



Rekomendacja nr 22/2014

z dnia 27 stycznia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie bendamustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: obwodowy chłoniak z komórek T (C84.4), białaczka limfatyczna (C91), białaczka włochatokomórkowa (hairy-cell) (C91.4), realizowanego 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 wyłącznie w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: obwodowy chłoniak z komórek T (C84.4).

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie bendamustyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91 (białaczka limfatyczna), **za wyjątkiem** białaczki włochatokomórkowej (hairy-cell) (C91.4).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, za zasadne finansowanie ze środków publicznych terapii obejmującej podanie bendamustyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C84.4 i C91.4.

Dostępne badania wskazują, że bendamustyna poszerza możliwości polichemioterapii w wielu etapach leczenia białaczki włochatokomórkowej oraz obwodowego chłoniaka z komórek T.

Równocześnie Prezes Agencji uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych terapii obejmującej podanie bendamustyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91. Nie odnaleziono dowodów naukowych wskazujących na skuteczność bendamustyny w leczeniu białaczek limfatycznych.

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

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie bendamustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84.4 (obwodowy chłoniak z komórek T), C91 (białaczka limfatyczna), C91.4 (białaczka włochatokomórkowa (hairy-cell)), rozumianego jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej.

Problem zdrowotny

C91 Białaczka limfatyczna

Wg klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia, kodem C91 oznaczana jest białaczka limfatyczna. W obrębie tego kodu wyróżnia się następujące podkody:

- C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna
- C91.1 Przewlekła białaczka limfocytowa
- C91.2 Podostra białaczka limfocytowa
- C91.3 Białaczka prolimfocytarna
- C91.4 Białaczka włochatokomórkowa
- C91.5 Białaczka dorosłych z komórek T
- C91.7 Inna białaczka limfatyczna
- C91.9 Białaczka limfatyczna, nie określona

ICD-10: 84.4 Obwodowy chłoniak z komórek T

Chłoniaki z obwodowych komórek T stanowią około 5–10% wszystkich nowotworów limfoproliferacyjnych w krajach zachodnich, w Polsce nie więcej niż 3%. Stosunkowo najczęstszą w Europie i Ameryce Pn. postacią PTCL(ang. peripheral T-cell lymphoma – chłoniak z obwodowych komórek T) jest PTCL-NOS (ang. peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified - chłoniak z obwodowych komórek T nieokreślony), czyli chłoniak z obwodowych komórek T, nieokreślony. To pojęcie obejmuje w większości chłoniaki węzłowe, które nie odpowiadają innym rozpoznawalnym formom chłoniaków T-komórkowych.

Obraz histopatologiczny węzłów chłonnych pacjentów jest heterogenny, rozrost ma charakter okołokorowych lub rozlanych nacieków zmieniających prawidłową budowę. Stanowi on mieszaninę atypowych komórek limfoidalnych niekiedy na tle komórek zapalnych w postaci eozynofików, plazmacytów i histiocytów. W większości przypadków obecne są średniej do dużej wielkości komórki limfoidalne. U prawie wszystkich pacjentów stwierdza się klonalną rearanżację receptora komórek T, w połowie przypadków obecny jest złożony kariotyp. Niektóre przypadki PTCL-NOS CD30+ są bardzo podobne do ALK-ALCL – różnią się tylko morfologicznie

Dominującą manifestacją kliniczną jest limfadenopatia i hepatosplenomegalia. Ocena zajęcia szpiku oparta tylko na cechach morfologicznych komórek musi być ostrożna ze względu na subtelność zmian lub różnorodność reakcji szpiku na chłoniaka albo podobieństwo do innych limfoproliferacji. Obecność komórek chłoniakowych we krwi nie jest częstym znaleziskiem, natomiast skóra i przewód pokarmowy są wtórnie częściej zajęte. Możliwe jest też pierwotne zajęcie innych narządów.

U większości chorych rozpoznanie jest ustalane w IV stadium zaawansowania choroby przy obecności cech złego rokowania. Możliwa jest ocena zaawansowania klinicznego rutynowymi metodami, z zastrzeżeniem, że tomografia komputerowa może przeoczyć niektóre przypadki zlokalizowane pozawęzłowo. Dlatego uważa się, że PET-scanning może bardziej precyzyjnie ustalić stadium zaawansowania.

Obecnie nie ma ustalonego standardu leczenia PTCL. Wykorzystywano różne schematy leczenia oprócz CHOP, jak DHAP, m-BACOD, ProMACE-CytaBOM, COPBLAM bez wyraźnej przewagi

któregokolwiek z nich nad CHOP. Badania kliniczne z wykorzystaniem analogów puryn oraz preparatów platyny nie wykazały lepszych wyników.

ICD-10: 91.4 Białaczka włochatokomórkowa

Białaczka włochatokomórkowa jest rzadką chorobą nowotworową dojrzałych limfocytów B lub T występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach, z obecnością małych komórek limfoidalnych z wypustkami cytoplazmatycznymi.

HCL stanowi 2-3% wszystkich białaczek u dorosłych. Zapadalność w Europie Zachodniej i Ameryce Północnej szacuje się na 1 przypadek na 3 mln rocznie. Mediana wieku przy rozpoznaniu to 52 lat, choroba występuje 4-krotnie częściej u mężczyzn. Nie występuje u dzieci.

Etiologia choroby jest nieznana. Prawdopodobnie jest to narażenie na promieniowanie jonizujące i organiczne rozpuszczalniki oraz zakażenie wirusem Epsteina i Barr. U ok. 40% chorych stwierdza się klonalną nieprawidłowość chromosomu 5. U wszystkich chorych występuje mutacja genu BRAF.

Ok. 25% chorych nie zgłasza objawów w chwili rozpoznania. Najczęściej odnotowywanymi objawami HCL są powiększenie śledziony, wątroby, węzłów chłonnych, nacieki białaczkowe w skórze. Wśród innych objawów wymienia się: osłabienie, utrata masy ciała, potliwość, uczucie pełności w jamie brzusznej, zwiększona skłonność do krwawień i do zakażeń.

Diagnostykę rozpoczyna się często dopiero po stwierdzeniu uporczywych powikłań infekcyjnych, narastającego osłabienia, zaburzeń krzepnięcia czy objawowej splenomegalii. W celu rozpoznania HCL wykonuje się morfologię krwi obwodowej (diagnozowanie pancytopenii, leukocytozy, „włochate” komórki białaczkowe stanowią do 20% leukocytów), morfologię szpiku, badania cytogenetyczne i molekularne.

Wykazano dużą skuteczność leczenia białaczki włochatokomórkowej analogami puryn, takimi jak kladrybina i pentostatyna. W razie nieskuteczności stosuje się inny lek z grupy analogów puryn, interferon alfa, rytuksymab lub splenektomię.

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. Wskazany jest do stosowania w przypadkach:

- 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.
- 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, 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.

Alternatywna technologia medyczna

Według eksperta obecnie stosuje się: dla wskazania C84.4 schemat CHOP, CHOEP, DHAP, ESHAP, gemcytabinę, dla C91- FCR, FR, chlorambucil ± rytuksymab, natomiast dla wskazania C91.4-kladrybinę, rytuksymab, interferon alfa.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy włączono 4 badania pierwotne. Dwa badania dotyczyły nowotworów z komórek T – jednoramienne badanie II fazy (Damaj 2013) i badanie retrospektywne (Ziaja 2013). Znalezione

jedną publikację dotyczącą stosowania bendamustyny w schemacie z rytksymabem w leczeniu białaczki włochatokomórkowej (Burotto 2013). Odnaleziono wyłącznie jedno badanie niskiej jakości (Fraser 2013) dotyczące zastosowania bendamustyny w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej.

Do jednoramiennego badania Damaj 2013 włączono 60 pacjentów z opornym lub nawrotowym PTCL i CTCL, którym podawano 6 cykli bendamustyny w dawce 120mg/m². Wskaźnik ORR oszacowany po 3 cyklach terapii osiągnęło 50% pacjentów, w tym 28% CR oraz 22% PR, 45% odnotowano progresję choroby, natomiast u 3 nie nastąpiła zmiana w stanie zdrowia. Mediana dla wskaźnika PFS wyniosła 3,63 miesięcy.

Do retrospektywnego badania Ziaja 2013 włączono 20 pacjentów z nowotworami z komórek T, którzy otrzymali bendamustynę w dawce 60 – 100mg/m² w zależności od wieku, wcześniejszego leczenia oraz ogólnej kondycji. W wyniku zastosowanej interwencji CR uzyskano u 2 pacjentów, natomiast PR u 9 chorych. Wskaźnik OR uzyskano na poziomie 55%. Mediana okresu obserwacji wyniosła 6 miesięcy, wówczas oszacowano wskaźniki PFS (ang. progression-free survival – przeżycie wolne od progresji choroby), OS (ang. overall survival – przeżycie całkowite) i DOR (ang. duration of response – czas do uzyskania odpowiedzi), które wyniosły kolejno 44%, 67% oraz 61%. U 3 pacjentów z PR nastąpiła progresja choroby po 3,4 oraz 7 miesiącu.

Celem badania Burotto 2013 było określenie bezpiecznej i skutecznej dawki bendamustyny. Zastosowaną interwencją był rytksymab+bendamustyna w dawce 70mg/m² lub 90mg/m² u pacjentów z HCL. Do badania włączono 12 pacjentów.

W rezultacie osiągnięto wskaźnik ORR=100% (ORR – ang. objective response rate - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie). W poszczególnych grupach osiągnięto CR (ang. complete response – całkowita odpowiedź) u 50% pacjentów przyjmujących 70mg/m² bendamustynę oraz 67% z grupy 90mg/m², wśród nich nie odnotowano minimalnej choroby resztkowej kolejno u 67% oraz 100%. W całej populacji 42% pacjentów osiągnęło PR (ang. partial response – częściowa odpowiedź). Mediana czasu do osiągnięcia całkowitej odpowiedzi na leczenie była wyższa w grupie przyjmującej 70 mg/m² bendamustynę, niż 90 mg/m² i wyniosła 223 vs 111 dni. Porównanie dwóch grup pacjentów przyjmujących różne dawki bendamustyny nie wykazuje dużych heterogeniczności w wynikach odpowiedzi na leczenie. Zauważalną różnicę można jedynie dostrzec w wysokości mediany czasu do wystąpienia CR.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Damaj (2013) 60 pacjentów otrzymało w sumie 218 cykli bendamustyny. Redukcja dawki była konieczna w przypadku 15 osób, z powodu toksyczności hematologicznej (n=7), infekcji (n=3), zmęczenia (n=2), wieku (n=1), spadku wagi (n=1), nadwrażliwości (n=1).

Najczęściej odnotowywano hematologiczne zdarzenia niepożądane. Neutropenie i trombocytopenie w stopniu 3 lub 4 rozpoznano kolejno u 34 pacjentów (56%) oraz 23 (38%). 23 pacjentów (38%) otrzymało transfuzję RBC oraz 16 (27%) transfuzję płytek krwi. Wśród innych, niehematologicznych zdarzeń miały miejsce infekcje, reakcje skórne, zapalenia błon śluzowych oraz arytmie. Wszystkie odnotowane działania niepożądane były odwracalne. W skutek wystąpienia infekcji doszło do 4 zgonów. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 48 pacjentów, w tym u 17 z PD, 31 pacjentów miało w sumie 82 SAEs niezwiązanych z progresją choroby.

W badaniu Ziaja 2013 wśród włączonych do badania pacjentów u 44% odnotowano wystąpienie neutropenii, u 25% trombocytopenii, natomiast u 19% anemii (wszystkie zdarzenia w stopniu 3-4). U 3 pacjentów rozwinęło się zapalenie płuc (w tym jedna aspergiloza inwazyjna), u jednego wstrząs septyczny. Podczas badania 7 pacjentów zmarło, wszyscy z powodu progresji choroby.

W badaniu Burotto (2013) 12 pacjentów w sumie otrzymało 72 cykle BR (bendamustyna+rytksymab). Wśród nich najczęstszym toksycznym działaniem była trombocytopenia, którą odnotowano u 67% w grupie 70 mg/m² oraz 100% w grupie 90 mg/m², limfopenia (67% i 83%), neutropenia (33% i 50%) oraz leukopenia (67% i 50%). Najczęstsze toksyczne działania w stopniu III – IV to limfopenia (67% i 83%), trombocytopenia (67% i 83%), leukopenia (67% i 50%) oraz neutropenia (17% i 33%). Inne niehematologiczne zdarzenia były często związane

z przyjmowaniem ritksymabu i należały do nich dreszcze (po 67% w obu grupach), nudności (67% i 33%), wyższe ALT (57% i 50%) oraz gorączka (33% i 67%). Natomiast z przyjmowaniem bendamustyny wiązało się wystąpienie zaburzenia smaku (33% i 17%).

Na podstawie odnalezionych badań pierwotnych oraz informacji z Charakterystyki Produktu Leczniczego można stwierdzić, że najczęstsze działania niepożądane występujące podczas stosowania bendamustyny to objawy hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia, neutropenia), toksyczność dermatologiczna (reakcje nadwrażliwości), objawy ogólnoustrojowe (gorączka), objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W ramach aktualnie dostępnego wykazu leków refundowanych (MZ 23.12.2013) bendamustyna jest dostępna w ramach kategorii B (programy lekowe) oraz kategorii C (chemioterapia). Oba produkty lecznicze zawierające bendamustynę znajdują się w grupie limitowej „1115.0, Bendamustyna”. Ich poziom odpłatności to: bezpłatnie, a dopłata świadczeniobiorcy wynosi 0 zł.

Zakres wskazań refundacyjnych określają następujące załączniki do obwieszczenia Ministra Zdrowia: B.51 i C.67.

Załącznik B.51 to opis programu lekowego: „Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 83, C 85, C 88.0)”.

Załącznik C.67 określa następujące wskazania do refundacji w ramach chemioterapii: C91.1 Przewlekła białaczka limfocytowa w przypadku:

- a) przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta)
 - leczenie I rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę,
- b) przewlekłej białaczki limfocytowej
 - leczenie II i następnych linii u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny

Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia (lata 2012 i 2013) bendamustyna w rozpoznaniu: ICD-10 C91, C91.4 oraz C84.4 wydano łącznie 10 zgód na leczenie bendamustyną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. W 2012 roku wydano 5 zgód (na 5 wniosków) na leczenie w rozpoznaniu C91 gdzie wartość leku dla cyku – zgoda wynosi 285 183,72zł. W 2013 w rozpoznaniu C84.4 i C91 wydano po 2 zgody (na 2 wnioski w obu przypadkach) na wartość leku dla cyklu – zgoda 171 728,43 zł dla wskazania C84.4 i 106 125,60zł dla wskazania C91. We wskazaniu C91.4 wydano jedną zgodę (na 1 wniosek) o wartości leku dla cyklu – zgoda wynoszącej 48 988,80zł.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia obwodowego chłoniaka z komórek T (NCCN - National Comprehensive Cancer Network 2014, PUO - Polska Unia Onkologii 2013, BCSF - British Committee for Standards in Haematology 2013 oraz ESMO - European Society for Medical Oncology 2013), 3 dotyczące leczenia białaczki włochatokomórkowej (NCCN 2014, BCSF 2011 i PUO 2013), a także 3 rekomendacje na temat leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (NCCN 2013, PUO 2013, PBCN – Pan Birmingham Cancer Network 2011). Tylko w jednej rekomendacji klinicznej została wymieniona bendamustyna. W publikacji ESMO 2013 dotyczącej obwodowego chłoniaka z komórek T podano informacje, że bendamustyna należy do nowych leków, które umożliwiają uzyskanie 29-47% wskaźnika ORR z 11-29% CR.

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji dotyczącej refundowania bendamustyny ze środków publicznych we wskazaniach wymienionych w zleceniu MZ.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 2.10.2013r. Ministra Zdrowia (znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie bendamustyny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C84.4; C91; C91.4, rozumianego jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 24 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 28/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie bendamustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84.4, C91, C91.4 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie bendamustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84.4, C91, C91.4 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport nr: AOTM-OT-431-41/2013. Bendamustyna we wskazaniach: Obwodowy chłoniak z komórek T (C84.4), Białaczka limfatyczna (C91), Białaczka włochatokomórkowa (hairy-cell) (C91.4) Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, styczeń 2014 r.