



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 98/2012 z dnia 29 października 2012 r.

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia: „Podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim”

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia „Podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim” z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej. Jednocześnie postulujemy, by bendamustyna znalazła się w katalogu leków cytostatycznych finansowanych w całości ze środków publicznych. Do czasu wprowadzenia zmiany lek ten powinien być finansowany na dotychczasowych zasadach.

Uzasadnienie

Rada uważa, że bendamustyna jest skutecznym lekiem w terapii szpiczaka plazmocytowego i jest dobrze tolerowana. Rada nie kwestionuje kosztu leku.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania, świadczenia opieki zdrowotnej: podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Za zgodą Ministerstwa Zdrowia, ograniczono się do analizy efektywności klinicznej i bezpieczeństwa, przeprowadzonej w oparciu o wyniki odnalezionych opracowań wtórnych; przeglądu rekomendacji klinicznych i finansowych, stanowisk eksperckich oraz danych dotyczących wielkości populacji i finansowania przedmiotowej technologii medycznej w latach 2009-2011.

Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi (szpiczak plazmocytowy, ang. Multiple Myeloma, łac. Myeloma multiplex, MM) jest chorobą nowotworową układu immunologicznego – monoklonalnym rozrostem komórek plazmatycznych, które są ostatnim etapem dojrzewania i różnicowania się limfocytów B.

Średni wiek zapadalności na szpiczaka według różnych opracowań waha się od 65 do 70 lat. W ostatnim czasie obserwuje się stały wzrost liczby zachorowań wśród pacjentów poniżej 60. r.ż. Zapadalność na szpiczaka mnogiego różni się w zależności od kraju – od niskiej, poniżej 1/100 000 w Chinach, do blisko 4/100 000 w większości uprzemysłowionych krajów zachodnich.

W roku 2009 w Polsce zarejestrowano 1 232 nowe zachorowania na szpiczaka mnogiego [KRN], jednak liczba ta może być niedoszacowana.

Od 1975 roku w ocenie klinicznej pacjentów według stadium zaawansowania choroby stosuje się klasyfikację Durie-Salmona (Durie i Salmon 1975):

Stadium I (mała masa komórek szpiczakowych $< 0,6 \times 10^{12}$ komórek/m²)



Wszystkie następujące:

- stężenie hemoglobiny > 10,5 g/dl,
- stężenie wapnia w surowicy prawidłowe lub $\leq 2,75$ mmol/l,
- wydalanie dobowe wapnia w moczu < 150 mg/24 h (< 4 mmol/l),
- na zdjęciu radiologicznym prawidłowa budowa kości (skala 0) lub tylko pojedyncze ogniska osteolityczne,
- stężenie białka M: IgG < 50 g/l, IgA < 30 g/l,
- wydalanie dobowe monoklonalnych lekkich łańcuchów w moczu < 4,0 g/24 h.

Stadium II (pośrednia masa komórek szpiczakowych $0,6-1,2 \times 10^{12}$ komórek/m²)

Objawy nieodpowiadające stadium I ani III.

Stadium III (duża masa komórek szpiczakowych $> 1,2 \times 10^{12}$ komórek/m²)

Jedno lub więcej z następujących:

- plazmocyty w szpiku > 40%,
- stężenie hemoglobiny < 8,5 g/dl,
- stężenie wapnia w surowicy > 2,75 mmol/l,
- wydalanie wapnia z moczem > 150 mg/24 h (> 3,75 mmol/l),
- rozległe zmiany osteolityczne (skala 3),
- stężenie białka M: IgG > 70 g/l, IgA > 50 g/l,
- łańcuchy lekkie składnika M w moczu w elektroforezie > 12 g/24 h.

Opis ocenianego świadczenia

Produkt leczniczy Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 2,5 mg/ml, 5 fiol. 25 mg, EAN: 5909990802227, 5 fiol. 100 mg, EAN: 5909990802210, podawany we wlewie dożylnym (grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, cytostatyki modulujące, kod ATC: L01AA09), zawiera substancję czynną chlorowodurek bendamustyny, zsyntezowany cytostatyk, który łączy strukturalne i funkcjonalne cechy leków alkilujących i analogów purynowych. Mechanizm działania bendamustyny wynika z tworzenia wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji, w wyniku czego dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy i naprawy DNA.

Produkt Levact (bendamustyna) został zarejestrowany w procedurze niecentralnej w dniu 03.09.2010 w trzech wskazaniach:

Wskazanie odpowiadające wnioskowanemu

- 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 przeszczepienia komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.

oraz

- 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 zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.

W dniu 07.07.2010 r. Europejska Agencja Leków zakończyła procedurę arbitrażu. Podstawą do jej przeprowadzenia było niezatwierdzenie wskazania do stosowania w chłoniaku nieziarniczym przez jedno państwo członkowskie, Wielką Brytanię, oraz niezatwierdzenie wskazania do stosowania w szpiczaku mnogim przez dwa państwa członkowskie, Belgię i Francję, z powodu braku wystarczających danych dotyczących skuteczności leku w tych wskazaniach. Działający przy Agencji Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że korzyści ze stosowania preparatu Levact przewyższają ryzyko oraz że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu można przyznać w Niemczech i w następujących państwach członkowskich: w Austrii, Belgii, Danii, Finlandii, Francji, Hiszpanii, Irlandii, Luksemburgu, Norwegii, Polsce, Wielkiej Brytanii i we Włoszech.

Według danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem C90.0 (szpiczak mnogi) we wszystkich rodzajach świadczeń w 2011 r. wynosiła 5 986. W III kwartale 2011 r. liczba pacjentów przyjmujących bendamustynę w chemioterapii niestandardowej wyniosła: 2 pacjentów dla rozpoznania C90 (szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych) oraz 11 pacjentów dla rozpoznania C90.0 (szpiczak mnogi).

Według analizy podmiotu odpowiedzialnego populacja docelowa dla preparatu Levact (pacjenci ze szpiczakiem mnogim powyżej 65 roku życia, nieleczeni uprzednio chemioterapią (I linia leczenia), będący w II lub III stadium choroby wg klasyfikacji Durie-Salmona, nie kwalifikujący się do przeszczepienia komórek krwiotwórczych, u których z powodu polineuropatii nie jest możliwe stosowanie schematów leczenia z bortezomibem i talidomidem) wynosi [REDACTED]

Alternatywne świadczenia

W populacji docelowej dla bendamustyny w przypadku wystąpienia polineuropatii, opcję terapeutyczną stanowi schemat MP (melfalan w skojarzeniu z prednizonem).

Skuteczność kliniczna

Odnaleziono jedno badanie RCT III fazy dotyczące stosowania bendamustyny w skojarzeniu z prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów ze szpiczakiem mnogim – Poenisch 2006.

W badaniu Poenisch 2006, obejmującym pacjentów ze szpiczakiem mnogim od 38 r.ż. do 80 r.ż., u pacjentów przyjmujących bendamustynę w skojarzeniu z prednizonem (BP), w porównaniu do pacjentów przyjmujących melfalan w skojarzeniu z prednizonem (MP) zaobserwowano statystycznie istotnie dłuższy czas do niepowodzenia leczenia (TTF): 14 m-cy vs 10 m-cy, $p < 0,02$ oraz wyższy odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią (CR): 32% vs 13%, $p = 0,007$.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w całkowitym przeżyciu pacjentów (OS): 32 mies. vs 33 mies. Brak informacji, czy różnica zaobserwowana na korzyść schematu BP w przeżyciu 5-letnim (29% vs 19%) osiągnęła istotność statystyczną.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów z częściową odpowiedzią, stabilizacją choroby, progresją choroby.

W przypadku punktu końcowego „jakość życia”, odnotowano statystycznie istotną przewagę schematu BP w globalnej ocenie zdrowia i stanu emocjonalnego w 4. i 6. mies. ($p < 0,05$).

Wyniki subanalizy post-hoc wyników badania Poenisch 2006 dla pacjentów > 65 r.ż. wykazały u pacjentów przyjmujących bendamustynę w skojarzeniu z prednizonem (BP), w porównaniu do pacjentów przyjmujących melfalan w skojarzeniu z prednizonem (MP), statystycznie istotnie dłuższy czas do niepowodzenia leczenia (TTF): 13 mies. vs 9 mies., $p = 0,011$ oraz czas przeżycia wolnego od progresji (PFS): 18 mies. vs 11 mies., $p = 0,017$.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Poenisch 2006) zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z następującymi działaniami niepożądanymi: nudności i wymioty, zapalenie błon śluzowych.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w częstości występowania: anemii, leukocytopenii, trombocytopenii, gorączki, infekcji.

Według ChPL, najczęstsze działania niepożądane chlorowodoru bendamustyny to: objawy hematologiczne, toksyczność dermatologiczna, objawy ogólnoustrojowe, objawy ze strony przewodu pokarmowego. Następujące działania niepożądane notowane były bardzo często ($\geq 1/10$): zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia krwi i układu chłonnego (leukopenia, trombocytopenia), zaburzenia żołądka i jelit (nudności i wymioty), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (zapalenie błon śluzowych, osłabienie i gorączka) oraz niepoprawne wyniki badań diagnostycznych (niski poziom hemoglobiny, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Odnaleziono publikację CAMHDA 2011, której przedmiotem była analiza efektywności kosztów, terapii bendamustyna-prednizon (BP) vs. melfalan-prednizon (MP). Miarą efektu był czas do niepowodzenia leczenia (TTF). Ocenianą populacją byli pacjenci > 65 r.ż. niekwalifikujący się do autotransplantacji szpiku, u których stwierdzono neuropatię. Analizę przeprowadzono

z perspektywy płatnika publicznego. Całkowity koszt zyskania jednego QALY oszacowano na poziomie 191 283 – 207 089 €.

Wyniki powyższej analizy są trudne do przełożenia na warunki polskie. W obliczeniach uwzględniono jedynie koszty leków, przy czym są one odmienne od polskich cen substancji: średnia cena 1 mg bendamustyny przyjęta w obliczeniach to 2,8 euro (ok. 11,5 PLN), natomiast średnia cena za 1 mg wg danych podmiotu odpowiedzialnego w warunkach polskich wynosi 15,22 PLN; średnia cena melfalanu przyjęta w obliczeniach to 0,036 euro (ok. 0,15 PLN), natomiast cena za 1 mg melfalanu w Polsce wynosi (zgodnie z obwieszczeniem MZ z 28 sierpnia 2012r.) 6,66 PLN (wg kursu 1 euro=4,1 PLN).

Według pisma przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego z dnia 27.07.2012 r. cena hurtowa przy 7% marży liczona w oparciu o minimalną cenę zbytu producenta w 2011 i 2012 roku wynosi: dla preparatu Levact 5 fiolek po 25 mg: [REDAKTOWANE], dla preparatu Levact 5 fiolek po 100 mg: [REDAKTOWANE], co daje cenę hurtową za 1 mg: [REDAKTOWANE].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Nie przedstawiono analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

W polskich zaleceniach PUO 2009 (Polska Unia Onkologii) oraz europejskich ESMO 2010 (Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej) nie odniesiono się do bendamustyny. Według zaleceń polskiej PGSz 2012 (Polska Grupa Szpiczakowa) bendamustynę stosuje się w monoterapii lub w terapiach skojarzonych w postaciach nawracających szpiczaka mnogiego. Zalecenia polskiej FCLSz 2010 (Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka) dotyczą II linii leczenia pacjentów niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii wspomaganej przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (HDT PBSCT, ang. *high dose therapy peripheral blood stem cell transplantation*).

Spośród pozostałych 4 rekomendacji klinicznych pozytywne są: międzynarodowa Cheson 2010, amerykańska NCCN 2012 (pacjenci po HDT PBSCT) oraz brytyjska UKMF/BCSH 2010/2011 (British Committee for Standards in Haematology/UK Myeloma Forum). Negatywna rekomendacja Presrire 2011 dotyczy I linii leczenia i zwraca uwagę na brak przewagi bendamustyny nad melfalanem oraz liczne, w tym zagrażające życiu, działania niepożądane, zalecając jednocześnie u pacjentów niekwalifikujących się do HDT PBSCT schemat melfalan+prednizon, również w skojarzeniu z talidomidem.

Na 3 odnalezione rekomendacje refundacyjne, 2 są negatywne: SMC 2011 i AWMSG 2010, ze względu na niedostarczenie przez podmiot odpowiedzialny dokumentów w celu oceny produktu, a w rezultacie nie zaleca się stosowania bendamustyny w NHS w Szkocji i Walii. Francuska rekomendacja HAS 2012 jest pozytywna, lecz zwrócono w niej uwagę na niewystarczające dane w zakresie wpływu preparatu Levact na jakość życia pacjentów poddanych leczeniu.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu Agencji Oceny Technologii

Medycznej ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr AOTM-OT-431-18/2011, "Podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów za szpiczakiem mnogim", Warszawa, październik 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 29.10.2012r.