



Rekomendacja nr 119/2012

z dnia 26 listopada 2012 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

Levact (bendamustinum hydrochloridum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, pudełko kartonowe, 5 fiolek po 100 mg, EAN: 5909990802234 we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL)

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Levact (bendamustinum hydrochloridum) we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemoterapii, w oddzielnej grupie limitowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Levact (bendamustinum hydrochloridum) we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemoterapii, w oddzielnej grupie limitowej.

Korzyści zdrowotne wynikające ze stosowania bendamustyny u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową zostały wystarczająco wiarygodnie udokumentowane. Wyniki terapii bendamumustyną we wnioskowanym wskazaniu, w porównaniu do terapii chlorambucylem, który stanowi standard leczenia u chorych, u których nie należy stosować fludarabiny, wskazują na istotne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby oraz wyższą ogólną odpowiedź na leczenie.

Wyniki przeprowadzonych analiz ekonomicznych wskazują, że stosowanie bendamustyny we wnioskowanym wskazaniu jest efektywne kosztowo. Na podstawie zgromadzonych danych należy uznać za słuszne, aby bendamustyna w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) została objęta finansowaniem ze środków publicznych w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemoterapii, w oddzielnej grupie limitowej, pomimo konieczności poniesienia dodatkowych kosztów z budżetu płatnika publicznego.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Levact (bendamustinum hydrochloridum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, pudełko kartonowe, 5 fiolek po 25 mg, EAN: 5909990802210



Levact (bendamustinum hydrochloridum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, pudełko kartonowe, 5 fiolek po 100 mg, EAN: 5909990802234 określił kategorię dostępności refundacyjnej: w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, we wskazaniu C91.1 - przewlekła białaczka limfocytowa, tj. przewlekła białaczka limfocytowa (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) – leczenie I rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę; z poziomem odpłatności: lek wydawany bezpłatnie przy proponowanej

Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*; ICD-10: C91.1) jest chorobą nowotworową, w przebiegu której dochodzi do zahamowania apoptozy limfocytów B, co w rezultacie prowadzi do ich akumulacji z naciekaniem szpiku kostnego, węzłów chłonnych, śledziony oraz rzadziej innych narządów.

Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia, CLL to postać białaczkowa chłoniaka limfocytowego (SLL, *small lymphocytic lymphoma*), a jedyną różnicę stanowi pierwotne zajęcie szpiku kostnego z obecnością krążących we krwi małych limfocytów.

CLL powstaje w wyniku skumulowania się nabytych (nie dziedzicznych) uszkodzeń DNA (w obrębie genów kodujących łańcuchy ciężkie immunoglobulin (IgHV) w komórkach macierzystych typu B w szpiku. Komórki białaczkowe gromadzą się w szpiku w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej nie upośledzają produkcji prawidłowych krwinek tak bardzo, jak w ostrej białaczce limfocytowej, dlatego przebieg CLL w jej początkowym stadium jest łagodniejszy.

Najstarszymi i nadal bardzo przydatnymi systemami rokowniczymi są dwie klasyfikacje- Rai i Bineta, uwzględniające parametry kliniczne (limfadenopatia i hepatosplenomegalia) oraz laboratoryjne (niedokrwistość i małopłytkowość).

CLL w początkowym okresie przebiega bezobjawowo i często jest wykrywana przypadkowo, podczas rutynowej kontroli morfologii krwi. Pierwszym klinicznym symptomem choroby mogą być objawy ogólne (utrata masy ciała > 10% w ciągu 6 miesięcy, podwyższona temperatura ciała bez cech infekcji utrzymująca się > 2 tygodnie, poty, osłabienie). Podczas badania przedmiotowego, u części chorych na CLL można stwierdzić różnego stopnia limfadenopatię obwodową, rzadziej powiększenie śledziony i/lub wątroby. Rzadko obserwuje się nacieki w skórze, tkance chłonnej, pierścienie Waldeyera. Mogą występować wtórne zaburzenia regulacji układu odpornościowego, objawiające się obecnością różnych procesów autoimmunizacyjnych oraz skłonnością do oportunistycznych infekcji. U chorych na CLL częściej występują infekcje wirusowe oraz bakteryjne skóry, płuc, nerek i innych narządów.

Rozpoznanie CLL opiera się na następujących kryteriach zaproponowanych przez *National Cancer Institute*: limfocytoza krwi obwodowej większa niż 5,0 G/l; limfocyty morfologicznie dojrzałe, odsetek prolimfocytów i komórek limfoplazmocytowych nie przekracza 5%; limfocyty w biopsji aspiracyjnej stanowią powyżej 30% komórek (komórkowość szpiku prawidłowa); monoklonalna ekspresja łańcuchów lekkich immunoglobulin na limfocytach CLL; ekspresja antygenów pan-B; ekspresja CD5 i CD23. Diagnostyka obejmuje pełne i dokładne badanie internistyczne łącznie z zaleceniem biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego, morfologię krwi obwodowej.

Decyzja o leczeniu stanowi wypadkową stopnia zaawansowania CLL, obecności objawów choroby utrudniających funkcjonowanie chorego oraz jej aktywności, ocenianej w pewnym okresie, minimum 2 miesięcy. Ocenia się, że około 1/3 chorych na CLL wymaga leczenia w chwili rozpoznania, 1/3 po dłuższym okresie obserwacji, natomiast pozostali pacjenci nie wymagają terapii.

^a W analizach uwzględniona wyższa, odpowiadająca pod względem ceny za mg opakowaniu mniejszemu.

Wraz z wprowadzeniem nowych metod terapii, celem leczenia CLL stało się, szczególnie u osób młodszych, uzyskanie całkowitej remisji (a nawet eradykacji choroby resztkowej), co istotnie wydłuża czas wolny od choroby oraz czas całkowitego przeżycia, a także poprawia jakość życia z utrzymaniem aktywności zawodowej. Wskazaniami do rozpoczęcia leczenia CLL są: objawy ogólne; naciekanie szpiku kostnego (postępująca niedokrwistość i/lub małopłytkowość); masywna splenomegalia (> 6 cm); masywna limfadenopatia (> 10 cm w największym wymiarze); ponad 50-procentowy wzrost limfocytozy w okresie krótszym niż 2 miesiące (lub czas podwojenia limfocytozy < 6 miesięcy); powikłania autoimmunizacyjne: niedokrwistość hemolityczna i/lub małopłytkowość immunizacyjna .

Przebieg naturalny CLL charakteryzuje się dużą heterogennością. Pomimo że jest to choroba łagodna, to jednak tylko u około 30% chorych obserwuje się długie, nawet 10–20-letnie przeżycie, zwykle bez leczenia.

U pozostałych chorych białaczka wykazuje od początku agresywny przebieg lub wczesną progresję po zastosowanej terapii. Dlatego bardzo istotne dla precyzyjnej oceny rokowania i wyboru optymalnego leczenia jest określenie czynników prognostycznych (PUO 2009).

Rokowanie pogarsza się w przypadku wystąpienia zespołu Richtera (ok. 10% chorych)-transformacji CLL do rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*). Jest to postać chłoniaka o dużym stopniu złośliwości, pierwotnie opornego na leczenie.

Rzadko transformacja przyjmuje obraz chłoniaka z komórek płaszczka lub chłoniaka Hodgkina (PUO 2009).

W przebiegu CLL stosunkowo często dochodzi do rozwoju powikłań autoimmunizacyjnych, takich jak niedokrwistość autoimmunohemolityczna (ok. 10–20% chorych), aplazja czysto czerwonych krwinek, małopłytkowość autoimmunizacyjna i granulocytopenia autoimmunizacyjna. Wydaje się, że zespoły te nie pogarszają rokowania w CLL i zwykle dobrze reagują na leczenie.

Odrębnym problemem zaburzeń odpornościowych w CLL stanowi obniżenie odporności, powodujące u niektórych chorych znacząco podatność na infekcje (zarówno wirusowe, jak i bakteryjne), które są u nich częstą przyczyną zgonów (PUO 2009).

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęściej występującą białaczką u ludzi dorosłych w Europie i Ameryce Północnej (25–30% białaczek, 2,5/100 000/rok). Średnia wieku w momencie rozpoznania wynosi 65 lat, mężczyźni chorują dwukrotnie częściej (PUO 2009).

Według informacji z Krajowego Rejestru Nowotworów, liczba zachorowań na białaczki limfatyczne w 2009 roku wśród mężczyzn, wynosiła 959 przypadków, a wśród kobiet 669 (dane z 2010 roku z prezentacji: KRN w 2010 roku, liczba zachorowań na białaczki limfatyczne (C91) – 904 (st. wsp. 4,1/100 tys.) wśród mężczyzn, 710 (2,4/100 tys.) wśród kobiet. Wyraźny wzrost zachorowań obserwuje się po 55 r.ż. Wartości te odpowiadają standaryzowanym współczynnikom zachorowalności na poziomie 4,3/100 tys. u mężczyzn oraz 2,5/100 tys. u kobiet. Najwięcej zachorowań (zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet) odnotowano w przedziale wiekowym między 60 a 64 rokiem życia (138 przypadków) oraz pomiędzy 70 i 74 rokiem życia (125 przypadków). W 2010 roku liczba zgonów z powodu białaczek limfocytowych wynosiła 689 wśród mężczyzn i 527 wśród kobiet. Standaryzowany współczynnik zgonów z powodu białaczek limfatycznych w 2010 roku dla mężczyzn wynosił 2,5/100 tys., natomiast dla kobiet osiągnął 1,2/100 tys.

Opis wnioskowanego świadczenia

Mechanizm działania bendamustyny polega na tworzeniu wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji. Dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy i naprawy DNA.

Wskazanie wnioskowane zleceniem Ministra Zdrowia obejmuje przewlekłą białaczkę limfocytową C91.1 (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) – leczenie I rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę. Pozostałe zarejestrowane wskazania to chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu oraz szpiczak mnogi (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona).

Aktualny status refundacyjny: bendamustyna dotychczas nie została objęta refundacją. Możliwość finansowania leczenia obejmuje schemat chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem

pozytywnego zaopiniowania wniosku przez lekarza prowadzącego, dyrektora szpitala, dyrektora oddziału wojewódzkiego NFZ oraz konsultanta wojewódzkiego.

Alternatywne technologie medyczne

W I linii leczenia CLL (Binet B/C) terapia uzależniona jest od ogólnej kondycji pacjenta i obecności chorób towarzyszących. U pacjentów młodych, w dobrym stanie ogólnym i bez chorób towarzyszących, stosuje się schemat oparty na fludarabinie lub innym analogu puryn. Najczęściej jest to schemat fludarabina – cyklofosfamid – rytuksymab.

Pacjenci starsi, z chorobami towarzyszącymi, nietolerujący puryn, otrzymują najczęściej chlorambucyl w monoterapii lub np.: w połączeniu z rytuksymabem. Stosowanie bendamustyny, często razem z rytuksymabem, zalecane jest jako alternatywa dla chlorambucylu.

W leczeniu stosuje się także: kladrybinę, pentostatynę, kortykosteroidy, alemtuzumab, ofatumumab, etopozyd, cytarabinę, doksorubicynę, winblastynę, winkrystynę i związki platyny.

Komparatory wybrane przez wnioskodawcę to monoterapia chlorambucylem (CHLO), który jest zalecany i refundowany w ramach schematu chemioterapii lub alemtuzumabem (ALM) – który jest zalecany, ale nier refundowany (istnieje możliwość finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej).

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bendamustyny (BEN) w porównaniu do chlorambucylu (CHLO) oraz alemtuzumabu (ALM) w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) u pacjentów, u których niewłaściwe jest zastosowanie fludarabiny (FLU).

Brak badań z porównaniem bendamustyny z alemtuzumabem uniemożliwił porównanie bezpośrednio ocenianych interwencji. Wysoka heterogeniczność odnalezionych porównań obydwu interwencji z chlorambucylem znacznie zwiększała niepewność porównania pośredniego, dlatego nie analizowano zidentyfikowanych wyników.

Analiza kliniczna wnioskodawcy opiera się na dowodach z jednego randomizowanego badania klinicznego, bez zaślepienia. W publikacji opisującej badanie nie opisano sposobu przeprowadzenia randomizacji, nie przedstawiono dokładnych danych liczbowych dotyczących utraty pacjentów, z powodów innych niż nieakceptowalna toksyczność. Jedyne odnalezione badanie bezpośrednio porównujące BEN z CHLO prowadzone było z udziałem pacjentów, którzy nie stanowili dokładnie populacji docelowej dla problemu decyzyjnego, gdyż do badania kwalifikowani byli pacjenci, u których potencjalnie można zastosować fludarabinę. Przeciwwskazania do stosowania fludarabiny obejmują m.in. zły stan ogólny oraz podeszły wiek pacjentów (powyżej 75 lat). Natomiast populacja włączona do badania *Knauff 2009* to pacjenci w wieku poniżej 75 lat o stopniu sprawności ogólnej ocenianej od 0 do 2 wg. 5. stopniowej skali WHO (gdzie 0 oznacza sprawność prawidłową a 5 zgon).

Wyniki uzyskane po medianie czasu obserwacji 35 miesięcy (*Knauf 2009*) wskazywały na istotnie statystycznie wyższą ogólną odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate*, ORR) w grupie stosującej BEN w porównaniu do grupy stosującej CHLO. Wyniki istotnie statystycznie osiągnęły również składowe: CR (odpowiedź całkowita na leczenie, ang. *complete response*) i nPR (częściowa guzkowa odpowiedź na leczenie, ang. *nodular partial response*) (z wyjątkiem populacji w stadium C wg. Bineta). Wyniki otrzymane w czasie obserwacji 54 miesięcy (mediana obserwacji) (*Knauf 2012*) również wskazywały na przewagę bendamustyny, ale nie były istotnie statystycznie (z wyj. całkowitej odpowiedzi, która ma istotność statystyczną). Stwierdzono również, że bendamustyna w porównaniu do chlorambucylu istotnie statystycznie wydłużała czas wolny od progresji choroby (PFS), zarówno dla wyników z pierwszego, jak i z drugiego okresu obserwacji. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy bendamustyną a chlorambucylem we wpływie na przeżycie całkowite (OS).

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Ograniczeniem analizy bezpieczeństwa jest niewielka liczba danych oceniających bezpieczeństwo bendamustyny w warunkach praktycznego jej stosowania. Większość zaprezentowanych danych pochodzi z badań eksperymentalnych.

Porównania bezpieczeństwa stosowania BEN z CHLO dokonano na podstawie wyników badania Knauf 2009. U pacjentów leczonych bendamustyną istotnie statystycznie częściej dochodziło do wycofania z badania z powodu nieakceptowanej toksyczności oraz występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych takich jak neutropenia/ granulocytopenia, leukopenia i limfopenia, ogółem oraz 3/4 stopnia. Ponadto, stosowanie bendamustyny wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych niehematologicznych, takich jak wymioty, biegunka, gorączka, infekcja i hiperurykemia, ogółem (dla zdarzeń 3. i 4. stopnia nie odnotowano wyników istotnych statystycznie). W analizie wnioskodawcy, oprócz wyników pochodzących z badania Knauf 2009, zamieszczono również wyniki dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badań klinicznych I/II fazy oraz randomizowanego badania klinicznego porównującego zastosowanie bendamustyny i fludarabiny w drugiej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. Jednakże ze względu na niską jakość tych badań, powodowaną małą liczebnością włączonej populacji, otwartym schematem prowadzenia badań oraz brakiem grupy kontrolnej uniemożliwiającym ocenę siły interwencji lub ryzyka względem komparatora, nie zostały one uwzględnione w analizie weryfikacyjnej Agencji.

Z danych odnalezionych na stronach agencji zajmujących się oceną bezpieczeństwa leków (tj. FDA, EMA, URPL i MHRA) wynika, że stosowanie bendamustyny może wiązać się z występowaniem następujących zdarzeń niepożądanych: anafilaksja, świąd, ból, opuchnięcie oraz podrażnienie skóry w miejscu podania. Leczenie bendamustyną, zwłaszcza podczas I cyklu leczenia, związane było również z wystąpieniem zespołu gwałtownego rozpadu guza, który bez podania odpowiedniego leczenia może prowadzić do ostrej niewydolności nerek, a w konsekwencji do zgonu chorego.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Wniosek podmiotu odpowiedzialnego dotyczy objęcia finansowaniem ze środków publicznych przedmiotowego produktu leczniczego w ramach schematu chemioterapii.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena kosztów i efektów zdrowotnych stosowania bendamustyny w porównaniu z opcją terapeutyczną: chlorambucylem w pierwszej linii terapii, u pacjentów w stadium zaawansowania według klasyfikacji Binet B/C, u których terapia skojarzona fludarabiną jest niewłaściwa.

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) oraz kosztów-efektywności (CEA), z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej: płatnika publicznego i pacjenta, w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z kosztami leków, podania, monitorowania, leczenia działań niepożądanych, związanych z leczeniem I i II linii oraz BSC. Wykorzystano model Markowa, adaptowany do warunków polskich.

Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy stwierdzono, iż BEN jest bardziej skuteczną i droższą (co wynika głównie z różnic w koszcie leku, podania leku i leczenia II-liniowego) opcją terapeutyczną w leczeniu białaczki limfocytowej, niż CHLO. Zarówno jednak z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej – płatnika i pacjenta, niezależnie od uwzględnienia RSS, ICER oraz ICUR kształtują się na poziomie znacznie poniżej progu opłacalności.

Z perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS, ICUR oszacowano na 31 714 zł, w wariantcie bez RSS - 32 703 zł. Z perspektywy wspólnej – płatnika i pacjenta, wartości ICUR kształtowały się na poziomie, odpowiednio: 25 455 zł i 26 115 zł. Należy jednak mieć na uwadze, iż ze względu na stwierdzone wątpliwości co do prawidłowości oszacowań, wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta należy uznać za niewiarygodne. W wyniku przeprowadzonych obliczeń własnych Agencji należy stwierdzić, iż ICUR w wariantcie analizy z perspektywy wspólnej wyniósł: 31 721 zł (z RSS) i 32 711 zł (bez RSS).

Analiza probabilistyczna wykazała, że stosowanie bendamustyny zamiast chlorambucylu jest opłacalne w warunkach polskich z ponad 94% prawdopodobieństwem.

Oszacowania w analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono w oparciu o zaproponowane ceny zbytu netto dla produktu leczniczego Levact, na poziomie: 1510,42 zł (12,08 zł za mg) dla opakowania 5 x 25 mg oraz 6041,68 zł (12,08 za mg) dla opakowania 5 x 100 mg. W wariantcie z RSS wykorzystano zaś ceny, odpowiednio: 1434,90 zł (11,48 za mg) oraz 5739,59 zł (11,48 za mg).

Analiza progowa, dla proggu opłacalności obowiązującego od 12 listopada 2012 r., w wysokości 105 801 zł, wykazała, iż bendamustyna pozostaje opłacalna z perspektywy płatnika publicznego przy cenach: 7 090,00 zł za opakowanie 5 x 25 mg oraz 28 360,00 zł za opakowanie 5 x 100 mg. Z perspektywy wspólnej (po korekcie w modelu wnioskodawcy), ceny progowe wyniosły, odpowiednio: 7 089,39 zł i 28 357,54 zł.

Wnioskując na podstawie wyników analizy ekonomicznej wnioskodawcy, należy przede wszystkim wziąć pod uwagę, iż oparto ją na wynikach jednego randomizowanego badania klinicznego, porównującego efektywność kliniczną bendamustyny i chlorambucylu, odznaczającego się niską jakością. Agencja stwierdziła ponadto istnienie innych ograniczeń, poddając w wątpliwość niektóre założenia analizy wnioskodawcy (oszacowanie wielkości dodatkowego efektu, długość cyklu, niepewność niektórych źródeł i in.).

Na podstawie odnalezionych analiz ekonomicznych można wnioskować o kosztowej efektywności bendamustyny w I linii leczenia białaczki limfocytowej w porównaniu do chlorambucylu zarówno w dożywotnim, jak i 10 letnim horyzoncie czasowym. Choć terapia BEN jest droższa, odznacza się lepszą skutecznością kliniczną niż CHLO w ocenianym wskazaniu. Należy jednak mieć na uwadze, iż wszystkie badania były sponsorowane przez podmioty związane z wytwarzaniem i dystrybucją bendamustyny, ponadto, 2 analizy mają formę posterów konferencyjnych i nie jest możliwa szczegółowa ocena ich założeń, zaś publikacja *Woods 2012* powstała na bazie aplikacji złożonej do NICE, którą przygotowano w oparciu o model adaptowany później do warunków polskich.

Propozycje i uwagi do instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

^b cena uwzględniona w analizach HTA; w oficjalnym dokumencie jest niższa

Z analizy otrzymanych od wnioskodawcy materiałów wynika, że dostarczona analiza kliniczna oparta jest głównie o jedno randomizowane badanie kliniczne, które dowodzi wyższości wnioskowanego leku nad alternatywnymi technologiami medycznymi refundowanymi w danym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem przedstawionej analizy wpływu na budżet jest prognoza wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu bendamustyny ze środków publicznych w I linii terapii przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów w stadium zaawansowania według klasyfikacji Binet: B/C, u których zastosowanie leczenia z udziałem fludarabiny jest niewłaściwe, oraz porównanie ich z aktualnie ponoszonymi wydatkami na leczenie tej populacji pacjentów.

Prognozowana liczebność populacji docelowej wynosi po około 175 osób w latach 2013-2015. W scenariuszu prognozowanym populacja pacjentów leczonych bendamustyną w kolejnych latach będzie się kształtowała na poziomie, 122, 140 oraz 158 pacjentów.

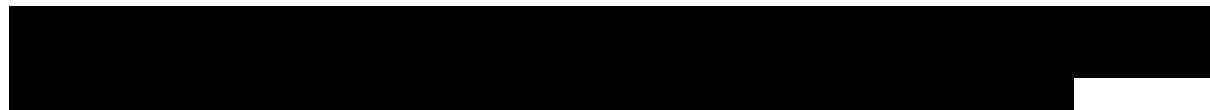
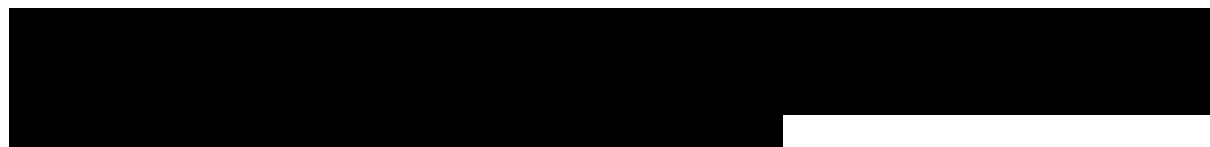
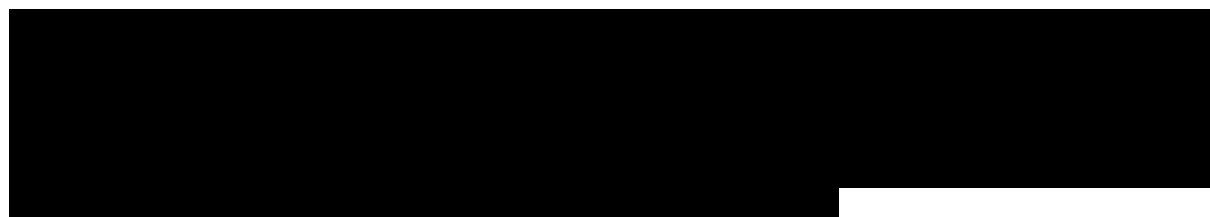
W analizie założono finansowanie bendamustyny w ramach odrębnej grupy limitowej.

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego, w 3-letnim horyzoncie czasowym.

W scenariuszu istniejącym przyjęto, iż analizowana populacja docelowa jest leczona z udziałem chlorambucylu. W scenariuszu nowym, przyjęto, iż w przypadku pozytywnej decyzji o finansowaniu bendamustyny w leczeniu CLL, 30% populacji docelowej leczonej w chwili obecnej chlorambucylem zostanie objęta leczeniem z udziałem ocenianego leku. Koszty przyjęto na podstawie oszacowań otrzymanych w wyniku analizy ekonomicznej, z wyjątkiem kosztów związanych z współpłaceniem pacjenta.



Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej



Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Spośród odnalezionych rekomendacji dotyczących wnioskowanego wskazania – I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej – 2 odnoszą się do stosowania bendamustyny. Wszystkie rekomendacje zalecają BEN jako opcję terapeutyczną w szczególnych grupach chorych: u osób starszych lub młodszych z chorobami współistniejącymi. Jedna rekomendacja zaleca BEN w monoterapii, jedna w schemacie z rytuksymabem.

Organizacje HAS, NICE, SMC rekomendują finansowanie bendamustyny ze środków publicznych w I linii leczenia pacjentów, u których nie zalecane jest stosowanie schematów zawierających fludarabinę. Jedynie pCODR nie zaleca finansowania bendamustyny w leczeniu CLL, jednak przedstawione rekomendacja jest wstępna, a ocena technologii została wstrzymana.

Rekomendacje kliniczne

National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2012) jako opcję terapeutyczną zaleca bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem w I linii leczenia pacjentów z CLL z delecją 11q, bez delecji 11q lub 17p w starszym wieku (>70 roku życia) lub młodszych z chorobami współistniejącymi.

Według European Society for Medical Oncology (ESMO 2011) bendamustyna zalecana jest jako opcja terapeutyczna dla chlorambucylu i analogów puryn w zredukowanych dawkach u pacjentów w stadium według Binet A i B z aktywną chorobą, Binet C; Rai 0–II z objawami choroby, Rai III–IV z chorobami towarzyszącymi.

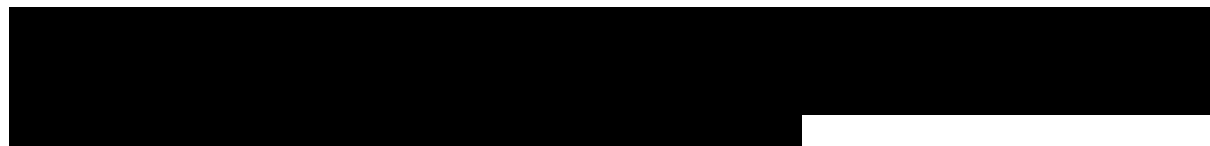
Rekomendacje refundacyjne

The pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR, 2012) nie zaleca finansowania bendamustyny w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej; pCODR uzasadnia decyzję faktem, że ocena technologii oparta jest na podstawie małych, niepublikowanych, randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych, które pERC (pCODR Expert Review Committee) uznał za nieodpowiednie do oceny, czy istnieje korzyść w stosunku do leczenia alternatywnego. Przedstawiona przez pCODR rekomendacja jest wstępna, a ocena technologii została wstrzymana. pERC ma wątpliwości co do informacji na temat opłacalności stosowania bendamustyny we wnioskowanym wskazaniu, zauważając, że przedstawiony przez wnioskodawcę model ekonomiczny posiada podstawowe błędy i nie został właściwie walidowany. Zwrócono się z prośbą o dostarczenie oceny ekonomicznej z właściwym modelowaniem korzyści w zakresie przeżycia w celu ustalenia efektywności kosztowej zastosowania BEN, w terminie 6 miesięcy.

National Institute for Health and Clinical Excellence.(NICE, 2011) rekomenduje bendamustynę w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium Binet B/C) u pacjentów, u których zastosowanie schematów z fludarabiną jest niewłaściwe. Zastosowanie bendamustyny w leczeniu CLL jest efektywniejsze od chlorambucylu. W porównaniu do chlorambucylu uzyskano lepsze wskaźniki odpowiedzi na leczenie oraz dłuższy czas PFS. Stosowanie BEN jest związane z występowaniem większej ilości zdarzeń niepożądanych, które mogą jednak być akceptowalne w obliczu skuteczności.

The Scottish Medicines Consortium (SMC, 2011) rekomenduje finansowanie bendamustyny w leczeniu przewlekłej białczki limfocytowej. Bendamustyna wpływa znacząco na poprawę wskaźników odpowiedzi oraz czasu przeżycia bez progresji w porównaniu z innym środkiem alkilującym u pacjentów z zaawansowaną wcześniej nie leczoną CLL, chociaż badani pacjenci mogli być młodszy i sprawniejsi niż kwalifikujący się do otrzymywania bendamustyny w szkockiej praktyce klinicznej.

Według Haute Autorité de Santé (HAS, 2010) bendamustyna jest rekomendowana do finansowania ze środków publicznych we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa w I linii leczenia pacjentów, u których nie zalecane jest stosowanie schematów zawierających fludarabinę. Uzasadnienie: Odsetek ogólnej odpowiedzi (68% vs 31%) i mediana przeżycia wolnego od progresji (21,5 miesięcy vs 8,3 miesięcy) były wyższe niż obserwowane w przypadku terapii chlorambucylem. Stopień innowacyjności produktu leczniczego Levact określono na umiarkowany (ASMR III) w porównaniu do chlorambucylu pod względem skuteczności.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29 czerwca 2012 r. (znak pisma: MZ-PLA-460-15020-120/ISU/12), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Levact (bendamustinum hydrochloridum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, pudełko kartonowe, 5 fiolek po 25 mg, EAN: 5909990802210; Levact (bendamustinum hydrochloridum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, pudełko kartonowe, 5 fiolek po 100 mg, EAN: 5909990802234, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 129/2012 z dnia 26 listopada 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Levact (bendamustinum hydrochloridum) (EAN 5909990802234) we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 129/2012 z dnia 26 listopada 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Levact (bendamustinum hydrochloridum) (EAN 5909990802234) we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL).
2. Analiza weryfikacyjna Nr: DS-433-06-2012. Wniosek o objęcie refundacją leku Levact (bendamustinum hydrochloridum) we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL).
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.