego katalogu). Wartość jednego punktu wyznaczono w oparciu o *Informator o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia zawartych na 2010 rok* na 10 pln.

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

Koszt jednostkowy rytuksymabu

Substancja	Jednostka	Wycena jednostki	Wartość punktu	Koszt jednostkowy
rytuksymab	1 mg	1,1010 pkt	10 zł	11,01 zł

Koszty leczenia działań niepożądanych

[Redacted table content]

Koszty terapii bendamustyną w monoterapii

Na podstawie przyjętych założeń obliczono koszt bendamustyny (substancji czynnej) w monoterapii:

[Redacted table content]

* wg wycień analityka AOTM odpowiednio 5 519,92 i 33 119,54 zł

Na podstawie Zarządzenia nr 52/2010/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Informatora o umowach NFZ dokonano wyceny punktowej i kosztowej podania leku na 459 złotych (9 pkt x 51 zł).

Łączny koszt podania bendamustyny w monoterapii

Lek	Ilość podań w cyklu	Koszt jednostkowy	Koszt podania w cyklu	Liczba cykli	Łączny koszt podania
Bendamustyna	2	459 zł	918 zł	6	5 508 zł

[Redacted table content]

Łączny koszt leczenia bendamustyną w analizowanym wskazaniu

[Redacted table content]

[Redacted table content]

Substancja	Jednostka	Koszt jednostkowy

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

Koszt zakupu rytuksymab stosowanego dwukrotnie podczas cyklu w dawce 250mg/m², przy spełnieniu założeń do analizy wynosi:

Lek	Koszt jednostkowy	Dawkowanie	Średnia powierzchnia ciała	Liczba cykli	Łączny koszt
Rytuksymab	11,01 zł/mg	250 mg/m ²	1,8 m ²	2	9 854 zł*

* z wyliczeń Analityków AOTM łączny koszt wynosi 9 909 zł





Zestawienie kosztów i konsekwencji leczenia chorych na indolentne NHL, uprzednio leczonych rytuksymabem

Bendamustyna

Poniżej przedstawiono zestawienie kosztów i konsekwencji leczenia bendamustyną chorych na indolentne NHL uprzednio leczonych rytuksymabem.

Badanie	Friedberg 2008	Kahl 2010
ORR [%] (n)	83,0 (40)	76,0 (60)
CR/CRu [%] (n)	40,0 (19)	16,0* (13) / 4,0 (3)
PR [%] (n)	44,0 (21)	56,0 (44)
SD [%] (n)	4,0 (2)	16,0** (12)
PD [%] (n)	11,0 (5)	8,0 (6)
DOR Mediana [m] (95% CI)	9 (5,8; 16,7)	b/d
PFS	8,3 (6,6; 10,9)	b/d

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

mediana [m] (95% CI)		
---------------------------------	--	--

* w analizie podano wartość 17,0

** w analizie podano wartość 15,0

b/d – brak danych

Poniżej przedstawiono zestawienie kosztów i konsekwencji leczenia

Badanie	Jurczak (2007)	Maza (2008)	Storto (2010)	Jacobs (2005)	Wittig (2002a)
ORR (%) (n)	100,0 (18)	100,0 (4)	68,2 (15)	100,0 (3)	74,0 (40)
CR/CRu (%) (n)	50,0 (9)	100,0 (4)	63,6 (14)	66,7 (2)	15,0 (8)
PR (%) (n)	50,0 (9)	b/d	4,6 (1)	33,3 (1)	59,0 (32)
SD (%) (n)	b/d	b/d	13,6 (3)	b/d	b/d
PD (%) (n)	b/d	b/d	18,2 (4)	b/d	b/d
DOR (m) mediana (zakres)	b/d	b/d	b/d	b/d	6,4 (0,5;24,9)
TTRes [tyg.]	b/d	2 chorych po 4 tygodnie, 2 chorych po 6 i 8 tyg.	b/d	b/d	b/d

6.4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

W celu określenia wpływu na budżet decyzji o finansowaniu bendamustyny oceniono raport przedstawiony przez podmiot odpowiedzialny:

6.4.1. Metodologia oceny

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- podania tych leków

[Redacted text block]

Koszty technologii medycznych analizowanych w scenariuszach „istniejącym” oraz „nowym” określono na podstawie obliczeń wykonanych i przedstawionych w analizie ekonomicznej.

[Large redacted text block]

Źródło:AW-12

6.4.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Nie odnaleziono żadnych dodatkowych dowodów naukowych, które powinny być włączone do analizy wpływu na budżet, a które nie zostały do niej włączone.

Analiza jest zgodna z wytycznymi AOTM.

Źródło: AW-2, AW-12

Ograniczenia analizy są analogiczne jak w analizie ekonomicznej.

[Redacted text block]

6.4.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

6.4.3.1. Informacje z raportu

Populacja

Wielkość populacji została określona w oparciu o [redacted] oraz dane Narodowego Funduszu Zdrowia odnośnie do liczby chorych na chłoniaki nieziarnicze leczonych w Polsce rytuksymabem.

[redacted] Dodatkowo oszacowano potencjalną liczbę pacjentów posługując się danymi NFZ dotyczącymi liczby chorych leczonych rytuksymabem¹⁶.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszty technologii medycznych analizowanych w scenariuszach określono na podstawie obliczeń wykonanych i przedstawionych w analizie ekonomicznej.

Koszty leczenia bendamustyną w monoterapii

Kategoria kosztu	Koszt (pln)
Koszt leku	[redacted]
Koszt podania leku	[redacted]
Koszt leczenia działań niepożądanych	[redacted]
Koszt całkowity	[redacted]

* uśredniony koszt leczenia działań niepożądanych z 2 włączonych do analizy badań

Kategoria kosztu	Koszt (pln)
Koszt leku	[redacted]
Koszt podania leku	[redacted]
Koszt leczenia działań niepożądanych	[redacted]
Koszt całkowity	[redacted]

¹⁶ [redacted]

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

* uśredniony koszt leczenia działań niepożądanych z 5 włączonych do analizy badań

Na podstawie powyższych danych dotyczących wielkości populacji oraz wydatków związanych ze stosowaniem odpowiednich interwencji obliczono wydatki budżetowe.

Wydatki budżetowe w scenariuszu istniejącym w mln złotych

Wariant	2011	2012	2013
Prawdopodobny			
Minimalny			
Maksymalny			

Wydatki budżetowe w scenariuszu nowym w mln złotych

Wariant	2011	2012	2013
Prawdopodobny			
Minimalny			
Maksymalny			

Zmiany wydatków budżetowych w przypadku zrealizowania się scenariusza nowego w mln złotych

Wariant	2011	2012	2013
Prawdopodobny			
Minimalny			
Maksymalny			

Z przedstawionych wyliczeń wynika, że w przypadku zaistnienia scenariusza „nowego”, zakładającego zaprzestanie finansowania bendamustyny, koszty leczenia chorych na chłoniaki nieziarnicze, w porównaniu z wydatkami ponoszonymi obecnie, ulegną

Wzrost kosztów leczenia związanych z realizacją scenariusza „nowego” wynika ze stosowania u chorych leczonych dotychczas bendamustyną

Źródło: AW-12

6.4.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

[Redacted text block]

Źródło: AW-12

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez podmiot odpowiedzialny

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Źródło: AW-12

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

„Bendamustyna jest lekiem alkilującym, który indukuje apoptozę komórkową. Jej szczególne własności (wpływ na występowanie odmiennych mechanizmów naprawy DNA w porównaniu z innymi cytostatykami) wykazane in vitro, mogą tłumaczyć jej skuteczność w przypadkach oporności na chemioterapię. Jest cenionym lekiem w przypadkach oporności na rytuksymab oraz u chorych, którzy nie mogą otrzymywać fludarabiny. Jej znaczna skuteczność w/w sytuacjach klinicznych (w tym w chłoniakach nawrotowych) oraz akceptowalna toksyczność pozwala na uznanie jej za istotny lek w terapii indolentnych chłoniaków, PBL i szpiczaka. Stanowić może lek ostatniej szansy dla wspomnianych chorych, zwłaszcza, gdy występują u nich przeciwwskazania do stosowania innych leków 2-giej i 3-ciej linii terapii”

„Popieram finansowanie bendamustyny ze środków publicznych u chorych, u których możliwości leczenia są z powodów medycznych znacznie ograniczone, zwłaszcza, że omawiany lek jest skuteczniejszy niż np. COP czy leukeran bądź alkeran”

Źródło: AW-7

7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Skuteczność kliniczna

Levact® (bendamustyna) jest preparatem zarejestrowanym w leczeniu chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, dopiero od kilku lat. W chwili obecnej istnieją ograniczone dowody naukowe dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa bendamustyny. Dostępne badania z bendamustyną stosowaną w analizowanym wskazaniu są badaniami jednoramiennymi, co uniemożliwia porównanie efektów leczenia z innymi preparatami, a daje jedynie możliwość zestawienia wyników. Z dostępnych badań, w których bendamustyna stosowana była w monoterapii wynika, że przy medianie okresu obserwacji wynoszącym 26 miesięcy w badaniu Friedberg (2008), mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 8,3 miesiąca (95% CI 6,6;10,9), ORR 83% (z czego 40% CR/CRu, 44% PR¹⁷). W badaniu Kahl (2010) gdzie mediana okresu obserwacji wynosiła 11,8 miesiąca wartości ocenianych punktów końcowych przedstawiały się następująco: ORR 76% (z czego 16% CR, 4% CRu, 56% PR). Dokładana ocena skuteczności bendamustyny możliwa będzie w oparciu o wyniki badań

¹⁷ rozbieżności w wartościach % wynikają z zaokrągleń

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

porównujących ją bezpośrednio z innymi interwencjami, tym bardziej że zgodnie z CHPL populacja docelowa pacjentów, u której wskazane jest stosowanie bendamustyny w terapii chłoniaków jest bardzo ograniczona. W chwili obecnej istnieje ograniczona liczba rekomendacji klinicznych dotycząca stosowania bendamustyny w leczeniu indolentnych NHL, co oczywiście może być związane z krótką obecnością bendamustyny na rynku. Z drugiej strony należy zwrócić uwagę, że przytoczone w niniejszej analizie weryfikacyjnej rekomendacje kliniczne dotyczą także stosowania bendamustyny poza wskazaniami zarejestrowanymi dla indolentnych NHL (np. w leczeniu NHL w I linii, czy łącznie z rytuksymabem).

Bezpieczeństwo

Z powodów przytoczonych powyżej porównanie częstości występujących działań niepożądanych pomiędzy bendamustyną a ibrytumomabem tiuksetanu nie było możliwe, dostępne badania umożliwiają jedynie zestawienie tych danych. Ze względu na charakter schorzenia działania niepożądane w monoterapii bendamustyną często dzieli się na hematologiczne oraz niehematologiczne. W grupie pierwszej odnotowuje się anemię, neutropenię, trombocytopenię, wśród niehematologicznych działań niepożądanych wymienić należy różnego rodzaju infekcje, biegunkę, nudności, wymioty.

Analiza ekonomiczna

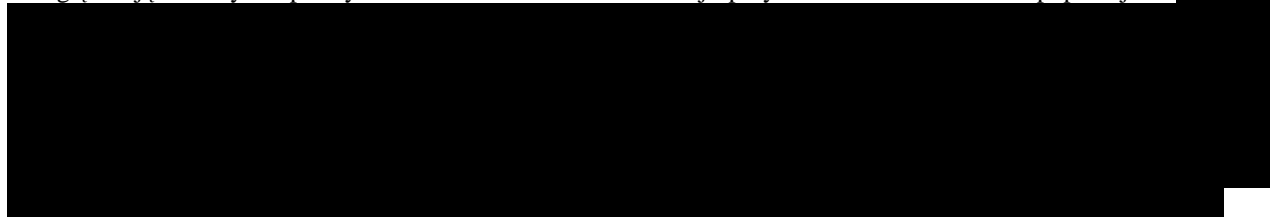
Przeprowadzona analiza ekonomiczna wskazuje, że stosowanie bendamustyny w analizowanym wskazaniu jest



W chwili obecnej finansowanie przez płatnika publicznego bendamustyny w analizowanym wskazaniu rekomendowane jest jedynie we Francji.

Analiza wpływu na budżet

Uwzględniając koszty terapii wyliczone w analizie ekonomicznej i przy oszacowaniu wielkości populacji na



8. Załączniki

- AW-1. Zlecenie MZ, pismo znak: MZ-PLE-460-8365-246/GB/10, z dnia 20 kwietnia 2010r.
- AW-2. Ocena zgodności przedstawionych analiz z wytycznymi AOTM
- AW-3. Maciej Słomkowski - Węzłowe postaci chłoniaków złośliwych nieziarniczych u osób dorosłych, postępy Nauk Medycznych 3-4/2003, s. 61-70
- AW-4. Wykaz świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych oraz warunki ich realizacji
- AW-5. Zaawansowanie kliniczne chłoniaków nieziarniczych wg klasyfikacji z Ann Arbor
- AW-6. International Prognostic Index (<http://www.cancer.org/cancer/non-hodgkinlymphoma/detailedguide/non-hodgkin-lymphoma-survival-rates>)
- AW-7. opinia ekspercka [REDACTED]
- AW-8. Kryteria odpowiedzi w NHL, Raport of International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas
- AW-9. [REDACTED]
- AW-10. [REDACTED]
- AW-11. [REDACTED]
- AW-12. [REDACTED]
- AW-13. Charakterystyka produktu leczniczego Levact®
- AW-14. zalecenia PUO cz. I
- AW-15. zalecenia PUO cz. II
- AW-16. ASCO 2008: Advances in Treatment of Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia
- AW-17. ESMO: wytyczne dla postaci skórnej
- AW-18. ESMO: wytyczne dla FL
- AW-19. ESMO: wytyczne dla MALT
- AW-20. BCSH: wytyczne dla makroglobulinemii Waldenstroma
- AW-21. BCSH: wytyczne dla węzłowej postaci NHL
- AW-22. SIE/SIES/GITMO: wytyczne dla pozawęzłowej postaci NHL
- AW-23. NCCN: wytyczne dla NHL
- AW-24. AHS: wytyczne dla NHL
- AW-25. NICE: wytyczne dla bendamustine w NHL
- AW-26. Ludwig Boltzmann Institut „Bendamustine (Ribomustin®/Treanda®/Levact®) for indolent non-Hodgkin's lymphoma, chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma”
- AW-27. pismo odpowiedź Prezesa NFZ z dnia 21.03.2011 dotyczące danych do tematu bendamustynz w NHL
- AW-28. Charakterystyka produktu leczniczego LITAK (www.ema.europa.eu)
- AW-29. Charakterystyka produktu leczniczego Endoxan w postaci proszku do przygotowywania roztworu do wstrzykiwań (www.baxter.com.pl)

leczenie indolentnych chłoniaków nieziarniczych

- AW-30. Charakterystyka produktu leczniczego Endoxan w postaci drażetek ([www http://www.baxter.com.pl](http://www.baxter.com.pl))
- AW-31. Charakterystyka produktu leczniczego Adriblastina w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (www.pfizer.com.pl)
- AW-32. Charakterystyka produktu leczniczego Vincristin-Richter (www.gedeonrichter.pl)
- AW-33. Charakterystyka produktu leczniczego Fludarabine Teva (www.teva.pl)
- AW-34. Charakterystyka produktu leczniczego Zevalin® (<http://www.ema.europa.eu>)
- AW-35. Charakterystyka produktu leczniczego Leukeran® (<http://www.gsk.com.pl>)
- AW-36. Rekomendacja finansowania Levact, HAS
- AW-37. Friedberg JW, Cohen P, Chen L i in. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed Non-Hodkin's Lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. *Journal of Clinical Oncology* 2008, 26 (2): 204-210
- AW-38. Kahl BS, Bartlet NL, Leonard JP i in. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell Non-Hodkin Lymphoma. *Cancer* 2010, 1: 106-114
- AW-39. Jacene HA, Filice R, Kasecamp W i in. Comparison of 90Y-ibritumomab tiuxetan and 131I-tositumomab in clinical practice. *The Journal of Nuclear Medicine* 2007, 48:1767-76
- AW-40. Jacobs SA, Vidnovic N, Joyce J i in. Full-dose 90Y ibritumomab tiuxetan therapy is safe in patients with prior myeloablative chemotherapy. *Clinical Cancer Research* 2005, 11(19 Pt 2): 7146-50
- AW-41. Jurczak W, Hubalewska-Dydejczyk A, Giza A i in. Radioimmunotherapy in follicular lymphomas, a retrospective analysis of the Polish Lymphoma Research Group's (PLRG) experience. *Nuclear Medicine Review. Central and Eastern Europe* 2007,10 (2): 91-7
- AW-42. Maza S, Gellrich S, Assaf C i in. Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in primary cutaneous B-cell lymphomas: first results of a prospective, monocentre study. *Leukemia and Lymphoma* 2008, 49 (9): 1702-9
- AW-43. Raderer M, Wohrer S, Streubel B i in. Activity of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin/mitoxantrone, vincristine and prednisone in patients with relapsed MALT lymphoma. *Oncology* 2006, 70 (6): 411-7
- AW-44. Storto G, De Renzo A, Pellegrino T i in. Assessment of metabolic response to radioimmunotherapy with 90Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Radiology* 2010, 254 (1): 245-52
- AW-45. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI i in. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2002, 20 (15): 3262-9
- AW-46. pismo podmiotu odpowiedzialnego do Prezesa AOTM z dnia 01.02.2011 r.