



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 29/2011 z dnia 11 kwietnia 2011 r.
w zakresie zmiany sposobu finansowania 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 wykorzystaniu produktu
leczniczego Levact (bendamustyna)”**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „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 wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)”, poprzez umieszczenie go w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

Uzasadnienie

W opinii Rady Konsultacyjnej dowody naukowe w zakresie efektywności klinicznej bendamustyny u chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym w progresji po leczeniu rytuksymabem są słabej jakości. Jednocześnie jednak, z uwagi na niewielką liczebność i heterogeniczność populacji docelowej, jak również zindywidualizowane postępowanie, uzyskanie dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. z dużych prób klinicznych z randomizacją) jest mało prawdopodobne, w związku z czym ocena musi opierać się na dostępnych danych niższej jakości i opinii ekspertów klinicznych. Ze względu na brak badań porównawczych nie jest możliwe dokonanie w pełni wiarygodnej oceny ekonomicznej, jednak zaprzestanie finansowania bendamustyny może doprowadzić do wzrostu wydatków z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, ponieważ alternatywna chemioterapia niestandardowa stosowana w rozpatrywanym wskazaniu jest droższa od bendamustyny. Bendamustyna powinna być dostępną opcją leczniczą; zgodnie ze wskazaniami lek ten jest stosowany po wyczerpaniu innych możliwości terapeutycznych i dlatego bendamustyna powinna zostać umieszczona w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.



Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu „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)” nr AOTM-OT-0392¹.

Problem zdrowotny

Chłoniaki nieziarnicze (NHL – ang. *Non-Hodgkin Lymphoma*) stanowią niejednorodną histologicznie i biologicznie grupę nowotworowych, klonalnych chorób rozrostowych wywodzących się z układu chłonnego². Obowiązującą klasyfikacją NHL jest podział zaproponowany przez WHO z 2008 roku, przyjmujący za podstawę diagnostyczną kryteria histologiczne, immunohistochemiczne, cytogenetyczne, molekularne i obraz kliniczny choroby. Do celów klinicznych i ułatwienia wyboru leczenia NHL dzieli się na chłoniaki powolne (indolentne), agresywne i bardzo agresywne¹.

Grupa indolentnych NHL obejmuje nowotwory o znacznym stopniu rozsiewu w momencie rozpoznania, lecz o powolnym przebiegu, z rozrostem bez cech destrukcji tkankowej². Do grupy tej zalicza się w większości chłoniaki B-komórkowe, w tym: chłoniaka grudkowego (FL), przewlekłą białaczkę limfocytową/chłoniaka z małych limfocytów (CLL/SLL), białaczkę prolimfocytową B-komórkową (B-PLL), chłoniaka limfoplazmocytozowego/makroglobulinemię Waldenströma (LPL/MW), śledzionowego chłoniaka strefy brzeżnej (SMZL), śledzionowego B-komórkowego chłoniaka/białaczkę, niesklasyfikowaną (SBCLL), pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej układu MALT (MALT), węzłowego chłoniaka strefy brzeżnej (NMZL) i pierwotnie skórno chłoniaka ośrodków rozmnażania (PCFCL) oraz niektóre chłoniaki linii T^{1,3}. Niniejsza ocena dotyczyła wyłącznie pacjentów leczonych wcześniej rytuksymabem, a więc wyłącznie chorych z NHL B-komórkowym¹.

Indolentne NHL zwykle występują u osób w starszym wieku i przebiegają na ogół od początku z uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych, nacieczeniem szpiku i krwi obwodowej oraz często z zajęciem wątroby i śledziony. Choroba może prowadzić do przedwczesnego zgonu, niezdolności do samodzielnej egzystencji, jak również niezdolności do pracy (trwałej albo przejściowej, całkowitej albo częściowej)¹.

NHL zajmują 6 miejsce wśród nowotworów pod względem częstości występowania, a także śmiertelności spowodowanej chorobami nowotworowymi u osób dorosłych. Rozpowszechnienie NHL szacuje się na 2-18/100 000 mężczyzn i 1-11/100 000 kobiet, w zależności od obszaru geograficznego. Liczbę nowych zachorowań w Polsce ocenia się na 5 500-7 500 rocznie (kilkanaście nowych przypadków zachorowań na 100 000 mieszkańców rocznie). Zapadalność stale rośnie, z przyczyn, które nie zostały do końca poznane^{1,3}. Indolentne NHL stanowią kilkanaście procent NHL, a roczna liczba chorych z tym rozpoznaniem leczonych w Polsce rytuksymabem wynosi ok. 600⁴.

Niniejsze stanowisko odnosi się do populacji chorych z indolentnymi NHL z wyłączeniem przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), której leczenie jest przedmiotem odrębnego stanowiska.

Obecna standardowa terapia

Obecnie nie istnieje skuteczna metoda leczenia indolentnych NHL, poza nielicznymi przypadkami, do których należą: 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) oraz chirurgiczne usunięcie pierwotnego ogniska chłoniakowego (np.: śledziony w SMZL) z uzupełniającą chemio- i radioterapią^{1,3}.

W 85% przypadków indolentnych NHL choroba jest od początku zaawansowana (III-IV wg klasyfikacji z Ann Arbor). Nie wszystkie przypadki wymagają natychmiastowego leczenia – z rozpoczęciem

leczenia w takich przypadkach należy się wstrzymać do czasu progresji choroby. Bez leczenia chorzy przeżywają od kilku do kilkunastu lat. Lekami pierwszego rzutu są leki alkilujące (chlorambucyl, cyclofosfamid) lub analogi puryn (fludarabina, kladrybina) stosowane w monoterapii lub skojarzeniu. Zastosowanie znajduje także autologiczny lub allogeniczny przeszczep komórek macierzystych. Remisje NHL są 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^{1,3}.

W wytycznych organizacji medycznych lub rządowych nie wskazano jednego zalecanego schematu postępowania w indolentnych NHL¹.

Opis świadczenia

Rozpatrywane świadczenie gwarantowane obejmuje podawanie bendamustyny chorym z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, w ramach programu zdrowotnego „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Bendamustyna jest lekiem przeciwnowotworowym z grupy cytostatyków alkilujących (kod ATC: L01 AA 09). W Polsce bendamustyna została dopuszczona do obrotu w 2010 r. (pod nazwą Levact)¹.

Produkt leczniczy Levact, 2,5 mg/ml, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, zawiera po 25 lub 100 mg chlorowodoru bendamustyny w fiolce. Działanie przeciwnowotworowe i cytobójcze leku wynika przede wszystkim z tworzenia wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA na drodze alkilacji. W rezultacie dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy i naprawy DNA. W badaniach na liniach ludzkich komórek nowotworowych, chlorowodorek bendamustyny charakteryzował się właściwościami alkilującymi oraz aktywnością antagonisty purynowego hamującego syntezę kwasów nukleinowych. Nie stwierdzono oporności krzyżowej lub stwierdzono jedynie niewielką oporność krzyżową na ten związek w ludzkich liniach komórek nowotworowych wykazujących różne mechanizmy oporności. 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)⁵.

Wskazania do stosowania produktu leczniczego Levact obejmują przewlekłą białaczkę limfocytową (przedmiot oddzielnego zlecenia), NHL o powolnym przebiegu i szpiczaka mnogiego. W indolentnych NHL Levact powinien być stosowany w monoterapii, u chorych z progresją, w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab⁵.

Efektywność kliniczna

Efektywność kliniczną bendamustyny w indolentnych NHL oceniono na podstawie analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny i krytycznej weryfikacji przedstawionych materiałów. Dane przedstawione przez podmiot odpowiedzialny dotyczą zastosowania bendamustyny w monoterapii u pacjentów z indolentnym NHL wcześniej leczonych rytuksymabem. Przedstawiony przegląd systematyczny uznano za kompletny i spełniający kryteria wiarygodnej oceny świadczeń zdrowotnych¹.

W analizie przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny jako interwencje opcjonalne (komparatory) dla bendamustyny w populacji chorych z indolentnym NHL w progresji po leczeniu z udziałem rytuksymabu, wskazano następujące schematy/metody leczenia:

[REDAKOWANE]

Dodatkowo w procesie oceny świadczenia w AOTM jako właściwe komparatory wskazano również chemioterapię w schemacie COP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) i leczenie analogami puryn (fludarabina, kladrybina) w monoterapii¹. Wszystkie z wymienionych leków są obecnie finansowane w leczeniu NHL w ramach katalogu substancji stosowanych w chemioterapii lub w wykazach leków refundowanych, z wyjątkiem tiuksetanu ibrytumomabu, który może być stosowany wyłącznie w ramach programu chemioterapii niestandardowej; przeszczep autologiczny komórek krwiotwórczych jest świadczeniem gwarantowanym z zakresu leczenia szpitalnego.

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]. W dwóch badaniach pacjentów leczono bendamustyną, w jednym – w schemacie R-CHOP (cyklofosfamid, dokсорubicyna, winkrystyna, prednizon + rytuksymab), w pięciu – ibrytumomabem (radioimmunoterapia, po wstępnym leczeniu rytuksymabem), a w jednym retrospektywnie porównano ibrytumomab z interwencją nie stosowaną w Polsce (tosytumomab). W badaniach dla bendamustyny leczono łącznie 176 chorych, natomiast pozostałe badania w większości przeprowadzono na znacznie mniejszych grupach. Z uwagi na znaczącą heterogeniczność populacji chorych (pod względem udziału poszczególnych typów NHL, stopnia zaawansowania choroby w klasyfikacji z Ann Arbor oraz stopnia prognostycznego FLIPI) nie przeprowadzono metaanaliz ilościowych¹.

W dwóch badaniach opisujących wyniki leczenia bendamustyną przeważającą grupę chorych (ok. 60%) stanowili pacjenci z chłoniakiem grudkowym (FL). Ogółem odpowiedź na leczenie wystąpiła u 76 i 83% leczonych, a w przypadku 16 i 40% uzyskano całkowitą remisję (wyniki podane odrębnie dla każdego z badań). Czas przeżycia bez progresji i czas trwania odpowiedzi oszacowano tylko w jednym z badań (N=48), na – odpowiednio – 8,3 (95% CI: 6,6; 10,9) i 9 (95% CI: 5,8; 16,7) miesięcy¹. Przedstawione dane nie umożliwiają oceny wpływu leczenia bendamustyną w monoterapii na przeżycie całkowite.

W badaniach opisujących skuteczność ibrytumomabu (po wstępnym leczeniu rytuksymabem) odnotowano następujące wyniki: odpowiedź na leczenie: 68-100% pacjentów, remisja całkowita: 15-100% (wyniki badań bardzo zróżnicowane: 15%, 50%, 64%, 67% i 100%). Dane przedstawione dla pozostałych interwencji mają ograniczoną użyteczność (chorzy leczeni R-CHOP w większości nie spełniali kryterium progresji po rytuksymabie; stosowanie ibrytumomabu bez wcześniejszego leczenia rytuksymabem nie jest zgodne z warunkami dopuszczenia do obrotu tego produktu leczniczego, ponadto zaledwie 8 osób spełniało kryterium progresji po leczeniu rytuksymabem)¹.

Stosowanie bendamustyny u chorych z indolentnym NHL zalecane jest w wytycznych europejskich u chorych z FL (*European Society for Medical Oncology - ESMO; 2010*)⁶ i amerykańskich – w FL i MALT (*The National Comprehensive Cancer Network - NCCN; 2011*)⁷, natomiast agencja brytyjska (*National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE; 2010*) wstrzymała się z oceną z powodów ponieważ podmiot odpowiedzialny nie przedstawił odpowiednich danych naukowych⁸.

W opinii Rady aktualnie skuteczność bendamustyny w leczeniu indolentnych NHL należy uznać za stosunkowo słabo udokumentowaną. Analizując przedstawione dowody naukowe, Rada miała jednak na uwadze, że niski poziom wiarygodności dowodów naukowych (brak badań kontrolowanych, mała liczebność prób) w dużym stopniu wynika ze specyfiki populacji stanowiącej przedmiot oceny, charakteryzującej się niewielką liczebnością i znaczącą heterogennością diagnostyczną. W opiniowaniu uwzględniono również brak standardowego leczenia wydłużającego

życie chorych w analizowanym wskazaniu – bendamustyna stosowana jest po wyczerpaniu innych opcji terapeutycznych (alternatywę stanowi jedynie inna terapia niestandardowa).

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego najczęściej występujące (>1/10 leczonych) działania niepożądane bendamustyny to objawy hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia), toksyczność dermatologiczna (reakcje nadwrażliwości), objawy ogólnoustrojowe (gorączka) i objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty)⁵.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę bezpieczeństwa (w ramach analizy efektywności klinicznej), opartą na przeglądzie systematycznym. W przeglądzie uwzględniono [REDACTED]

[REDACTED]. U chorych leczonych bendamustyną w monoterapii najczęściej odnotowywano niedokrwistość, neutropenię, trombocytopenię i nudności. Wśród działań niepożądanych 3-go i 4-go stopnia CTC najczęściej występowały neutropenia i trombocytopenia. W jednym z badań (N=100) opisano 7 przypadków poważnych działań niepożądanych bendamustyny, które zakończyły się zgonem pacjenta – tego typu zdarzeń nie raportowano jednak ani w drugim badaniu (N=76), w którym bendamustynę stosowano w tej samej dawce i schemacie, ani też w badaniach w których stosowano bendamustynę w innych wskazaniach¹. W opinii Rady, na podstawie przedstawionych danych i opinii ekspertów klinicznych, stosunek efektów zdrowotnych do bezpieczeństwa jest w przypadku bendamustyny korzystny.

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę kosztów-konsekwencji, w której [REDACTED]

W analizie uwzględniono [REDACTED]

[REDACTED]. Przedłożona analiza ekonomiczna była obciążona licznymi ograniczeniami, między innymi brakiem precyzyjnego określenia horyzontu czasowego (który nie obejmował czasu do zgonu - co byłoby właściwe w analizowanej populacji) oraz błędami rachunkowymi (które jednak nie miały wpływu na kierunek wyniku analizy). [REDACTED]

¹.

Przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny analiza wpływu na budżet oparta była na założeniu, że [REDACTED]

[REDACTED]. Wzrost wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia wynikający z zaprzestania finansowania bendamustyny oszacowano na [REDACTED] zł w każdym kolejnym roku horyzontu czasowego analizy ([REDACTED]).

Odnaleziono jedną rekomendację dotyczącą finansowania bendamustyny ze środków publicznych w leczeniu indolentnych NHL – HAS (Francja; 2010) rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Levact we wskazaniach rejestracyjnych⁹. W Wielkiej Brytanii (NICE; 2010) zawieszono proces opracowywania rekomendacji dla bendamustyny w indolentnych NHL (podmiot odpowiedzialny nie przedstawił odpowiednich danych naukowych)⁸.

W opinii Rady oceniana interwencja jest stosunkowo mało kosztowna (na tle innych nowych terapii onkologicznych) i jest tańsza od interwencji alternatywnej. Przedstawione dane, pomimo poważnych ograniczeń analizy ekonomicznej, wskazują na opłacalność finansowania bendamustyny ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna podjęła decyzję jak na wstępie.

Piśmiennictwo

1. Raport ws. oceny 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)”. Raport nr: AOTM-OT-0392. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, marzec 2011.
2. Provan D, Singer ChRJ, Baglin T, Lilleyman J (red.). Hematologia kliniczna. Tłum. Hołowiecki J. Wydawnictwo Lekarskie PZWL: Warszawa, 2006, 2008.
3. Robak T, Warzocha K, Meder J, Dmoszyńska A. Zespoły limfoproliferacyjne. W: Szczeklik A (red.). Choroby wewnętrzne – stan wiedzy na rok 2010.
4. Dane pochodzące z korespondencji z Narodowym Funduszem Zdrowia.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Levact, 2,5 mg/ml, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (zatwierdzona w dn. 03.09.2010).
6. Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010 May;21 Suppl 5:v181-3.
7. National Comprehensive Guidelines Network. NCCN Practical Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 1.2011. Nccn.org.
8. NICE technology appraisal 206. Bendamustine for the treatment of indolent (low grade) non-Hodgkin's lymphoma that is refractory to rituximab (terminated appraisal). Issue date: October 2010.
9. La Haute Autorité de santé (HAS). Commission De La Transparence Avis 6 octobre 2010. LEVACT 2,5 mg/ml, poudre pour solution à diluer pour perfusion.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1024102/levact-bendamustine-alkylant