



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”

Rada 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”.

Uzasadnienie

Poziom dowodów naukowych potwierdzających skuteczność bendamustyny w wymienionych wskazaniach jest niski. Zdaniem ekspertów klinicznych lek jest jednak 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. Ograniczone wyniki analizy efektywności-kosztowej wskazują na akceptowalny koszt terapii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania produktu leczniczego Levact (bendamustyna) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C90 oraz C90.1.

Zgodnie z decyzją Ministerstwa, wykonano ocenę skróconą ww. technologii, ograniczoną do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa z wykorzystaniem ogólnodostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych, 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 Narodowego Funduszu Zdrowia.

Stosowanie Levactu w leczeniu szpiczaka mnogiego w ramach Programu Lekowego „Leczenie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” było wcześniej przedmiotem oceny Agencji – w październiku 2012 roku. Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji opowiedzieli się przeciwko usunięciu rozpatrywanej technologii z wykazu świadczeń gwarantowanych rozumianej jako realizowana w ramach ww. programu lekowego. Jednocześnie zasugerowali umieszczenie bendamustyny w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi (MM) oraz nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) to choroby nowotworowe, w przebiegu których dochodzi do klonalnej proliferacji i akumulacji atypowych



plazmocytołów w szpiku. Najczęstszą lokalizacją są kości płaskie, ale szpiczak może być również umiejscowiony w kościach długich, a także pozaszpikowo, w tym w tkankach miękkich.

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 wnioskowanej technologii medycznej

Ocenianą technologią jest produkt leczniczy Levact zawierający bendamustynę – przeciwnowotworowy cytostatyk (kod ATC: L01AA09), którego mechanizm działania polega na alkilacji DNA, w wyniku czego dochodzi do zaburzenia czynności, syntezy i naprawy materiału genetycznego.

Od 1971 r. bendamustyna stosowana była jako lek przeciwnowotworowy w Niemieckiej Republice Demokratycznej. W listopadzie 2007 r. w 13 państwach unijnych firma Astellas Pharma GmbH złożyła wnioski o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Levact w drodze procedury zdecentralizowanej w trzech wskazaniach: leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej, leczenie pierwszego rzutu zaawansowanych chłoniaków niezajrniczych o mniejszej złośliwości u pacjentów opornych na leczenie rytuksymabem i leczenie zaawansowanego szpiczaka mnogiego.

Podczas oceny rejestracyjnej nie osiągnięto porozumienia co do wskazania w MM. Kilka państw wskazało na potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego związane ze skutecznością tego produktu leczniczego twierdząc, że nie wykazano takiej samej lub większej skuteczności w porównaniu ze skutecznością dobrze ustalonych schematów chemioterapii zalecanych w międzynarodowych wytycznych. W związku z powyższym wszczęto procedurę arbitrażową i ostatecznie sprawę zgłoszono do CHMP.

W toku procedury na poparcie stosowania bendamustyny w MM wnioskodawca przedstawił wyniki wieloośrodkowego badania klinicznego z randomizacją, w którym porównano skuteczność chemioterapii bendamustyną i prednizonem (BP) oraz melfalanem i prednizonem (MP) u pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim (Poenisch 2006). CHMP zwrócił uwagę na metodologiczne i proceduralne uchybienia przedstawionego badania, m.in. na brak zgodności danych dotyczących skuteczności z wymogami wytycznych ICH. Jakkolwiek, wg CHMP kompensowane jest to dobrze poznanym profilem bezpieczeństwa leku z przewidywanymi i możliwymi do opanowania działaniami niepożądanymi.

Ostatecznie CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka jest korzystny, aczkolwiek przy różnym stopniu pewności. W przypadku szpiczaka mnogiego doświadczenie praktyczne z długotrwałego stosowania bendamustyny zdaniem CHMP równoważy brak danych z badań klinicznych na poparcie skuteczności w tej populacji pacjentów.

Levact został dopuszczony do obrotu 09.07.2010 r. we wskazaniu: 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.

Zauważyć należy, że ChPL określa dawkę bendamustyny i odstępy między poszczególnymi jej podaniami, ale nie określa liczby podań tej dawki/liczby cykli leczenia.

W USA bendamustyna (produkt leczniczy Treanda) jest również dopuszczona do obrotu, jednak nie w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Obecne warunki finansowania

W leczeniu szpiczaka mnogiego finansowanie stosowania produktu leczniczego Levact odbywa się w ramach PL „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Alternatywne technologie medyczne

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. Nie ma również konieczności, w przeciwieństwie do większości innych Programów Lekowych, stosowania takiej terapii zgodnie z ChPL. Wobec tego możliwe jest, że w ww. PL 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 PL „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 i bezpieczeństwo stosowania

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny. Korzystano z baz Medline i Cochrane. Wyszukano jedno badanie porównawcze, 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 wspomagających 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, oceniane 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.

Wyniki analizy skuteczności

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 bezpieczeństwa

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.

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.

Dostępność dowodów

Specyfiką Programu Lekowego „Leczenie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” jest stosowanie określonych terapii na późniejszych liniach leczenia – w przypadku, gdy wcześniejsze leczenie, m.in. to standardowo refundowane, nie przyniosło poprawy stanu zdrowia pacjenta. Nie ma również konieczności stosowania takiej terapii zgodnie z ChPL. W przypadku zastosowania bendamustyny w leczeniu szpiczaka mnogiego brak jest badań porównawczych w innych liniach niż pierwsza. Pozostałe wyszukane w ramach przeglądu systematycznego badania nad bendamustyną wskazują, że podejmowane są próby zastosowania jej w późniejszych etapach leczenia MM, jednak są to nadal jedynie badania jednoramienne.

Ponadto należy zauważyć, 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 analizie Agencji publikacji do ww. 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.

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.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Francuski HAS w 2010 roku wydał pozytywną rekomendację odnośnie refundacji produktu leczniczego Levact w leczeniu szpiczaka mnogiego zgodnie z zapisami ChPL. Z kolei brytyjski AWMSG w 2010 roku i szkocki SMC w 2011 roku wydały w tym samym wskazaniu rekomendacje negatywne.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu AOTM-RK-431-29/2013, Levact (bendamustyna) w leczeniu szpiczaka mnogiego i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych, październik 2013 r.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 21 października 2013r.