



## Rekomendacja nr 22/2011

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 11 kwietnia 2011 r.

**w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.**

Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez umieszczenie bendamustyny w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii w omawianym wskazaniu.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej<sup>1</sup> uważa za zasadne umieszczenie substancji czynnej bendamustyna (Levact®), we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

Prezes Agencji przychyliła się do argumentów zawartych w stanowisku Rady Konsultacyjnej<sup>1</sup>, iż korzyść kliniczna ze stosowania bendamustyny w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową jest istotna (w porównaniu z terapią chlorambucylem, stanowiącą standard u chorych, u których nie należy stosować fludarabiny) i została wiarygodnie udokumentowana, a stosunek efektów zdrowotnych do ryzyka jest korzystny.

Rekomendowana zmiana sposobu finansowania wymiennie ułatwi i przyspieszy dostęp pacjentów do niezbędnego leczenia.

#### Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukemia*), jest chorobą nowotworową limfocytów B, w przebiegu której dochodzi do zahamowania apoptozy limfocytów, a w efekcie do ich akumulacji z naciekaniem szpiku kostnego, węzłów chłonnych, śledziona oraz rzadziej innych narządów.

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęściej występującą białaczką u ludzi dorosłych w Europie i Ameryce Północnej (25–30% białaczek, 2,5/100 000/rok). Średnia wieku w momencie rozpoznania wynosi 65 lat, mężczyźni chorują dwukrotnie częściej.<sup>2</sup>



W początkowym okresie przebiega ona bezobjawowo i wtedy jest wykrywana przypadkowo, podczas rutynowej kontroli morfologii krwi. Pierwszym klinicznym symptomem choroby mogą być objawy ogólne (utrata masy ciała >10% w ciągu 6 miesięcy, podwyższona temperatura ciała bez cech infekcji utrzymująca się > 2 tygodnie, poty, osłabienie).

Naturalna historia przewlekłej białaczki limfocytowej charakteryzuje się dużą heterogennością. U około 30% chorych obserwuje się długie, nawet 10–20–letnie przeżycie, zwykle bez leczenia. U pozostałych chorych białaczka wykazuje od początku agresywny przebieg lub wczesną progresję po zastosowanej terapii.

W związku z niekontrolowanym przebiegiem przewlekłej białaczki limfocytowej wystąpić mogą: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub choroba, obniżenie jakości życia.<sup>2</sup>

### **Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna**

Polska Unia Onkologii w roku 2009 przyjęła zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych: "Nowotwory z dojrzałych komórek B. Przewlekła białaczka limfocytowa". Decyzja o leczeniu stanowi wypadkową stopnia zaawansowania przewlekłej białaczki limfocytowej, obecności objawów choroby utrudniających funkcjonowanie chorego oraz aktywności choroby, ocenianej w okresie minimum 2 miesięcy. Wskazaniami do rozpoczęcia leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej są: objawy ogólne; naciekanie szpiku kostnego (postępująca niedokrwistość i/lub małopłytkowość); masywna splenomegalia (> 6 cm); masywna limfadenopatia (> 10 cm w największym wymiarze); ponad 50-procentowy wzrost limfocytozy w okresie krótszym niż 2 miesiące (lub czas podwojenia limfocytozy < 6 miesięcy); powikłania autoimmunizacyjne: niedokrwistość hemolityczna i/lub małopłytkowość immunizacyjna.<sup>3</sup>

Leki lub grupy leków wykorzystywane w terapii przewlekłej białaczki limfocytowej to: leki alkilujące – prednison (chlorambucil, cyklofosfamid); złożona chemioterapia zawierająca leki alkilujące - antracykliny (cyklofosfamid, winkrystyna, adriamycyna, prednison); analogi puryn (kladrybina, fludarabina, pentostatyna); leczenie skojarzone z uwzględnieniem analogów puryn (fludarabina, cyklofosfamid, kladrybina, mitoksantron); przeciwciała monoklonalne (alemtuzumab, rytuksymab); chemioimmunoterapia (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab, alemtuzumab). Stosuje się także procedury przeszczepowe (auto-, allo-, przeszczep ze zredukowanym kondycjonowaniem)<sup>3</sup>

Spośród leków alkilujących najczęściej stosuje się chlorambucyl, uważany za metodę referencyjną w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, szczególnie u osób starszych. Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych spowodowało istotny postęp w terapii przewlekłej białaczki limfocytowej. Obecnie wykorzystuje się dwa z nich: alemtuzumab (anty CD52) i rytuksymab (anty CD20). Alemtuzumab wykazuje wyraźną przewagę w eliminacji komórek nowotworowych we krwi i szpiku kostnym, natomiast jest mniej aktywny w obrębie znacznie powiększonych węzłów chłonnych i innych lokalizacjach narządowych. Jest on lekiem z wyboru u pierwotnie opornych na chemioterapię chorych z mutacją p53. Istotną wadą tego preparatu jest jego działanie immunosupresyjne, wymagające profilaktycznej antybiotykoterapii oraz monitorowania liczby komórek CD4 i reaktywacji wirusa cytomegalii.<sup>3</sup>

## Opis wnioskowanego świadczenia

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, Levact® (bendamustyna) może być stosowany we wskazaniu „przewlekła białaczka limfocytowa (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta)- leczenie pierwszego rzutu, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę”.<sup>4</sup>

Chlorowodorek bendamustyny jest alkilującym lekiem przeciwnowotworowym. Działanie przeciwnowotworowe 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. Zgodnie z klasyfikacją anatomiczno-terapeutyczno-chemiczną ATC, bendamustynie jest przypisany kod L01 AA 09. Natomiast produkt leczniczy Levact® występuje w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.<sup>2</sup>

Wskazania do stosowania bendamustyny to 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. Kolejne wskazanie, to 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. Bendamustynę można też stosować w leczeniu szpiczaka mnogiego (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Dune-Salmona) – leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednisonem, 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.<sup>2</sup>

Levact należy podawać we wlewie dożylnym przez 30 - 60 minut. W przewlekłej białaczce limfocytowej (w monoterapii), substancję leczniczą stosuje się w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w dniach 1 i 2 cyklu, co 4 tygodnie.<sup>2</sup>

Bendamustyna nie znajduje się w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. Jedyna możliwość sfinansowania terapii odbywa się w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.

## Efektywność kliniczna

Celem przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bendamustyny (Levact®), w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. W toku analizy, podsumowanej w raporcie w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej, oparto się o materiały dostarczone przez producenta oraz zrealizowano własne wyszukiwanie.<sup>2</sup>

Porównano stosowanie bendamustyny ze stosowaniem chlorambucylu oraz bendamustyny ze stosowaniem alemtuzumabu, jako leczenia pierwszej linii w terapii przewlekłej białaczki limfocytowej.<sup>2</sup>

Odnaleziono jedno badanie (Knauf 2009), porównujące skuteczność kliniczną bendamustyny i chlorambucylu w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, uprzednio nie leczonych. Wstępnej oceny skuteczności leczenia dokonano po trzech cyklach terapii. W przypadku wystąpienia całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie, jak i w przypadku braku zmian w przebiegu choroby zalecano podanie dodatkowych cykli leczenia, z zaznaczeniem, iż łączna liczba cykli leczenia nie mogła przekroczyć 6. Pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby byli wycofywani z dalszego leczenia. Dalsze monitorowanie skuteczności leczenia pacjentów miało miejsce co 3 miesiące od momentu

podania ostatniego cyklu leczenia. Średnia liczba cykli leczenia w każdej z grup wynosiła 4,9 (SD:1,7). Mediana okresu obserwacji wynosiła 35 miesięcy (zakres 1-68). Warto też zauważyć, iż dawkowanie chlorambucylu w badaniu nie było ustalone zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Ocena odpowiedzi na leczenie przeprowadzona została w oparciu o kryteria NCI – WG dotyczące definiowania onkologicznych punktów końcowych. Definicji częściowej guzkowej odpowiedzi na leczenie nie podano ani w publikacji do badania Knauf 2009, ani w wytycznych, na które autorzy badania się powołują.<sup>2</sup>

Różnice w odsetku pacjentów, u których wystąpiła jakakolwiek odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate*, ORR), a także całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete remission*, CR) na korzyść leczenia bendamustyną były istotne statystycznie zarówno dla populacji ogółem, jak i w podgrupach wydzielonych ze względu na stadium zaawansowania choroby (Binet B oraz Binet C). Całkowita odpowiedź na leczenie: RR/RB= 16,15 [95%CI: 5,14 ; 50,72], całkowita odpowiedź na leczenie, Binet B: RR/RB= 13,08 [95%CI: 4,17 ; 41,01], całkowita odpowiedź na leczenie Binet C: RR/RB= 19,00 [95%CI: 1,14 ; 317,15].

Istotne statystycznie różnice wykazano także na korzyść bendamustyny w odniesieniu do częściowej guzkowej odpowiedzi na leczenie ogółem (RR/RB=4,12 [95%CI: 1,42 ; 9,87]) oraz dla stadium B choroby (RR/RB= 3,35 [95%CI: 1,14 ; 9,87]).

Podanie bendamustyny zamiast chlorambucylu powodowało istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) w populacji pacjentów ogółem (mediana w grupie pacjentów stosujących bendamustynę wyniosła 21,6 miesięcy, w grupie stosujących chlorambucy 8,3 miesiąca;  $p < 0,0001$ ). Nie podano istotności statystycznej dla powyższego punktu końcowego dla populacji pacjentów w poszczególnych stadiach zaawansowania choroby.<sup>2</sup>

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy bendamustyną a chlorambucylem w odniesieniu do częściowej odpowiedzi na leczenie oraz częściowej guzkowej odpowiedzi na leczenie dla stadium C choroby.<sup>2</sup>

Nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio oceniających skuteczność stosowania bendamustyny w porównaniu do alemtuzumabu. Zidentyfikowano jedno badanie randomizowane dotyczące porównania alemtuzumabu z chlorambucylem w I linii terapii u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (Hillmen 2007), zdecydowano się zatem na przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy bendamustyną a alemtuzumabem przy wykorzystaniu wspólnego komparatora (chlorambucyl). W badaniu Hillmen 2007 zastosowano randomizację ze stratyfikacją w odniesieniu do stopnia zaawansowania choroby, ośrodka prowadzącego badanie, płci, wieku oraz maksymalnego rozmiaru węzłów chłonnych. Okres interwencji w badaniu wynosił dla alemtuzumabu: mediana 11,7 tyg. (zakres 0-33); dla chlorambucylu: mediana 28,3 tyg. (zakres 4- 59). Okres obserwacji po zakończeniu leczenia wynosił dla alemtuzumabu: mediana 24,5 mc oraz dla chlorambucylu: mediana 24,9 m-cy.<sup>2</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Leczenie pacjentów onkologicznych wiąże się ze stosowaniem bardzo agresywnej, radykalnej farmakoterapii. Nierzadko z zastosowaniem leków o bardzo wysokim stopniu toksyczności. Za każdym razem, decydując się na wdrożenie takiego leczenia, należy pamiętać o ryzyku pojawienia się działań niepożądanych, które często zagrażają życiu i zdrowiu pacjenta. Rozpatrując profil bezpieczeństwa danego leku onkologicznego, należy bilansować ryzyko

towarzyszące leczeniu z możliwymi do uzyskania efektami klinicznymi (wydłużenie życia, poprawa jakości życia, pełne wyleczenie lub zatrzymanie progresji choroby).

Według informacji z Charakterystyki Produktu Leczniczego, najczęstsze działania niepożądane bendamustyny to objawy hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia), toksyczność dermatologiczna (reakcje nadwrażliwości), objawy ogólnoustrojowe (gorączka), objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty).<sup>2</sup>

W ramach analizy bezpieczeństwa oceniono informacje z badania Knauf 2009, dotyczące niekorzystnych dla pacjenta punktów końcowych, odnotowywanych w okresie obserwacji trwającym 35 miesięcy.<sup>2</sup>

Stosowanie bendamustyny wiązało się z wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia toksyczności, neutropenii lub granulocytopenii, leukopenii oraz m.in. wymiotów, biegunki i gorączki. Wymienione działania niepożądane wiązały się również z wyższym prawdopodobieństwem wycofania pacjenta z badania.

### **Efektywność kosztowa**

Celem tej analizy była ocena efektywności kosztowej stosowania substancji czynnej bendamustyna (Levact®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej ze środków publicznych.

Efektywność kosztową oceniono m.in. na podstawie materiałów przedstawionych Agencji przez podmiot odpowiedzialny. Ze względu na wskazania rejestracyjne bendamustyny, tj. stosowanie u pacjentów, u których terapia skojarzona fludarabiną jest niewłaściwą, populacja docelowa zaprezentowanej przez podmiot analizy ograniczona jest do takich pacjentów.<sup>2</sup>

Zdecydowano się na przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności ze względu na różnice dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wykazane w przeprowadzonym uprzednio przeglądzie systematycznym. Realizując analizę ekonomiczną, zaprezentowaną przez podmiot odpowiedzialny, zaadaptowano do polskiej populacji i warunków systemowych model Markowa „Cost-effectiveness of Bendamustine in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)”. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Konsekwencją przyjętej perspektywy analizy jest pominięcie kosztów bezpośrednich niemedyceńskich oraz kosztów pośrednich. Ich pominięcie nie ma wpływu na ostateczny wynik analizy. W analizie przyjęto 35-letni horyzont czasowy.<sup>2</sup>

Założono m.in., że w I linii terapii pacjenci otrzymują bendamustynę w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> w postaci dożylnych infuzji w 1. oraz 2. dniu trwania cyklu o długości 28 dni lub chlorambucyl w dawce 0,8 mg/kg/dobę w 1. oraz 15. dniu trwania cyklu lub w dawkach podzielonych w 1., 2. oraz 15., 16. dniu cyklu długości 28 dni. W II linii terapii wprowadzany jest schemat FCR/FC (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab/ fludarabina, cyklofosfamid); przyjęto, iż wszyscy pacjenci otrzymują w drugim rzucie aktywne leczenie.

Wyodrębniono sześć kategorii kosztowych: leki stosowane w I linii terapii (bendamustyna, chlorambucyl), procedury związane ze stosowaniem leków w I i kolejnych liniach terapii (w tym monitorowanie terapii i leki przeciwwymiotne), leczenie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ocenianych leków oraz ze stosowaniem kolejnych linii terapii, monitorowanie stanu zdrowia pacjentów nie poddawanych aktywnej terapii (łącznie z kosztem podawania czerwonych krwinek w przypadku progresji choroby). Założono, że finansowanie bendamustyny będzie miało miejsce w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

Ponadto, wyodrębniono cztery kategorie odpowiedzi na prowadzoną terapię: odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, stabilizacja choroby i progresja choroby oraz uwzględniono działania niepożądane związane z podawaniem I linii terapii.

Przy wyznaczaniu użytych w modelu użyteczności przyjęto następujące założenia: użyteczność w chwili rozpoczęcia terapii w obu grupach pacjentów ustalono jako jednakową (na podstawie Knauf 2009); podczas trwania leczenia w I linii terapii uwzględniono obniżenie początkowej wartości użyteczności związane z występowaniem działań niepożądanych. W każdym cyklu po okresie aktywnego leczenia w I linii terapii zmiany użyteczności wyznaczone były na podstawie badania Beusterien 2010. W wariancie podstawowym przyjęto, iż podanie bendamustyny wiąże się z hospitalizacją; natomiast w analizie wrażliwości przyjęto, iż lek podawany jest ambulatoryjnie; długość jednego cyklu w modelu wynosi 3 miesiące; czas trwania terapii bendamustyną lub chlorambucylem przyjęto na 4,9 miesiący, natomiast czas trwania schematu FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) lub FC (fludarabina, cyklofosfamid) wynosi odpowiednio 5 oraz 4,7 miesiący. Cenę produktu leczniczego Levact oparto na danych podmiotu odpowiedzialnego.<sup>2</sup>

Analiza przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny, pomimo zgodności z wytycznymi AOTM, jest obciążona ograniczeniami, które w nieznacznym stopniu mogą rzutować na wiarygodność wyników, zaprezentowanych poniżej.<sup>2</sup>

Stosowanie bendamustyny wiąże się z uzyskaniem 7,81 dodatkowych lat życia (LYG, *life years gained*) oraz 5,00 jednostek użyteczności stanu zdrowia QALY (*quality adjusted life years*). Stosowanie chlorambucylu wiąże się z uzyskaniem 5,83 dodatkowych lat życia (LYG, *life years gained*) oraz 3,66 jednostek użyteczności stanu zdrowia QALY (*quality adjusted life years*). Wiąże się to z wyższymi kosztami dla bendamustyny (około ■■■), w porównaniu z chlorambucylem (około ■■■). Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów wynosi około 37,9 tys. PLN/QALY zaś inkrementalny współczynnik efektywności kosztów wynosi około 25,4 tys. PLN/LYG.<sup>2</sup>

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykazano, że z dużym prawdopodobieństwem wskaźniki ekonomiczne wskazują na akceptowany stosunek kosztów do uzyskanych korzyści klinicznych.<sup>2</sup>

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wyniki ma usunięcie zmiennej towarzyszącej w przypadku parametrycznej krzywej przeżycia dla przeżycia ogólnego, co powoduje istotne zwiększenie inkrementalnego kosztu uzyskania dodatkowego QALY. Duży wpływ na wyniki analizy ma uwzględnienie długości horyzontu czasowego analizy równego czasowi trwania badania Knauf 2009, nie wpływa jednak na przekroczenie progu opłacalności.<sup>2</sup>

Jednocześnie, w opinii Rady Konsultacyjnej<sup>1</sup>, znaczna przewaga kliniczna bendamustyny nad chlorambucylem uzasadnia przyjęcie założenia, że rzeczywisty koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza 100 tys. PLN.

### **Wpływ na budżet płatnika**

Analizę wpływu na budżet płatnika zrealizowano z perspektywy płatnika publicznego, w 5-letnim horyzoncie czasowym.<sup>2,4</sup>

W analizie wpływu na budżet uwzględniono m.in. następujące kategorie kosztowe, dotyczące pierwszej i kolejnych linii leczenia: koszty bendamustyny, koszty chlorambucylu, pozostałe koszty związane ze stosowaniem leków (podanie, monitorowanie, leki przeciwwymiotne), koszty leczenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kolejnych linii terapii, monitorowanie stanu zdrowia pacjentów nie poddawanych aktywnej

terapii (łącznie z kosztem podawania erytrocytów w przypadku progresji choroby). W ten sposób oszacowano przeciętny koszt jednego cyklu leczenia z wykorzystaniem substancji bendamustyna na około ■■■, natomiast koszt jednego cyklu chlorambucylu na około 60 PLN.<sup>2</sup>

Według informacji przekazanych przez podmiot odpowiedzialny, populację docelową stanowią pacjenci kwalifikujący się do I linii terapii przewlekłej białaczki limfocytowej w stadium zaawansowania wg klasyfikacji Binet: B/C, u których terapia z udziałem fludarabiny jest niewłaściwa. Liczebność wskazanej populacji wyniosłaby w kolejnych latach- w 2011 roku- 168 pacjentów, w 2012 roku- 168 pacjentów, w 2013 roku- pacjentów, w 2014 roku- 169 pacjentów 170 oraz w 2015 roku- 171 pacjentów.<sup>4</sup>

Natomiast według danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej w Polsce w 2008, 2009 i 2010 roku wyniosła odpowiednio: 1942, 1403 oraz 1226 osób. Można zatem przewidywać, iż w kolejnych latach populacja ta będzie nie mniejsza, niż około 1000 osób. W roku 2009 z wykorzystaniem substancji czynnej bendamustyna leczono 19 pacjentów (za około 301 tys. PLN), natomiast w roku 2010 - 83 pacjentów (za około 1,17 mln PLN).<sup>2</sup>

Szacunki przedstawione w analizie finansowej przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny, dotyczą wzrostu wydatków płatnika publicznego, związanego z podjęciem decyzji o finansowaniu bendamustyny, jako substancji leczniczej stosowanej w terapii przewlekłej białaczki limfocytowej. Szacunki dotyczą populacji opisanej w materiałach producenta. Wzrost wydatków miałby wynieść w roku 2011 około 3,47 mln PLN, w roku 2012 około 4,10 mln PLN, w roku 2013 około 5,33 mln PLN, w roku 2014 około 5,92 mln PLN oraz w roku 2015 około 6,35 mln PLN. W związku z rozbieżnościami dot. liczebności populacji docelowej oraz innych, istotnych ograniczeń materiałów producenta, nie można przyjąć oszacowanego wzrostu nakładów finansowych. Może być on jednak pomocny przy realizacji dalszych analiz przez płatnika publicznego bądź Ministerstwo Zdrowia.<sup>2</sup>

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne odnoszące się do ocenianej technologii<sup>2</sup>.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) rekomenduje bendamustynę do stosowania w I linii leczenia u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których zastosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę nie jest zalecane. Nie ma jasno określonych kryteriów, u których pacjentów zastosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę nie jest zalecane. Schemat leczenia FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rituksymab) jest leczeniem z wyboru, chyba że istnieją czynniki związane z wiekiem, sprawnością fizyczną lub występowaniem chorób współistniejących u pacjenta, które wskazują na to, że fludarabina nie powinna zostać zastosowana. Bendamustyna wiąże się z mniejszą toksycznością niż schematy leczenia zawierające fludarabinę. Jediną dostępną alternatywą w grupie pacjentów, u których zastosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę nie jest zalecane, jest chlorambucyl. Bendamustyna jest bardziej skuteczna niż chlorambucyl (wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie oraz dłuższy czas przeżycia bez progresji w grupie bendamustyny). Bendamustyna wiąże się jednak z występowaniem większej ilości objawów niepożądanych. Rekomendacja była wydana w lutym 2011 r.<sup>2</sup>

European Society for Medical Oncology (ESMO)- zaleca w pierwszej linii terapii u pacjentów sprawnych fizycznie leczenie schematem FCR. U pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi standardową terapię I rzutu stanowi chlorambucyl. Alternatywę dla

chlorambucylu stanowią niskie dawki FC lub PCR oraz bendamustyna. W drugiej linii leczenia rekomendowane są schematy leczenia zawierające bendamustynę u pacjentów o niższej sprawności fizycznej, bez delecji chromosomu 17p. Rekomendacja była wydana w 2010 roku.<sup>2</sup>

Według National Comprehensive Cancer Network bendamustyna jest wskazana do stosowania w skojarzeniu z rituksymabem u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Szczegółowe wytyczne są zależne od obecności lub braku delecji 17p i 11q. Rekomendacja była wydana w 2010 roku.<sup>2</sup>

Ponadto odnaleziono jeden dokument dotyczący finansowania świadczenia ze środków publicznych. Został on wydany w październiku 2010 r. przez francuski HAS (Haute Autorite de Sante). Bendamustyna jest rekomendowana do finansowania ze środków publicznych we wskazaniach: przewlekła białaczka limfocytowa w I linii terapii pacjentów, u których nie jest zalecane zastosowanie schematów zawierających fludarabinę, a ponadto: chłoniaki nieziarnicze oraz szpiczak mnogi.<sup>2</sup>

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19 kwietnia 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-8365-246/GB/10), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31 e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), uzupełnionego pismem z dnia 3 lutego 2010r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-377/GB/11) oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 30/2011 z dnia 11 kwietnia 2011 r. w zakresie zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 30/2011 z dnia 11 kwietnia 2011 r. w zakresie zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)”
2. Raport AOTM-OT-0393 w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej *Levact® (bendamustyna) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej*
3. Nowotwory z dojrzałych komórek B Przewlekła białaczka limfocytowa; POU 2009
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego
5. Materiały producenta