



Rekomendacja nr 143/2013

z dnia 21 października 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie bendamustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C.90; C.90.1, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie bendamustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C.90; C.90.1 - rozumianego, jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „Levact (bendamustyna) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C90 oraz C90.1”.

Poziom dowodów naukowych potwierdzających skuteczność bendamustyny w wymienionych wskazaniach jest niski. Brak jest badań porównawczych w innych niż pierwsza linia leczenia szpiczaka mnogiego. Pozostałe odnalezione jednoramienne badania dla bendamustyny wskazują, że podejmowane są próby zastosowania jej w późniejszych etapach choroby (w różnych dawkach, w różnych skojarzeniach). W dostępnych Agencji publikacjach dla badania rejestracyjnego Poenisch 2006 brak jest danych (m.in. analizy w podgrupach) wskazujących na efektywność kliniczną bendamustyny w populacji zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego.

Jednak zgodnym zdaniem ekspertów klinicznych oraz Rady Przejrzystości lek jest skuteczny i znajduje zastosowanie u wybranych chorych, przede wszystkim w terapii II rzutu szpiczaka mnogiego i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych, w przypadku oporności na wcześniej stosowane leczenie.

Przedmiot wniosku

AOTM uzyskała zgodę Ministra Zdrowia na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa z wykorzystaniem ogólnodostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz



w oparciu o opinie ekspertów klinicznych. W zakresie oceny farmakoekonomicznej wykorzystane zostały dostępne dane epidemiologiczne oraz dane będące w posiadaniu NFZ.

Problem zdrowotny

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zastosowania produktu leczniczego Levact w dwóch rozpoznaniach określonych w klasyfikacji ICD-10 kodem C90 oraz podkodem kodu C90 – C90.1. Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia, do kodu C90 zalicza się szpiczaka mnogiego oraz nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych (ang. malignant plasma cell neoplasms). W obrębie tego kodu wyróżnia się następujące podkody:

- C90.0 szpiczak mnogi (choroba Kahlera, mielomatoza, szpiczak plazmocytowy, plazmocytoma szpikowa)
- C90.1 białaczka plazmocytowa
- C90.2 plazmocytoma pozaszpikowa
- C90.3 plasmacytoma odosobniona (zlokalizowany złośliwy guz plazmocytowy, plazmocytoma inaczej nieokreślona, szpiczak odosobniony).

Szpiczak mnogi (MM, ang. *multiple myeloma/plasma cell myeloma*, łac. *myeloma plasmocyticum, myeloma multiplex*) oraz nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) to choroby nowotworowe, w przebiegu których dochodzi do klonalnej proliferacji i akumulacji atypowych plazmocytów w szpiku. Najczęstszą lokalizacją są kości płaskie, ale szpiczak może być również umiejscowiony w kościach długich, a także pozaszpikowo, w tym w tkankach miękkich.

Przyczyny choroby są nieznane. Pewną rolę przypisuje się czynnikom genetycznym i długotrwałej stymulacji antygenowej w przebiegu zakażeń bakteryjnych lub wirusowych. Znaczenie może mieć długotrwała ekspozycja na promieniowanie jonizujące, benzen, azbest, środki ochrony roślin i inne toksyczne substancje stosowane w przemyśle chemicznym.

Zachorowalność na szpiczaka w Ameryce Północnej i Europie Zachodniej wynosi 4,5–5 na 100 tys. mieszkańców i nie wykazuje większych różnic geograficznych. Nieco częściej chorują mężczyźni i przedstawiciele rasy czarnej. W Unii Europejskiej w 2008 roku zdiagnozowano 31 885 przypadków szpiczaka i 20 998 chorych zmarło z tego powodu. W Polsce w 2010 roku w Krajowym Rejestrze Nowotworów zarejestrowano 1247 nowych zachorowań i 1123 zgonów.

Według danych otrzymanych z Narodowego Funduszu Zdrowia całkowita liczba pacjentów chorujących na rozpoznania zgodne z kodem C90 oraz C90.1 wynosiła 6773 w 2011 roku oraz 6864 w 2012 roku. W okresie od stycznia do sierpnia 2013 roku odnotowano 5329 takich pacjentów.

Poza rzadkimi przypadkami choroba jest nieuleczalna, więc celem terapii jest wydłużenie przeżycia chorych oraz uzyskanie możliwie najlepszej jakości życia przez zapobieganie powikłaniom i ich zwalczanie. Mediana przeżycia wynosi obecnie 5–6 lat.

Opis wnioskowanego świadczenia

Bendamustyna to przeciwnowotworowy cytostatyk, którego mechanizm działania polega na alkilacji DNA, w wyniku czego dochodzi do zaburzenia czynności, syntezy i naprawy materiału genetycznego.

Wskazanie dotyczące szpiczaka mnogiego zgodnie z rejestracją to 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, niekwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.

Pozostałe zarejestrowane wskazania 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; 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.

Stosowanie określonych substancji leczniczych w ramach programów lekowych stanowi świadczenie gwarantowane na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz.U.09.140.1148 z późn. zm.).

W leczeniu szpiczaka mnogiego finansowanie stosowania produktu leczniczego Levact odbywa się w ramach programu lekowego „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, którego treść określa Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne (z późniejszymi zmianami).

Alternatywna technologia medyczna

W przypadku stosowania bendamustyny zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, jako jej główny komparator należy wskazać melfalan. Jest to substancja refundowana w Polsce ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii dla kodu ICD-10 C.90. Zauważyć jednak należy, że specyfiką programu lekowego „Leczenie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, w ramach którego bendamustyna w rozważanych wskazaniach jest podawana, jest stosowanie określonych terapii na późniejszych liniach leczenia – w przypadku, gdy wcześniejsze leczenie, m. in. to standardowo refundowane, nie przyniosło poprawy stanu zdrowia pacjenta.

Możliwe jest, że w wymienionym programie lekowym bendamustyna jest stosowana poza wskazaniami rejestracyjnymi. W takiej sytuacji, zgodnie z zapisami wytycznych klinicznych, rekomendowanymi opcjami są bortezomib, talidomid i lenalidomid w różnych skojarzeniach, a także standardowa chemioterapia.

Bortezomib jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego dla rozpoznania ICD-10 C90 w leczeniu pacjentów nowozdiagnozowanych, jak i opornych w trakcie terapii lub u których nastąpił nawrót po wcześniejszej skutecznej terapii. Z kolei talidomid i lenalidomid nie są refundowane ani w katalogu chemioterapii, ani w programach lekowych. Mogą być w związku z tym dostępne, podobnie jak bendamustyna, w ramach programu „Leczenie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Istnieje również możliwość, że komparatorem dla bendamustyny w rozważanej populacji chorych jest leczenie paliatywne/ najlepsze leczenie podtrzymujące, które w Polsce są refundowane przynajmniej częściowo.

Skuteczność kliniczna

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny. Wyszukano jedno badanie randomizowane – Poenisch 2006 – w którym porównywano efektywność kliniczną schematu bendamustyna + prednizon (BP) do schematu melfalan + prednizon (MP) jako leczenie pierwszoliniowe u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Jak wskazano powyżej, badanie to było badaniem rejestracyjnym leku na terenie EU.

Do najistotniejszych ograniczeń badania Poenisch 2006 należy: a) brak zaślepienia zarówno pacjentów, jak i badaczy, b) stosunkowo niewielka liczba włączonych pacjentów (mniej niż 70 osób na grupę, a dodatkowo u części z nich zastosowano procedurę cross-over i nie przeprowadzono szacowań uwzględniających ten fakt), c) badanie obrazowe nie były podstawą do oceny pacjenta przed i w trakcie leczenia, d) w badaniu dopuszczano stosowanie terapii wspomagającej i nie jest jasne, jaki te zabiegi mogły mieć wpływ na przebieg i wyniki leczenia bendamustyną i melfalanem, e) w odniesieniu do pomiarów jakości życia, ocenialne kwestionariusze w grupie BP były dostępne w przypadku nielicznych pacjentów i pomiary wykonywano co miesiąc od rozpoczęcia terapii do ok. 7 miesięcy w czasie gdy pacjenci w badaniu mieli być obserwowani przez 4 lata, dodatkowo ocenę statystyczną wykonano dla najkorzystniejszych punktów pomiarowych dla grupy bendamustyny.

W badaniu Poenisch 2006 w grupie BP, w porównaniu do grupy MP, zaobserwowano statystycznie istotnie dłuższy czas do niepowodzenia leczenia (złożony punkt końcowy, 14 m-cy vs 10 m-cy,

$p < 0,02$), jak i czas trwania remisji u pacjentów z odpowiedzią całkowitą i częściową (18 m-cy vs 12 m-cy, $p < 0,02$) oraz wyższy odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią (32% vs 13%, $p = 0,007$).

Nie zaobserwowano natomiast statystycznie istotnych różnic w medianie całkowitego przeżycia pacjentów. Brak informacji, czy różnica zaobserwowana na korzyść schematu BP w przeżyciu 5-letnim osiągnęła istotność statystyczną. Nie zaobserwowano również istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów z odpowiedzią częściową, stabilizacją choroby i progresją choroby.

Dodatkowo, w uzasadnieniu Komisji Europejskiej przyznającej pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla rozważanego produktu leczniczego znajduje się zapis, że „wnioskodawca przedstawił retrospektywne obliczenia czasu przeżycia bez progresji choroby, który okazał się dłuższy w grupie BP (15 m-cy vs 12 m-cy), ale na granicy istotności statystycznej.”

Wyniki analizy jakości życia. W badaniu wykazano:

- w globalnej ocenie zdrowia – statystycznie istotną przewagę schematu BP w 6 i 7 miesiącu, przewaga ta zaczęła się ujawniać po 4 miesiącu, wcześniej obserwowano lepsze wyniki w grupie MP, jednak brak odpowiednich szacowań statystycznych
- w ocenie funkcjonowania emocjonalnego – statystycznie istotną przewagę schematu BP w 5 i 7 miesiącu, brak szacowań dla miesiąca 6, gdzie ocena w grupie BP była gorsza, a w grupie MP – lepsza; przewaga BP nad MP zaczęła się ujawniać po 3 miesiącach, wcześniej obserwowano lepsze wyniki w grupie MP, jednak brak odpowiednich szacowań statystycznych
- w ocenie bólu – statystycznie istotną przewagę schematu BP w 6 i 7 miesiącu, przewaga ta zaczęła się ujawniać po 3 miesiącach, wcześniej w 1 miesiącu obserwowano nieco lepsze wyniki w grupie MP, w 2 i 3 miesiącu wyniki schematu BP i MP były zbliżone, jednak brak odpowiednich szacowań statystycznych.

Zauważyć należy, że badanie Poenisch 2006 posłużyło jako podstawa do rejestracji leku w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów ze szpiczakiem mnogim w stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie/Salmona w skojarzeniu z prednizonem, u chorych powyżej 65. roku życia, niekwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib. W dostępnej analitykom Agencji publikacji do w/w badania brak jest danych (m.in. analizy w podgrupach) wskazujących na efektywność kliniczną bendamustyny w tak zdefiniowanej populacji. Brak również tego typu danych w innych publikacjach, jak również w ChPL Levact. Jedynie w uzasadnieniu Komisji Europejskiej przyznającej pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla rozważanego produktu leczniczego znajduje się zapis, że aplikant w trakcie procedury rejestracyjnej dostarczył odpowiednie szacowania.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Poenisch 2006 w grupie BP, w porównaniu do grupy MP, raportowano więcej przypadków nudności i wymiotów w II (21% vs 10%) i III (12% vs 0%) stopniu, leukocytopenii w IV stopniu (12% vs 6%), infekcji w II stopniu (15% vs 5%) oraz zapalenia błon śluzowych w I stopniu nasilenia (13% vs 3%). W grupie BP było również ok. dwukrotnie więcej pacjentów, u których zaszła konieczność zmniejszenia dawki z powodu leukocytopenii (8,6% vs 4,1%) i trombocytopenii (1,8% vs 0,9%). Z kolei w grupie MP w porównaniu do grupy BP było więcej pacjentów z anemią (35% vs 16%) oraz trombocytopenią (18% vs 4%) w II stopniu nasilenia.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wg danych NFZ pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C.90, którym wydano w latach 2011, 2012 oraz 2013 (do sierpnia) zgody na zastosowanie bendamustyny w PL „Leczenie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” było odpowiednio: 1, 2 oraz 1, a wartość wydanych zgód dla nich wyniosła odpowiednio: 64 276,80 PLN, 56 015,58 PLN oraz 18 442,65 PLN. W odniesieniu do pacjentów z rozpoznaniem C90.1 analogiczne dane przedstawiają się następująco: 0, 1, 3 pacjentów i 16 329,60 PLN oraz 30 640,17 PLN.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Francuski Haute Autorité de Santé HAS w 2010 roku wydał pozytywną rekomendację odnośnie refundacji produktu leczniczego Levact w leczeniu szpiczaka mnogiego zgodnie z zapisami ChPL. Z kolei brytyjski The All Wales Medicines Strategy Group AWMSG w 2010 roku i szkocki Scottish Medicines Consortium SMC w 2011 roku wydały w tym samym wskazaniu rekomendacje negatywne (z powodu niezłożenia wniosku refundacyjnego).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 8.08.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa odnośnie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej bendamustyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C.90; C.90.1 - rozumiana, jako wchodząca w skład programu chemioterapii niestandardowej wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych, na podstawie art. 31 e ust. 1 art. 31 f ust. 5 oraz art. 31 h 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.), oraz po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 220/2013 z dnia 21 października 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej „Levact (bendamustyna) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C90 oraz C90.1”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 220/2013 z dnia 21 października 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej „Levact (bendamustyna) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C90 oraz C90.1”.
2. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Nr: AOTM-OT-431-29/2013. Levact (bendamustyna) w leczeniu szpiczaka mnogiego i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych.