



## Rekomendacja nr 38/2014

z dnia 28 stycznia 2014 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie bendamustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C81 z rozszerzeniami, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej

**Prezes Agencji nie rekomenduje** usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie bendamustyny we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C81 z rozszerzeniami z jego ograniczeniem do uzasadnionych klinicznie przypadków, np. terapii pomostowej do planowanego przeszczepu komórek macierzystych u pacjentów, u których stwierdzono pierwotną lub wtórną oporność na wcześniej zastosowane schematy leczenia o potwierdzonej skuteczności.

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych terapii bendamustyną w rozpoznaniu ICD-10 C81 z rozszerzeniami (C81: Choroba Hodgkina, C81.0: Przewaga limfocytów, C81.1: Stwardnienie guzkowe, C81.2: Mieszanokomórkowa, C81.3: Zmniejszenie limfocytów, C81.7: Inna choroba Hodgkina, C81.9: Choroba Hodgkina nie określona). Wyniki badań Visani 2011, Krawczyk-Kullis 2012 i Noesslinger 2013 wskazują na skuteczność schematu terapeutycznego BeEAM (bendamustyna z etopozydem, cytarabina i mefalanem) w leczeniu opornego/nawrotowego chłoniaka Hodgkina. Odnaleziona rekomendacja Brytyjskiego Komitetu ds. Hematologii, wydana w 2013 roku wskazała na możliwe zastosowanie bendamustyny w monoterapii, opierając swoją decyzję między innymi na badaniu Moskowitz 2013.

Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego bendamustynę, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.

#### Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie produktów leczniczych



bendamustyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C81 - Choroba Hodgkina wraz z rozszerzeniami w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

### **Problem zdrowotny**

Choroba Hodgkina, zwana też ziarnicą złośliwą, jest chorobą nowotworową węzłów chłonnych. U ponad 80% pacjentów umiejscawia się powyżej przepony. Objawy ogólne występują u około 30% chorych. Mogą to być: gorączka (powyżej 38°C), nocne poty oraz ubytek masy ciała.

Podstawę rozpoznania stanowi ocena histopatologiczna węzła chłonnego lub innej nacieczonej tkanki. Natomiast podstawę klasyfikacji stanowią różnice w morfologii komórek nowotworowych oraz w otaczających je środowiskach. Rozpoznanie histopatologiczne chłoniaka Hodgkina musi być zawsze uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego Ann Arbor z modyfikacją Cotswolds. Według tej klasyfikacji stopień zaawansowania obejmuje liczbę i lokalizację zajętych węzłów chłonnych lub narządów pozalimfatycznych, oraz obecność objawów ogólnych.

Zgodnie z otrzymaną opinią konsultanta wojewódzkiego ds. hematologii w praktyce klinicznej rozpoznanie chłoniaka Hodgkina opiera się na histologicznym badaniu pobranego węzła chłonnego i mieści się w zakresie C81.0 do C81.3.

Od kilku lat obowiązuje nowe podejście do klasyfikacji chłoniaka Hodgkina. Anglojęzyczne klasyfikacje histopatologiczne obecnie używają określenia *Hodgkin lymphoma*. Zgodnie z klasyfikacją WHO/REAL wprowadzoną w 1999 roku, choroba ta została podzielona na dwie jednostki podkliniczne: postać guzkową z przewagą limfocytów i postać klasyczną, obejmującą typ włóknienia guzkowy, mieszanokomórkowy, z dużą ilością limfocytów bądź ich zanikiem.

Występują dwa szczyty zachorowań: pierwszy około 25 r.ż. i drugi po 50 r.ż. Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety. Dzieci poniżej 10 r.ż. chorują natomiast bardzo rzadko. Chłoniak Hodgkina stanowi około 5–7% chorób nowotworowych u dzieci, a roczna częstość zachorowań wynosi 5/100 000 osób poniżej 15 lat. Chłoniak ten częściej występuje również u osób z niedoborami odporności, zarówno wrodzonymi (m.in. ataksja-teleangiectazja, zespół Wiskotta-Aldricha i agammaglobulinemia typu szwajcarskiego), jak i nabytymi. W Polsce zgłasza się do rejestrów około 800 nowych zachorowań rocznie, co stanowi 0,8% wszystkich nowotworów i ok. 25% chłoniaków.

Dotychczas nie poznano przyczyn tej choroby. Pod uwagę brane są predyspozycje genetyczne i wpływ czynników środowiskowych lub infekcyjnych, szczególnie w dzieciństwie i młodym wieku. Coraz liczniejsze dowody wskazują na to, że patogenetycznie z rozwojem tej choroby wiąże się zakażenie wirusem Epsteina-Barr.

Ziarnica złośliwa jest rozrostem o dużej chemo- i promieniowrażliwości, stąd leczenie opiera się połączeniu wybranego schematu chemioterapeutycznego wraz z zastosowaniem radioterapii. W zależności od stopnia zaawansowania choroby wyleczalność ziarnicy złośliwej wynosi od 50 do 95%.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Bendamustyna jest lekiem o działaniu przeciwnowotworowym, o właściwościach alkilujących, analogiem purynowym, pochodną chlormetyny. Jego działanie polega na uszkodzeniu DNA komórek nowotworowych prowadząc do ich apoptozy i hamuje ich podział. Lek wiąże się z białkami osocza w niemal 96%. Lek ten jest metabolizowany w drodze hydrolizy do metabolitów o małej aktywności przeciwnowotworowej i usuwany jest w 90% z kałem.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych, a także nadesłanych opinii eksperckich stwierdza się, że obecnie opcjami alternatywnymi najczęściej stosowanymi w wskazaniu C81 wraz z rozszerzeniami są schematy chemioterapii linii BEACOPP, ABVD, a także schematy DHAP/IGEV/ICE stosowane u tzw. populacji obciążonej (*vulnerable*). Dodatkowo eksperci wskazują na możliwe

zastosowanie substancji brentuksymab vedotin. Ponadto, w leczeniu chłoniaka Hodgkina stosuje się radioterapię miejsc pierwotnie zmienionych (IFRT) jako monoterapię bądź terapię wspomagającą leczenie chemioterapeutykami.

### **Skuteczność kliniczna**

W wyniku przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych i/lub meta-analiz dotyczących przedmiotowej sprawy. Odnalezione badania wtórne były badaniami o nieokreślonej metodologii i z tego względu nie zostały włączone do powyższej analizy.

Odnalezione badania pierwotne były albo badaniami retrospektywnymi albo badaniami 1-2 fazy klinicznej. Brak jest obecnie wystarczających dowodów naukowych potwierdzających w sposób jednoznaczny efektywność bendamustyny zarówno jako monoterapii jak również części schematu terapeutycznego w leczeniu C81 wraz z ew. rozszerzeniami choroby. Odnalezione badania sugerują potencjalnie korzystny wpływ bendamustyny podawanej w schemacie terapeutycznym BeEAM (a więc łącznie z etopozydem, cytarabina i mefalanem) w leczeniu opornego/nawrotowego chłoniaka Hodgkina. Terapia BeEAM służy wówczas jako terapia pomostowa do planowanego przeszczepu komórek macierzystych. Najczęściej planuje się przeszczep allogeniczny (alloSCT, NMT), gdyż wcześniej zastosowany przeszczep autogeniczny (ASCT) nie był możliwy bądź nie przyniósł oczekiwanych rezultatów

W badaniu Visani 2011 gdzie zastosowany taki schemat BeEAM 100-dniowa śmiertelność związana z przeszczepem wyniosła 0%. Po średnim okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy, 35 z 43 pacjentów (81%) było w stadium całkowitej remisji. U 6 z 43 pacjentów stwierdzono nawrót choroby, 2 pacjentów nie odpowiedziało na leczenie. W badaniu Krawczyk-Kullis 2012 w którym również zastosowano schemat BeEAM u wszystkich pacjentów przeszczep został przyjęty.

W badaniu klinicznym II fazy Noesslinger 2013 gdzie zastosowano schemat BeEAM wszyscy pacjenci wykazali przyjęcie przeszczepu. Mediana czasu obserwacji wyniosła 3 miesiące. Stwierdzono 9 całkowitych remisji klinicznych, 3 częściowe remisje, 3 progresje choroby, 1 zgon z powodu progresji choroby po przeszczepie. 6 pacjentów nie poddano obserwacji w tym okresie, gdyż okres po przeszczepie był zbyt krótki.

W badaniu klinicznym II fazy Moskowitz 2013 oceniano skuteczność bendamustyny w leczeniu opornego/nawrotowego HL. Z 36 pacjentów włączonych do badania, 34 mogło zostać ocenionych pod kątem odpowiedzi na zastosowane leczenie. Mediana terapii dotychczas zastosowanych u włączonych do badania pacjentów wyniosła 4. U 75% zakwalifikowanych pacjentów stwierdzono nawrót choroby po przeprowadzeniu ASCT. ORR w analizie intention-to-treat, a więc zgodnej z zaplanowanym leczeniem, wyniosło 53%, w tym uzyskano 12 całkowitych odpowiedzi na leczenie (CR=33%) i siedem częściowych odpowiedzi (PR=19%). Częstość odpowiedzi wśród wszystkich zakwalifikowanych do badania pacjentów wyniosła 56%. Odpowiedź na zastosowane leczenie była przede wszystkim widoczna u pacjentów, którzy mieli nawrót choroby w ciągu 3 miesięcy po zastosowanym ASCT. Mediana czasu potrzebnego na wywołanie odpowiedzi wyniosła 5 miesięcy. 5 pacjentów (a więc 20% wszystkich zakwalifikowanych do badania pacjentów) zostało poddanych alloSCT po leczeniu bendamustyną.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W 2010 r. Europejska Agencja Leków zakończyła procedurę arbitrażu w wyniku braku porozumienia między państwami członkowskimi Unii Europejskiej (UE) w kwestii dopuszczenia do obrotu preparatu bendamustyny – Levact i produktów z nim związanych. Działający przy Agencji Komitet ds. Produktów

Lecznicych 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. CHMP ocenił dwa badania kliniczne przedstawione przez firmę na poparcie wskazań do stosowania w szpiczaku mnogim i chłoniaku nieziarniczym. Na podstawie oceny tych danych i w wyniku dyskusji naukowej przeprowadzonej wewnątrz Komitetu CHMP uznał, że korzyści ze stosowania preparatu Levact przewyższają ryzyko w tych dwóch wskazaniach, w odniesieniu do których wniesiono sprzeciw. Komitet zalecił więc przyznanie pozwolenia na dopuszczenie preparatu Levact do obrotu w Niemczech i wszystkich zainteresowanych państwach członkowskich w odniesieniu do wszystkich proponowanych we wniosku wskazań.

Większość odnalezionych informacji dotyczących bezpieczeństwa substancji bendamustyny dotyczyła jej stosowania we wskazaniach zarejestrowanych. W leczeniu chłoniaka Hodgkina, do głównych zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych podczas badań klinicznych I i II fazy należały: silna neutropenia i trombocytopenia, jak również zakażenia/zapalenia oraz anemia. Niejednokrotnie stwierdzano przypadki śmiertelne podczas prowadzonych badań klinicznych, które mogły być jednak związane z samą progresją chorobą, a nie z zastosowanym leczeniem bendamustyną.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. (poz. 52): wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014, bendamustyna jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego: Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rutyksymab (ICD-10: C82, C83, C85, C88.0).

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem Ministra Zdrowia oraz w korespondencji Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) bendamustyna w rozpoznaniach: C81.1 oraz C81.2 jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Dane przekazane przez Prezesa NFZ wskazują, że w okresie 01.2012 – 06.2013 złożono 8 wniosków (5 w 2012 r. i 3 w 2013 r.) na leczenie bendamustyną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach. Wydano łącznie 10 zgód (6 w 2012 r. i 4 w 2013 r.) na łączną kwotę 1 549 825,44 PLN (920 743,32 PLN w 2012 r. 629 082,12 PLN w 2013 r.).

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

łącznie odnaleziono 11 rekomendacji, dotyczących leczenia choroby Hodgkina. Wszystkie odnalezione rekomendacje poza jedną, nie uwzględniały stosowania bendamustyny w chorobie Hodgkina.

Odnaleziona rekomendacja Brytyjskiego Komitetu ds. Hematologii, wydana w 2013 r., a dotycząca schematów chemioterapii stosowanych jako terapia ratunkowa u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina, kwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych, wskazała że wybór schematu chemioterapeutycznego powinien zostać oparty o rozpoznane u pacjenta czynniki ryzyka oraz od prowadzonych w danym ośrodku metod leczenia. Między innymi wskazała na możliwe zastosowanie bendamustyny, która w odnalezionym badaniu klinicznym Moskowitz 2013 wykazała ogólną odpowiedź kliniczną badanych na poziomie 53%, a uzyskaną całkowitą remisję choroby u 33% chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem Hodgkina.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych omawianej substancji we wskazaniach pozarejestacyjnych.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 2.10.2013r. (znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie bendamustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C81 z rozszerzeniami, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 42/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie bendamustyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C81 z rozszerzeniami realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie bendamustyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C81 z rozszerzeniami realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport Nr: AOTM-OT-431-50/2013. Lenalidomid i Bendamustyna - we wskazaniach: C81 i C81 z rozszerzeniami. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.