



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 47/2013 z dnia 25 lutego 2013 r.

w sprawie objęcia refundacją leku Levact (bendamustyna, Kod EAN 5909990802210) w ramach programu lekowego – Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)

Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego: Levact (bendamustinum hydrochloridum), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 5 fiolek po 25 mg (kod EAN 5909990802210) w ramach programu lekowego „Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)”, wydawanego pacjentom bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej. Rada uważa za zasadne ustalenie mechanizmu podziału ryzyka bardziej opłacalnego dla płatnika publicznego.

Uzasadnienie

Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu (indolentnych) jest jedną z wielu opcji terapeutycznych u chorych z opornością na rytuksymab w wymienionych grupach wskazań. Chłoniaki nieziarnicze tego typu są bardzo zróżnicowane pod względem morfologicznym i etiopatogenetycznym, a także z punktu widzenia szerokiego zakresu możliwych objawów klinicznych oraz indywidualnego profilu przebiegu choroby. Z patofizjologicznego punktu widzenia, biorąc pod uwagę mechanizm działania leku, bendamustyna może być lekiem skutecznym w wybranych przypadkach opornych na rytuksymab w leczeniu nieziarniczych chłoniaków indolentnych. Mimo braku odpowiedniej jakości wyników badań nad różnymi aspektami terapeutycznego stosowania bendamustyny, co stanowiło trudność w przeprowadzeniu wiarygodnej analizy tego zagadnienia zarówno dla wnioskodawcy jak i dla AOTM, w dostępnych opracowaniach zwraca uwagę wysoki ORR [74-91%], w którego ramach CR/CRu sięgał nawet 67,4%. W części badań roczny PFS wystąpił nawet u 70,7% chorych. W innych opracowaniach brak jest wiarygodnych informacji dotyczących PFS. Cały czas należy pamiętać jednak, że stosowanie bendamustyny dotyczy wąskiej, wyselekcjonowanej grupy chorych, u których zawiodły inne komparatory lub istnieją przeciwwskazania kliniczne do ich stosowania. Powoduje to bardzo małą niekiedy liczebność analizowanych grup pacjentów, przy znacznym zróżnicowaniu ich historii choroby. Wydaje się zatem, że decyzja o zastosowaniu bendamustyny, musi być pozostawiona do decyzji lekarzy prowadzących chorego, ze zwróceniem



uwagi na konieczność dobrego nadzoru merytorycznego nad tego typu działaniami ze strony konsultantów w dziedzinie hematologii i/lub onkologii klinicznej oraz ze strony płatnika świadczeń. Może to sprzyjać także dalszemu gromadzeniu wiarygodnych danych klinicznych w tym zakresie.

Analiza ekonomiczna w oparciu o walidację zewnętrzną modelu nie była możliwa ze względu na brak danych porównawczych w zakresie kosztów stosowania bendamustyny i jej komparatorów. Jednocześnie ze względu na trudności z oszacowaniem populacji docelowej, prawdopodobnie nie przekraczającej kilkudziesięciu pacjentów rocznie (różnią się w pod tym względem nawet eksperci), określenie kosztów finansowania programu z perspektywy płatnika może być jedynie szacunkowe, a wątpliwości w tym zakresie nie wyjaśniają dane NFZ dotyczące populacji chorych leczonych bendamustyną w ramach programu lekowego chemioterapii niestandardowej. Biorąc jednak pod uwagę koszt jednostkowy leczenia, nawet przy wątpliwościach dotyczących liczby od 6 do 8 cykli podawania leku i mimo wniosku, że wprowadzenie opiniowanego programu lekowego spowoduje wzrost całkowitych wydatków z perspektywy NFZ, to będą to kwoty bez istotnego znaczenia dla budżetu płatnika. Dodatkowym argumentem przemawiającym za finansowaniem programu są proponowane przez wnioskodawcę rozwiązania wynikające z analizy racjonalizacyjnej.

Wątpliwości dotyczące zasad ustalenia zryczałtowanej w skali roku kwoty za badania diagnostyczne i monitorowanie leczenia mogą sprzyjać rozwiązaniu zaproponowanemu przez wnioskodawcę, aby stawka ta została wyznaczona na poziomie stawki przyjętej w programie lekowym „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C82, C83)”. Założenie a priori, że koszty te dla bendamustyny mają być wyższe nie znajduje uzasadnienia wobec ogromnego zróżnicowania przebiegu choroby między poszczególnymi chorymi, a powinny być one zweryfikowane w oparciu o doświadczenia wynikające z programu chemioterapii niestandardowej.

W podsumowaniu można zatem stwierdzić, że wymieniony we wniosku program lekowy powinien być finansowany ze środków publicznych pomimo poniesienia dodatkowych kosztów z budżetu płatnika publicznego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją następujących dawek i opakowań produktu leczniczego:

- Levact (bendamustinum hydrochloridum), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 5 fiolek po 25 mg, EAN 5909990802210;
- Levact (bendamustinum hydrochloridum), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 5 fiolek po 100 mg, EAN 5909990802234;

w ramach programu lekowego: „Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)”.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu leczniczego Levact (bendamustinum hydrochloridum), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 5 fiolek po 25 mg, kod EAN 5909990802210.

W dołączonym wniosku refundacyjnym, jako wskazanie medyczne, w którym lek ma być refundowany, przedstawiono zapis tożsamy z zawartym w ChPL dla produktu leczniczego Levact: 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.

Levact w obecnie wnioskowanym wskazaniu był już raz przedmiotem oceny AOTM w 2011 roku. Wówczas oceniany był pod kątem usunięcia go z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji w odniesieniu do świadczeń gwarantowanych, rozumianych jako wchodzących w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej. W Stanowisku Rady Konsultacyjnej nr 29/2011 z dnia 11 kwietnia 2011 r. zawarto zalecenie: „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”. Analogiczne zalecenie wydał Prezes AOTM w rekomendacji nr 21/2011 z dnia 11 kwietnia 2011 r.

Levact był również przedmiotem oceny Agencji w innych jego zarejestrowanych wskazaniach:

- leczenie pacjentów ze szpiczakiem mnogim;
- leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej.

Problem zdrowotny

Chłoniaki nieziarnicze (NHL) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. 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. Ich przebieg kliniczny może być powolny (tzw. NHL indolentne), agresywny oraz bardzo agresywny. Chorzy na chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu, nazywane także indolentnymi, cechuje długi czas przeżycia (kilka-kilkanaście lat). Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, bendamustyna ma być stosowana u pacjentów z indolentnymi NHL zaliczanymi do kodów ICD10 C82 (chłoniaki nieziarnicze grudkowe/FL), C85 (inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych) oraz C88.0 (makroglobulinemia Waldenströma/MW).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, kod ATC: L01 AA 09.

Działanie przeciwnowotworowe i cytobójcze tego leku wynika przede wszystkim z tworzenia wiązań krzyżowych w pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji. W rezultacie dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy i naprawy DNA.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej: 09.07.2010

Decyzją Komisji Europejskiej Levact uzyskał warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w wnioskowanym wskazaniu. W aneksie do tej decyzji wskazano, że w ramach zobowiązania po dopuszczeniu do obrotu podmiot odpowiedzialny przeprowadzi wielośrodkowe badanie porównawcze fazy III z randomizacją w celu zbadania skuteczności bendamustyny w leczeniu pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym o mniejszej złośliwości opornym na leczenie rytuksymabem.

Inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego:

- 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;
- 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.

Alternatywne technologie medyczne



Skuteczność kliniczna

Celem raportu wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej i profilu bezpieczeństwa preparatu Levact (bendamustyna) 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. Dostępne są trzy badania kliniczne z bendamustyną stosowaną w analizowanym wskazaniu: Friedberg 2008, Ohmachi 2010 oraz Kahl 2010. Są to badania jednoramienne. Jakość ich wyników zgodnie z wytycznymi GRADE jest niska lub bardzo niska.

Skuteczność bendamustyny

W odniesieniu do wszystkich pacjentów cierpiących na NHL indolentne (z rozpoznaniem głównie FL, w znacznie mniejszym stopniu – MW, pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej (MALT)), u których doszło do progresji po leczeniu rytuksymabem (okres obserwacji po terapii podano dla wszystkich chorych z badania, nie tylko dla pacjentów z NHL indolentnymi, ze względu na brak możliwości ekstrakcji takich danych):

- W badaniu Friedberg 2008, w którym mediana okresu obserwacji była najdłuższa i wynosiła 26 miesięcy, mediana czasu przeżycia bez progresji (PFS) wyniosła 8,3 miesiąca (zakres 6,6 – 10,9), brak było danych dla rocznego PFS, wskaźnik odpowiedzi ogółem (ORR) wyniósł 83,3% (z czego 39,6% to odpowiedź całkowita (CR/CRu) i prawie 44% to odpowiedź częściowa (PR)), choroba stabilna obserwowana była u nieco ponad 4% osób, a progresje choroby wykazało 10,4% chorych. Było to jedyne badanie, w którym podano wyniki dla czasu trwania odpowiedzi (DOR) – wyniósł on 9 miesięcy (zakres 5,8 – 16,7).
- W badaniu Ohmachi 2010, gdzie mediana okresu obserwacji wynosiła 12,6 miesiąca, nie osiągnięto mediany PFS, natomiast roczny PFS wystąpił u 70,7% chorych, odsetek ORR wyniósł prawie 91% (z czego 36,4% CR, prawie 31% CRu i 23,6% PR ocenianych z

zastosowaniem międzynarodowych kryteriów odpowiedzi (IWRC)), choroba była stabilna u 9,1% osób (przy ocenie IWRC), a progresje choroby wystąpiła u 1 pacjenta;

- W badaniu Kahl 2010, gdzie mediana okresu obserwacji wynosiła 11,8 miesiąca, brak jest danych na temat mediany PFS i rocznego PFS, a wartości ocenianych punktów końcowych przedstawiały się następująco: ORR uzyskano u prawie 76% pacjentów (z czego 16,5% CR, prawie 4% CRu i 55,7% PR), choroba była stabilna u nieco ponad 15% osób, a progresje wykazało 7,6% chorych.

Skuteczność komparatorów



Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy.

Bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo bendamustyny

W badaniu Kahl 2010 podano, że ogółem 27 pacjentów zostało wycofanych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, a 24 miało z tego powodu zredukowaną dawkę leku. Redukcja ta lub opóźnienie podania wlewu było najczęściej spowodowane neutropenią i trombocytopenią. Publikacja podaje, że jedno lub więcej ciężkich zdarzeń niepożądanych pojawiło się u 39 pacjentów, z tego 7 osób doznało ciężkich zdarzeń niepożądanych, których wynikiem był zgon. W badaniu Ohmachi 2010 podano że u 13 pacjentów zredukowano dawkę leku. Zaobserwowano 20 przypadków ciężkich działań niepożądanych u 11 pacjentów, które wymagały hospitalizacji. Nie raportowano śmierci związanej z podaniem bendamustyny. W badaniu Friedberg 2008 u 3 pacjentów trzeba było odstawić bendamustynę ze względu na reakcję na infuzję.

Do najczęściej raportowanych we wszystkich badaniach zdarzeń o 3 lub 4 stopniu nasilenia należała neutropenia, przy czym gorączki z neutropenią obserwowane były w pojedynczych przypadkach. Leukopenię opisano tylko w badaniu Ohmachi 2010 i była ona częsta w 2 i 3 stopniu nasilenia. Często zgłaszano anemię oraz trombocytopenię w 1 stopniu nasilenia.

Z niehematologicznych zdarzeń niepożądanych do najczęściej zgłaszanych, w 1 stopniu nasilenia, należały: biegunka, zmęczenia, infekcje, nudności, wymioty, gorączki bez udokumentowanej neutropenii, ból głowy, zmniejszony apetyt, zaparcia, jadłowstręt, reakcja na infuzję, ból naczyńniowy, osutka.

ChPL bendamustyny do bardzo często występujących działań niepożądanych zalicza: zakażenia, leukopenia, trombocytopenia, nudności, wymioty, zapalenie błon śluzowych, osłabienie, gorączkę, niski poziom hemoglobiny, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika. Często

występujące działania niepożądane to zespół rozpadu guza, krwotok, niedokrwistość, neutropenia, reakcje nadwrażliwości, bezsenność, zaburzenia czynności serca (palpitacje, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu), niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia czynności płuc, biegunka, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, łysienie, zaburzenia skórne, zanik miesiączki, ból, dreszcze, odwodnienie, brak łaknienia, zwiększenie aktywności AspAT/AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, hipokaliemia.

Dane dotyczące bezpieczeństwa bendamustyny uzyskane z okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były te związane z parametrami krwi, w tym niedokrwistość, neutropenia i gorączka neutropeniczna, pancytopenia oraz trombocytopenia. Większość z tych przypadków była uznawana za związane z leczeniem i miała ciężki stopień nasilenia. Oprócz tego stosunkowo często zgłaszano gorączkę, biegunkę, nudności i apatię, lecz te działania niepożądane stosunkowo rzadziej były uznawane za związane z leczeniem. Wśród zakażeń najczęstszymi były te wirusowe (CMV lub wirusem półpaśca), zapalenie płuc oraz posocznica. Pozostałe działania niepożądane były zgłaszane często w pojedynczych przypadkach.

Nie zmienia to faktu, że mimo znacznego zróżnicowania grupy chorych z różnego typu postaciami indolentnych chłoniaków nieziarnicznych, nie podstawy do wnioskowania, aby stosowanie bendamustyny było związane z mniejszym bezpieczeństwem jej stosowania, niż w innych wskazaniach do jej wykorzystania terapeutycznego.

Bezpieczeństwo komparatorów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego bendamustyna w leczeniu chorych z indolentnymi chłoniakami nieziarnicznymi, w przypadku oporności na rytuksymab, w ramach nowego programu lekowego w odniesieniu do ustalonych komparatorów.

[REDACTED]

[REDACTED]

| Schemat terapii | Perspektywa poszerzona | | Perspektywa płatnika publicznego | |
|-----------------|------------------------|------------|----------------------------------|------------|
| [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]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i poszerzonej. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[REDACTED]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dotyczących bendamustyny w leczeniu rozpatrywanej populacji chorych. W odniesieniu do rekomendacji refundacyjnych, agencje szkocka SMC w 2011 i brytyjska NICE w 2010 roku stwierdziły, że nie ma możliwości zalecenia stosowania bendamustyny w leczeniu chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarnicznym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, ze względu na niedostarczenie przez producenta dowodów potwierdzających

skuteczność luku w tym wskazaniu. Z kolei agencja francuska HAS w 2010 roku rekomendowała włączenie bendamustyny na listę leków zatwierdzonych do stosowania, aczkolwiek wskazała na znacznie ograniczone dowody z dostępnych badań klinicznych nad tym lekiem.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych nr: AOTM-OT-4351-29/2012, „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Levact (bendamustyna) do stosowania w ramach programu lekowego „Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)”, luty 2013 r.

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

1. Opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia Rady w dniu 25.02.2013 r.