



**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)”**

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

Uzasadnienie

W opinii Rady Konsultacyjnej korzyść kliniczna ze stosowania bendamustyny w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową jest klinicznie 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 – korzystny. Na podstawie dostępnych danych uznano, że finansowanie bendamustyny w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii jest opłacalne i lek ten powinien być finansowany ze środków publicznych pomimo konieczności poniesienia dodatkowych kosztów z budżetu płatnika publicznego.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Levact® (bendamustyna) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej” nr AOTM-OT-0393¹.

Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL – z ang.: *chronic lymphocytic leukemia*; ICD: C 91.1) 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, śledziony oraz rzadziej innych narządów^{1,2}.

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). Podczas badania przedmiotowego u części chorych na CLL można stwierdzić różnego stopnia limfadenopatię obwodową, rzadziej powiększenie śledziony i/lub wątroby. Rzadko obserwuje się nacieki w skórze, tkance chłonnej pierścienia Waldeyera oraz innych narządach. Mogą występować wtórne zaburzenia regulacji układu odpornościowego,



objawiające się skłonnością do oportunistycznych infekcji oraz obecnością różnych procesów autoimmunizacyjnych (niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość immunizacyjna)^{1,2}.

Naturalna historia CLL 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. Dla precyzyjnej oceny rokowania i wyboru optymalnego leczenia CLL istotne jest określenie czynników prognostycznych. Systemami rokowniczymi są klasyfikacje Rai i Bineta, uwzględniające parametry kliniczne (limfadenopatia i hepatosplenomegalia) oraz laboratoryjne (niedokrwistość i małopłytkowość). Wadą tych klasyfikacji jest nieuwzględnianie wyników badań obrazowych oraz możliwej immunizacyjnej etiologii niedokrwistości i/lub małopłytkowości. Chorzy z CLL w stopniu zaawansowania B lub C w klasyfikacji Bineta (subpopulacja określona wg wskazań rejestracyjnych ocenianego produktu leczniczego – patrz niżej) przeżywają przeciętnie (mediana) 5 lub 2 lata^{1,2}.

CLL 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^{1,2}.

Obecna standardowa terapia

Zgodnie z wytycznymi Polskiej Unii Onkologii aktualnie dostępne metody leczenia CLL są następujące: leki alkilujące (chlorambucyl, cyklofosfamid) ± prednison, złożona chemioterapia zawierająca leki alkilujące ± antracykliny (schematy COP i CHOP), analogi puryn (kladrybina, fludarabina, pentostatyna), leczenie skojarzone z uwzględnieniem analogów puryn (schematy: FC, CC, FCM, CMC), przeciwciała monoklonalne (alemtuzumab, rytuksymab), chemoimmunoterapia (schematy: FCR, RCC, FluCam) oraz procedury przeszczepowe².

W katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii uwzględniono 22 substancje, które mogą być finansowane w leczeniu CLL: bikalutamid, chlorambucyl, chlormetyna, cisplatyna, kladrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, idarubicyna, ifosfamid, merkaptopuryna, metotreksat, mitoksantron, rytuksymab, talidomid, tioguanina, winblastyna i winkrystyna. Pacjenci z tym rozpoznaniem są również leczeni w ramach „chemioterapii niestandardowej”; w 2009 i 2010 roku w ramach tego świadczenia stosowano głównie bendamustynę (lek będący przedmiotem oceny) i alemtuzumab¹.

Opis świadczenia

Rozpatrywane świadczenie gwarantowane obejmuje podawanie bendamustyny chorym z przewlekłą białaczką limfocytową, w programie zdrowotnym „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), jednak już wcześniej substancja ta była w Polsce stosowana (lek sprowadzany w ramach importu docelowego; pierwsza rejestracja nastąpiła w Niemczech, w 2005 r.)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 w 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 zdolnością 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, 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)³.

Wskazania do stosowania produktu leczniczego Levact obejmują CLL, NHL o powolnym przebiegu i szpiczaka mnogiego. W CLL Levact może być podawany w leczeniu pierwszego rzutu, u chorych w stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę³. Według wytycznych *British Committee for Standards in Haematology* (BCSH) leczenie fludarabiną nie jest wskazane u chorych z ciężką niewydolnością nerek lub autoimmunologiczną cytopenią^{1,4}, natomiast według *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) nie można wskazać jednoznacznych kryteriów kwalifikacji do rezygnacji z leczenia fludarabiną (we wskazywanym jako leczenie z wyboru schemacie FCR) – mogą to być zróżnicowane czynniki związane z wiekiem, sprawnością fizyczną lub występowaniem chorób współistniejących^{1,5}. Według francuskiej agencji HAS fludarabina nie powinna być stosowana w przypadku występowania anomalii chromosomu 17, jak również poważnych chorób współistniejących^{1,6}.

Efektywność kliniczna

Efektywność kliniczną bendamustyny w CLL oceniono na podstawie analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny [redacted]) przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny i krytycznej weryfikacji przedstawionych materiałów. W procesie weryfikacji oceniono, że przedstawiony przegląd systematyczny jest kompletny i spełnia kryteria wiarygodnej oceny świadczeń zdrowotnych¹.

Do przedstawionego przeglądu systematycznego włączono jedno badanie z randomizacją (RCT), w którym bezpośrednio porównywano skuteczność bendamustyny do chlorambucylu w pierwszej linii leczenia CLL (w stadium B lub C w klasyfikacji Bineta)^{1,7}. Ponadto przeprowadzono porównanie pośrednie bendamustyny z alemtuzumabem, na podstawie dwóch RCT, w których wspólnym komparatorem był chlorambucyl¹.

Z porównania bezpośredniego (jedno RCT) wynika, że bendamustyna wykazuje istotną statystycznie i klinicznie przewagę nad chlorambucylem pod względem prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie ogółem [68% vs 31%; [redacted]], w tym całkowitej remisji [31% vs 2%; [redacted]]. Wśród leczonych bendamustyną obserwowano również istotnie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji (mediana: 21,6 miesiąca) niż w grupie chlorambucylu (mediana: 8,3 miesiąca). W okresie obserwacji objętym badaniem (mediana: 35 mies.) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym; mediana przeżycia całkowitego nie była możliwa do oszacowania^{1,7}.

W pośrednim porównaniu bendamustyny z alemtuzumabem [redacted]

[redacted] Jednakże, wyników porównania bendamustyny z alemtuzumabem nie można uznać za miarodajne. Pomiędzy próbami leczonymi w poszczególnych RCT włączonych do tego porównania stwierdzono poważne różnice w zakresie ryzyka wyjściowego - różnica śmiertelności w grupach kontrolnych (leczonych chlorambucylem) - w badaniu testującym bendamustynę w grupie kontrolnej zmarło 26%, a w badaniu z alemtuzumabem – 2% pacjentów¹.

Oprócz danych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny Agencja wzięła pod uwagę wyniki badań oceniających skuteczność bendamustyny w schematach skojarzonych. Zidentyfikowano jedno badanie II fazy, w którym średni odsetek odpowiedzi na leczenie pierwszej linii bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem wyniósł 91%, a u 37% chorych wystąpiła całkowita remisja. Wysoki odsetek odpowiedzi obserwowano również w grupie chorych z delecją 11q lub 17p¹.

Stosowanie bendamustyny w CLL (z ograniczeniami zgodnymi z rejestracją) w monoterapii jest rekomendowane przez brytyjski NICE (2011)⁵ oraz *European Society for Medical Oncology* (ESMO; 2010)⁸, natomiast amerykańska *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN; 2010) zaleca w CLL stosowanie bendamustyny wyłącznie w skojarzeniu z rytuksymabem⁹. Ponadto ESMO i NCCN wskazują subpopulacje pacjentów z CLL, w których bendamustyna jest zalecana również w drugiej linii leczenia (w schematach skojarzonych)^{1,8,9}.

W opinii Rady korzyść kliniczna ze stosowania bendamustyny w leczeniu pacjentów z CLL, u których nie jest wskazane leczenie fludarabiną, została wiarygodnie udokumentowana. Podmiot

odpowiedzialny przedstawił dane naukowe wskazujące na istotną klinicznie przewagę bendamustyny w monoterapii nad chlorambucylem.

Bezpieczeństwo stosowania

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)³.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę bezpieczeństwa (w ramach analizy efektywności klinicznej), zawierającą [REDAKTOWANE]

Bendamustyna, stosowana w pierwszej linii leczenia CLL, [REDAKTOWANE] niż chlorambucyl powoduje neutropenię/granulocytopenię, leukopenię, limfopenię, wymioty, biegunkę, gorączkę, hiperurykemię i zwiększa ryzyko infekcji. Również w grupie leczonych bendamustyną toksyczność leczenia [REDAKTOWANE] skutkowała koniecznością wycofania pacjenta z badania. W badaniu nie obserwowano działań niepożądanych 4. stopnia CTC, a 3. stopień CTC wystąpił u 2 pacjentów leczonych bendamustyną (w obu przypadkach: reakcje nadwrażliwości)^{1,7}. Opisane wyniki, jak również dane z pozostałych badań włączonych do przedstawionej analizy bezpieczeństwa są spójne z profilem działań niepożądanych zawartych w charakterystyce produktu leczniczego Levact.

Analizując bezpieczeństwo bendamustyny Rada wzięła pod uwagę, że w jednym z badań, w którym uczestniczyli chorzy z rozpoznaniem różnych chłoniaków nieziarniczych, opisano 7 przypadków poważnych działań niepożądanych, które zakończyły się zgonem pacjenta – ryzyko tego typu zdarzeń nie znalazło jednak potwierdzenia w innych badaniach¹ ani w opiniach ekspertów klinicznych. W opinii Rady, na podstawie przedstawionych danych, stosunek efektów zdrowotnych do bezpieczeństwa jest w przypadku bendamustyny korzystny.

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę użyteczności kosztów bendamustyny w porównaniu z chlorambucylem w pierwszej linii leczenia CLL, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w horyzoncie [REDAKTOWANE] lat. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Analiza obciążona była poważnymi ograniczeniami, przede wszystkim [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] – analiza wrażliwości nie umożliwiła oceny wpływu wspomnianych założeń na wyniki i wnioski. W podstawowym wariantcie przedłożonej analizy ekonomicznej koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastosowaniu bendamustyny zamiast chlorambucylu oszacowano na [REDAKTOWANE] zł, a koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) na [REDAKTOWANE] zł (obie wartości nie przekraczają progu opłacalności interwencji, tj. trzykrotności PKB *per capita*). Ze względu na opisane ograniczenia metodologiczne oszacowania współczynników ICER i ICUR są prawdopodobnie zaniżone, jednak w opinii Rady znaczna przewaga kliniczna bendamustyny nad chlorambucylem uzasadnia przyjęcie założenia, że rzeczywisty koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza 100 tys. zł, a wobec tego oceniana interwencja spełnia kryterium opłacalności.

W przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny analizie wpływu na system ochrony zdrowia oszacowano dodatkowy koszt finansowania bendamustyny u chorych z CLL, [REDAKTOWANE], w [REDAKTOWANE]-letnim horyzoncie czasowym ([REDAKTOWANE]), z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia. W scenariuszu aktualnym analizie nie uwzględniono

co jednak uznano za uchybienie dopuszczalne (założenie konserwatywne - nie zaniżające inkrementalnych kosztów finansowania bendamustyny). Konserwatywne oszacowanie dodatkowych wydatków, wynikających z podjęcia decyzji o finansowaniu leczenia bendamustyną u chorych z CLL wynosi od do . W opinii Rady rzeczywiste koszty inkrementalne finansowania bendamustyny w CLL powinny być niższe po odjęciu aktualnie ponoszonych kosztów chemioterapii niestandardowej.

Odnaleziono jedną rekomendację dotyczącą finansowania bendamustyny ze środków publicznych – HAS (Francja; 2010) rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Levact we wskazaniach rejestracyjnych⁶. Dane dotyczące finansowania w innych krajach są ograniczone¹.

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

Piśmiennictwo

1. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Levact® (bendamustyna) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej”. Raport nr: AOTM-OT-0393. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, marzec 2011.
2. Robak T, Błoński JZ, Góra-Tybor J. Nowotwory z dojrzałych komórek B. Przewlekła białaczka limfocytowa. W: Krzakowski M (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Polska Unia Onkologii. Via Medica, Gdańsk 2009.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Levact, 2,5 mg/ml, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (zatwierdzona w dn. 03.09.2010)
4. Oscier D, Fegan C, Hillmen P, Illidge T, Johnson S, Maguire P, Matutes E, Milligan D; Guidelines Working Group of the UK CLL Forum. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2004 May;125(3):294-317.
5. Bendamustine for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia. NICE Technology appraisal guidance 216. Issue date: February 2011. Review date: December 2013. <http://www.nice.org.uk/guidance/TA216>.
6. 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
7. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, Juliusson G, Postner G, Gercheva L, Goranov S, Becker M, Fricke HJ, Huguet F, Del Giudice I, Klein P, Tremmel L, Merkle K, Montillo M. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2009 Sep 10;27(26):4378-84.
8. Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010 May;21 Suppl 5:v162-4.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™). Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 1.2011. National Comprehensive Cancer Network. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp