



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”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie bendamustyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C81 z rozszerzeniami, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, 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.

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.

Uzasadnienie

Nie odnaleziono rekomendacji ani mocnych dowodów naukowych potwierdzających zasadność stosowania bendamustyny we wskazaniu C81 (choroba Hodgkina) wraz z rozszerzeniami. Znanych jest szereg komparatorów dla wymienionej technologii o potwierdzonej skuteczności.

Przesłanki do stosowania tej technologii wynikające z dowodów o słabej jakości naukowej odnaleziono jedynie w odniesieniu do nielicznych przypadków pierwotnie lub wtórnie opornych na wcześniej zastosowane schematy leczenia, wymagających wprowadzenia terapii pomostowej do planowanego przeszczepu komórek macierzystych, co podkreśla w swojej opinii także jeden z ekspertów.

Liczba dotychczas wydawanych zgód na leczenie bendamustyną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach jest znikoma i nie przekracza 5 rocznie.



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.

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.

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.

W dostępnej literaturze medycznej nie odnaleziono danych objaśniających znaczenie następujących klasyfikacji: C81.7 – inna choroba Hodgkina; C81.9 – choroba Hodgkina nie określona. Przypadki takie wynikają zdaniem eksperta raczej z trudności w ocenie przez patomorfologa i w codziennej praktyce występują sporadycznie lub wcale.

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-teleangiektazja, 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.

Choroba ta, 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.

Ziarnica złośliwa jest rozrostem o dużej chemio- 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 wnioskowanej technologii medycznej

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.

Stosuje się ją w leczeniu następujących nowotworów:

- przewlekła białaczka limfocytowa (nowotwór złośliwy limfocytów, rodzaju krwinek białych) u pacjentów, u których leczenie fludarabiną jest niewskazane;
- chłoniak nieziarniczny (non-Hodgkin) (nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, części układu odpornościowego) u pacjentów, u których doszło do pogorszenia w przebiegu choroby nowotworowej w czasie lub po leczeniu z zastosowaniem rituksymabu;
- szpiczak mnogi (nowotwór złośliwy szpiku kostnego) w skojarzeniu z prednizonem u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu komórek macierzystych ani do leczenia talidomidem lub bortezomibem.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych, a także nadesłanych opinii eksperckich stwierdza się, że obecnie opcjami alternatywnymi najczęściej stosowanymi w wskazaniu C 81 są schematy chemioterapii linii BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon), ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna), a także schematy DHAP (fosfodihydroksyaceton, fosforan dihydroksyacetonu)/IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina)/ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) 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, praktyczna

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

Odnalezione i omówione w raporcie 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 we wskazaniu C 81 wraz z ew. rozszerzeniami. Odnalezione badania sugerują potencjalnie korzystny wpływ bendamustyny podawanej w schemacie terapeutycznym BeEAM (a więc łącznie z etopozydem, cytarabiną i mefalanem) w leczeniu opornego/nawrotowego chłoniaka Hodgkina. Terapia ta 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.

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 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. CHMP ocenił dwa badania kliniczne przedstawione przez firmę na poparcie wskazań do stosowania w szpiczaku mnogim i chłoniaku nieziarnicznym. 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. Niemniej jednak, bendamustyna uznana jest za lek wywołujący wiele poważnych i zagrażających życiu działań niepożądanych, w tym zahamowanie czynności szpiku kostnego, infekcje oraz wtórne nowotwory. Bendamustyna została określona jako lek przeciwnowotworowy o umiarkowanym potencjale emetycznym u osób leczonych chemioterapią lub radioterapią. Nie zaleca się stosowania bendamustyny w ciąży ani podczas karmienia piersią. Co więcej, bezpieczeństwo jak i skuteczność stosowania tej substancji u dzieci nie zostały dotychczas określone na podstawie badań naukowych. 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 następujących programów lekowych:

- Bendamustyna (załącznik programu B 51): Leczenie bendamustyną chłoniaków niezłośliwych o powolnym przebiegu opornych na rutyksymab (ICD-10: C82, C83, C85, C88.0)

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ bendamustyna w rozpoznaniu C81 wraz z rozszerzeniami jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Dane przekazane przez NFZ wskazują, że w latach 2012 - 2013 wydano łącznie 10 zgód na leczenie bendamustyną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach.

Liczba wniosków na leczenie bendamustyną w 2012 r. – 5 wniosków, oraz w 2013 r. – 4 wnioski.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Łącznie odnaleziono 11 rekomendacji dotyczących leczenia choroby Hodgkina. Żadna z odnalezionych rekomendacji poza jedną nie uwzględniła stosowania bendamustyny w chorobie Hodgkina.

Najważniejszym czynnikiem w planowaniu leczenia jest stadium zaawansowania choroby, z uwzględnieniem czynników prognostycznych. Należy podkreślić, że wszyscy pacjenci, niezależnie od stadium i rokowania, powinni być poddani terapii z intencją wyleczenia.

Odnalezione zalecenia dotyczące chorych w stadium wczesnym i pośrednim chłoniaka Hodgkina wskazują, że leczeniem z wyboru jest chemioterapia skojarzona z radioterapią. U chorych z grupy tzw. niskiego ryzyka wystarczające jest dwukrotne zastosowanie schematu chemioterapeutycznego ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) oraz radioterapii miejsc pierwotnie zmienionych (IFRT) w dawce 20 Gy. U chorych z tzw. grupy niekorzystnego ryzyka powinno się stosować ten sam schemat chemioterapeutyczny, ale czterokrotnie oraz IFRT w dawce 30 Gy. Alternatywę w tej grupie pacjentów stanowią dwa cykle eskalowanych dawek schematu BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) oraz 2 cykle ABVD, a następnie IFRT w dawce 30 Gy.

Odnalezione zalecenia dotyczące chorych w stadiach zaawansowanych chłoniaka Hodgkina wskazują z kolei, że leczeniem z wyboru jest zastosowanie chemioterapii według protokołu ABVD, podając 6 cykli u chorych z całkowitą remisją choroby lub 8 cykli u tych, którzy osiągają jedynie częściową remisję choroby. Alternatywnie można zastosować 4 cykle eskalowanych dawek schematu BEACOPP, a po uzyskaniu całkowitej remisji choroby kolejne 4 cykle BEACOPP w dawkach standardowych.

Warto zauważyć, że schemat BEACOPP nie powinien być stosowany u chorych powyżej 60. roku życia ze względu na dużą toksyczność hematologiczną tego schematu.

W przypadku nawrotu lub opornej postaci chłoniaka Hodgkina standardem postępowania jest zastosowanie alternatywnej chemioterapii. To właśnie tych przypadków najczęściej dotyczyło ewentualne leczenie bendamustyną lub lenalidomidem, oceniane w odnalezionych przez analityka badaniach pierwotnych. Obecnie, optymalny protokół chemioterapii w tych wskazaniach powinien cechować się skutecznością przeciwnowotworową i niską toksycznością, szczególnie wobec krwiotwórczych komórek macierzystych, umożliwiając tym samym ich mobilizację i późniejsze przeszczepienie. Wobec braku badań randomizowanych trudno wskazać protokół chemioterapii, który miałby zdecydowaną przewagę nad pozostałymi. Do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej zalicza się jednak schematy oparte na cisplatynie, takie jak DHAP (cisplatyna, cytarabina, deksametazon) oraz inne, jak np. IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina). Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych u chorych z HL pozostaje przedmiotem kontrowersji, głównie ze względu na wysoką śmiertelność okołoprzeszczepową. Inną opcją jest także użycie nowych leków, najlepiej w ramach kontrolowanych badań klinicznych, takich jak brentuksymab vedotin.

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 et al. 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 omawianych substancji w wskazaniach pozarejestrycyjnych. Należy mieć na uwadze, że w większości krajów europejskich brak jest pozytywnych list leków refundowanych we wskazaniach pozarejestrycyjnych. Za zastosowanie leku w takim przypadku odpowiada lekarz, leki stosowane są w ramach badań klinicznych lub refundowane na zasadach indywidualnej zgody, po wykazaniu, że w danym stanie klinicznym nie jest możliwe zastosowanie innego leku, który jest refundowany oraz wskazaniu dowodów na skuteczność kliniczną. Ponadto, rekomendacje refundacyjne możliwe do odnalezienia na stronach agencji HTA rzadko, jeśli w ogóle, dotyczą wskazań pozarejestrycyjnych – zwykle odniesienie się do takich wskazań w rekomendacji jest niemożliwe z uwarunkowań prawnych.

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 Lenalidomid i Bendamustyna - we wskazaniach: C81 i C81 z rozszerzeniami AOTM-OT-431-50/2013, styczeń 2014 r.

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

1. Stanowisko eksperta przekazane podczas posiedzenia 28.01.2014 r.