



## **Rekomendacja nr 29/2013**

**z dnia 25 lutego 2013 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego**

**Levact (bendamustyna), proszek do sporządzenia koncentratu  
roztworu do infuzji, 5 fiolek po 25 mg, kod EAN 5909990802210  
oraz 5 fiolek po 100 mg, kod EAN 5909990802234**

**w ramach programu lekowego:**

**„Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym  
przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Levact (bendamustyna), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, w opakowaniach: 5 fiolek po 25 mg - kod EAN 5909990802210 oraz 5 fiolek po 100 mg - kod EAN 5909990802234 w ramach programu lekowego: „Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)”.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości<sup>1</sup>, uważa, iż leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu (indolentnych), może być skuteczne w wybranych przypadkach chorych opornych na rytuksymab.

Stosowanie bendamustyny dotyczy wyselekcjonowanej grupy chorych, u których zawiodło leczenie z zastosowaniem terapii rytuksymabem. Kryterium włączenia do terapii w ramach programu jest udokumentowany brak odpowiedzi lub progresja choroby w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, bendamustyna jest lekiem dobrze tolerowanym i skutecznym w zastosowaniu u chorych na chłoniaki indolentne odporne na rytuksymab z chemioterapią lub bez chemioterapii. Dodatkowo bendamustyna nie podlega mechanizmowi krzyżowej oporności z innymi lekami alkilującymi, często stosowanymi w pierwszej linii leczenia u chorych na chłoniaki indolentne.



W trzech dostępnych badaniach jednoramiennych wykazano wysoki odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie (we wszystkich trzech plasował się on na poziomie powyżej 75%).

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne ustalenie mechanizmu podziału ryzyka bardziej opłacalnego dla płatnika publicznego, skutkującego większym obniżeniem ceny leku.

#### **Przedmiot wniosku**

Wniosek dotyczy objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Levact stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)”. Zgodnie z wnioskiem lek miałby być wydawany pacjentom bezpłatnie. Proponowana cena zbytu netto za jedno opakowanie wynosi odpowiednio:

██

██

██  
██  
██

#### **Problem zdrowotny**

Chłoniaki nieziarnicze (NHL) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK).

Etiologia chłoniaków nie jest poznana, wśród domniemanych czynników sprzyjających powstawaniu nowotworów układu chłonnego wymienia się:

- wirusy (EBV, HTLV-1, HIV, HHC-8, HCV),
- bakterie (np.: *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdoferi*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia psitaci*),
- choroby autoimmunologiczne,
- wrodzone niedobory immunologiczne (zespół Wiskotta i Aldricha, zespół ataksja-telangiektazja),
- nabyte niedobory immunologiczne (AIDS, immunosupresyjny zespół poprzyszczepowy),
- leki cytostatyczne i immunologiczne,
- związki chemiczne (np.: aromatyczne związki cykliczne, związki ochrony roślin),
- czynniki fizyczne (np.: promieniowanie jonizujące).

W patogenezie chłoniaków istotną rolę odgrywają zaburzenia genetyczne. Najczęstsze nieprawidłowości w materiale genetycznym dotyczą translokacji, w wyniku których dochodzi do wzmocnienia onkogenów oraz mutacji i delecji genów supresorowych, co w konsekwencji prowadzi do zaburzeń regulacji cyklu komórkowego, różnicowania i dojrzewania komórek.

Pierwotnym umiejscowieniem chłoniaków nieziarniczych są najczęściej węzły chłonne. Choroba może również rozwijać się od początku w innych narządach takich jak skóra bądź żołądek. Przebieg kliniczny NHL może być powolny, agresywny oraz bardzo agresywny. Chorzy na chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu, nazywane także indolentnymi, cechuje długi czas przeżycia (kilka-kilkanaście lat). Chłoniaki nieziarnicze obejmują wiele, znacznie różniących się między sobą pod względem przebiegu klinicznego jednostek chorobowych, dlatego też objawy choroby mogą być zróżnicowane.

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu klasyfikujące się do kodów ICD10 C82, C85 oraz C88.0:

- Chłoniak grudkowy (FL – ang. Follicular Lymphoma) klasyfikowany do kodu C82 jest związany z wydłużonym przeżyciem komórek, a nie ich nadprodukcją. Dynamika choroby zależy w istotnym stopniu od proporcji subpopulacji komórek nienowotworowych towarzyszących komórkom FL (monocyty/makrofagi, limfocyty T regulatorowe). Obraz choroby obejmuje zwykle uogólnioną limfadenopatię bez innych objawów klinicznych, w około połowie przypadków zajęty jest szpik. W 10% przypadków choroba jest ograniczona do 1 okolicy (CS I). Mediana przeżycia w ciągu ostatnich lat wynosi 10-14 lat. Charakterystyczny jest przebieg nawrotowy, nawet po uzyskaniu całkowitej remisji. Zwykle choroba pozostaje podatna na kolejne metody leczenia stosowane w czasie nawrotów, jednak w stopniu malejącym i ostatecznie rozwija się oporność. U części chorych następuje transformacja do postaci agresywnej (chłoniak rozlany) w różnych fazach choroby. Większość zachorowań występuje po 50 r.ż., proporcje płci są prawie równe. Dane epidemiologiczne z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wskazują, że liczba zachorowań na chłoniaka grudkowego w Polsce w latach 1999-2010 oscylowała w granicach 200-250 przypadków rocznie, przy czym w 2010 roku gwałtownie wzrosła do około 350 przypadków, natomiast liczba zgonów z powodu chłoniaka grudkowego utrzymywała się w tym samym czasie na poziomie 100-150 zdarzeń na rok.
- Makroglobulinemia Waldenströma (chłoniak limfoplazmocytowy, MW) klasyfikowany do kodu C88.0 to choroba charakteryzująca się nawrotowym rozrostem limfoplazmocytów w szpiku, węzłach chłonnych i śledzionie. Głównym czynnikiem predysponującym do rozwoju jest gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu, w przypadku której ryzyko rozwoju tej choroby jest 46 razy większe niż w populacji zdrowej. Roczną zapadalność szacuje się na 1,7/1 mln u kobiet i 3,4/ 1 mln u mężczyzn, mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 64 lata, a mediana przeżycia ogólnego to 5-6 lat. W KRN brak jest danych na temat podpunktu C88.0.
- Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego klasyfikuje się do kodu C85. W związku z tym trudno określić, jakie konkretne rozpoznania tam się znajdują (oprócz jednego – mięsaka limfatycznego wg klasyfikacji CSIOZ oraz chłoniaka śródpiersia wg klasyfikacji WHO). Dane KRN wskazują, że na przestrzeni lat liczba pacjentów przydzielanych do kodu C85 w zachorowaniach malała – z ok. 1100 w 2001 do ok. 700 w 2010, zgony natomiast w latach od 2001 do 2004 wykazywały tendencję wzrostową z ok. 830 do ok. 940, po czym spadały i w roku 2010 wyniosły ok. 680.

Chorzy z chłoniakami nieziarniczymi bez leczenia przeżywają od kilku do kilkunastu lat. Obecnie nie ma możliwości wyleczenia NHL powolnych, poza nielicznymi wyjątkami. W 85% przypadków choroba jest od początku zaawansowana (III-IV wg klasyfikacji z Ann Arbor).

Nie wszystkie przypadki wymagają natychmiastowego leczenia – z rozpoczęciem leczenia w takich przypadkach należy się wstrzymać do czasu progresji choroby. Lekami pierwszego rzutu są leki alkilujące (chlorambucyl, cyklofosfamid) lub analogi puryn (fludarabina, kladrybina) stosowane w monoterapii lub skojarzeniu. Zastosowanie znajduje także autologiczny lub allogeniczny przeszczep komórek macierzystych. Remisje NHL są częste (>50%) jednak zwykle trwają krótko (od kilku do kilkunastu miesięcy). W celu zwiększenia odsetka pozytywnych odpowiedzi, przedłużenia remisji lub stabilizacji procesu chorobowego stosuje się różne formy immunoterapii – do najczęściej stosowanych należy przeciwciało anty-CD20 (rytuksymab), niekiedy sprzężone z 90Y-ibrytumomabem-tiuksetanem. Niektóre NHL wymagają odrębnego postępowania leczniczego, ze względu na specyfikę przebiegu klinicznego lub powikłań.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Levact zawiera substancję czynną chlorowodorek bendamustyny i występuje w postaci proszku do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji. Działanie przeciwnowotworowe i cytobójcze tego leku wynika przede wszystkim z tworzenia wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA

w drodze alkilacji. W rezultacie dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy i naprawy DNA.

Levact (bendamustyna) jest zarejestrowany od ok. 3 lat w leczeniu chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lek uzyskał w drodze procedury arbitrażowej pod warunkiem przeprowadzenia przez podmiot odpowiedzialny badania klinicznego III fazy porównującego bendamustynę z inną terapią.

Pozostałe zarejestrowane wskazania do stosowania leku to:

- 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.
- Szpiczak mnogi (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Dune-Salmona) – leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u chorych powyżej 65. roku życia, niekwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.

Produkt leczniczy Levact wnioskowany do objęcia refundacją, dostępny jest w dwóch rodzajach opakowań:

- 5 fiolek po 25 mg - kod EAN 5909990802210,
- 5 fiolek po 100 mg - kod EAN 5909990802234.

Levact jest finansowany w 13 krajach UE i EFTA (na 29, dla których informacje przekazano), w tym w 1 kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*, a w 4 pozostałych nie jest finansowany.

Wnioskowanym warunkiem objęcia refundacją jest stosowanie leku w ramach programu lekowego „Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)”. Celem programu jest wydłużenie przeżycia całkowitego, wydłużenie czasu trwania remisji lub uzyskanie ponownej remisji, a także poprawa jakości życia chorych.

Do programu włączani byliby pacjenci spełniający następujące kryteria:

- 1) Potwierdzony histopatologicznie indolentny chłoniak nieziarniczy;
- 2) Udokumentowany brak odpowiedzi lub progresja choroby w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab;
- 3) Wiek co najmniej 18 lat;
- 4) Stan sprawności wg WHO 0-2;
- 5) ACN (całkowita liczba neutrofilii)  $\geq 1000/\mu\text{l}$ ;
- 6) Liczba leukocytów  $\geq 3000/\mu\text{l}$ ;
- 7) Liczba trombocytów  $\geq 100000/\mu\text{l}$  (lub  $\geq 75000/\mu\text{l}$  w trombocytopenii);
- 8) Klirens kreatyniny  $> 10 \text{ mL/min}$ ;
- 9) Prawidłowe funkcjonowanie wątroby (poniżej 2,5 raza przekroczona górna granica normy dla aminotransferazy asparaginowej i alaninowej oraz poniżej 1,5 raza dla całkowitej bilirubiny).

### **Alternatywna technologia medyczna**

Jako potencjalne komparatory dla bendamustyny w analizowanym wskazaniu wnioskodawca uznał schematy chemioterapii, m.in. cyklofosfamid + fludarabina (CF), cyklofosfamid + kladrybina (CK), cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon (CHOP), fludarabina + mitoksantron +

deksametazon (FMD), chlorambucyl (Ch) oraz autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ASCT), ibrytumomab tiuksetan (IT) oraz ibrytumomab tiuksetan w skojarzeniu z rytuksymabem (IT+R). Taki wybór w opinii Agencji jest słuszny, z zastrzeżeniem, że nie są to terapie zawsze w pełni zamienne wobec bendamustyny. Za niestosowny uznano natomiast wskazanie przez wnioskodawcę skojarzeń w/w schematów chemioterapii oraz ASCT z rytuksymabem. Możliwe jest także zastosowanie w populacji docelowej allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych, a specyficznie w odniesieniu do makroglobulinemii Waldenströma – talidomidu. Wskazują na to rekomendacje dotyczące leczenia nawrotów indolentnych NHL oraz/lub opinie ekspertów. Komparatory te nie zostały wskazane przez wnioskodawcę.

Dwie odnalezione zagraniczne rekomendacje dla rozważanej populacji docelowej, Cancer Care Ontario (CCO) z 2012 roku oraz British Committee for Standards in Haematology (BCSH) z 2011 roku, wskazują, że chorzy z chłoniakiem grudkowym w II linii leczenia, oporni na rytuksymab, powinni zostać poddani leczeniu radioimmunoterapią 90Y-ibrytumomabem-tiuksetanem. Należy zwrócić uwagę, że odnalezione rekomendacje odnoszą się jedynie częściowo do rozpatrywanej populacji docelowej - nie uwzględniają makroglobulinemii Waldenströma.

Natomiast Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) stoi na stanowisku, że w terapii chłoniaków grudkowych po nawrocie lub w przypadku nieskuteczności wcześniejszego leczenia należy rozważyć możliwość:

- leczenia reindukcyjnego analogicznego do poprzednich,
- przeprowadzenia autotransplantacji komórek krwiotwórczych po leczeniu mieloablacyjnym, co jest standardem w postępowaniu konsolidacyjnym w przypadku drugiej lub trzeciej remisji choroby (całkowitej lub częściowej) u chorych kwalifikujących się do tej metody, czyli osób młodych, w przypadku wczesnego nawrotu (<6 miesięcy) oraz średniego lub wysokiego ryzyka FLIPI,
- przeprowadzenia allotransplantacji komórek krwiotwórczych po pełnej lub zredukowanej mieloablacji w przypadku drugiej lub kolejnej remisji choroby (całkowitej lub częściowej).

Rekomendacje te nie odnoszą się wprost do chorych uprzednio leczonych i opornych na rytuksymab. Takie odniesienie natomiast pojawia się przy radioimmunoterapii z wykorzystaniem ibrytumomabu tiuksetanu znakowanego itrem 90 – PTOK zaleca taki sposób postępowania w każdej fazie leczenia drugiej lub kolejnych linii, zwłaszcza, jeśli nie planuje się autotransplantacji komórek krwiotwórczych w chłoniakach grudkowych opornych na leczenie lub nawrotowych po leczeniu rytuksymabem. W odniesieniu do makroglobulinemii Waldenströma PTOK wskazuje, że w przypadku oporności na leczenie bądź nawrotu wykorzystuje się talidomid bądź wielolekową chemioterapię (np. LOP, COP, CHOP).

Z opinii ekspertów klinicznych wynika, że obecnie w Polsce u pacjentów z rozpatrywanej populacji docelowej stosuje się różnego rodzaju schematy chemioterapeutyczne, następnie autotransplantację i allotransplantację komórek macierzystych oraz radioterapię irbitimumabem tiuksetanem.

### **Skuteczność kliniczna**

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono trzy badania kliniczne z bendamustyną stosowaną w analizowanym wskazaniu: Friedberg 2008, Ohmachi 2010 oraz Kahl 2010. Wszystkie wymienione powyżej są badaniami jednoramiennymi, w związku z czym jakość przedstawionych wyników zgodnie z wytycznymi GRADE jest niska lub bardzo niska.

Wyniki badań przedstawiono w odniesieniu do wszystkich pacjentów cierpiących na NHL indolentne (głównie z rozpoznaniem FL, w znacznie mniejszym stopniu – MW, chłoniaka MALT – ang. *mucosa-associated lymphoid tissue*), u których doszło do progresji po leczeniu rytuksymabem. Okres obserwacji po terapii podano dla wszystkich chorych z badania, ze względu na brak możliwości ekstrakcji danych tylko dla pacjentów z NHL indolentnymi.

W badaniu Friedberg 2008, w którym mediana okresu obserwacji była najdłuższa i wynosiła 26 miesięcy:

- mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 8,3 miesiąca (zakres 6,6 – 10,9), natomiast brak było danych dla rocznego PFS,
- odsetek ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniósł 83,3%, z czego 39,6% reprezentowało odpowiedź całkowitą/całkowitą niepotwierdzoną (CR/CRu) i prawie 44% odpowiedź częściową (PR),
- choroba stabilna obserwowana była u nieco ponad 4% osób, a progresję choroby wykazało 10,4% chorych.

Było to jedyne badanie, w którym podano wyniki dla parametru czasu trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) – wyniósł on 9 miesięcy (zakres 5,8 – 16,7).

W badaniu Ohmachi 2010, gdzie mediana okresu obserwacji wynosiła 12,6 miesiąca:

- nie osiągnięto mediany PFS, natomiast roczne PFS wystąpiło u 70,7% chorych,
- odsetek ORR wyniósł prawie 91%, z czego u 36,4% chorych stwierdzono CR, prawie 31% CRu i 23,6% PR przy ocenie z zastosowaniem IWRC),
- choroba była stabilna u 9,1% osób (przy ocenie IWRC), a progresja choroby wystąpiła u 1 pacjenta;

W badaniu Kahl 2010, gdzie mediana okresu obserwacji wynosiła 11,8 miesiąca:

- brak jest danych na temat mediany PFS i rocznego PFS,
- ORR uzyskano u prawie 76% pacjentów (z czego 16,5% CR, prawie 4% CRu i 55,7% PR),
- choroba była stabilna u nieco ponad 15% osób, a progresję wykazało 7,6% chorych.

W toku przeglądu systematycznego wnioskodawca nie odnalazł badań odnoszących się do populacji docelowej, a dotyczących stosowania terapii uznanych za alternatywne dla bendamustyny. Jakość badań dla komparatorów bendamustyny, za wyjątkiem IT+R, jest na tyle niska, że nie jest celowe ich przywołanie. Dla skojarzenia IT+R dostępne były wyniki 2 badań: Witzig 2002a (badanie kliniczne) oraz Lopci 2010 (analiza retrospektywna) i odnosiły się one do populacji chorych z chłoniakiem grudkowym.

W badaniu Witzig 2002a, w którym mediana okresu obserwacji była najdłuższa i wynosiła 42 miesiące:

- mediana PFS wynosiła 6,8 miesięcy (zakres 1,1 - 25,9),
- odsetek ORR wyniósł 74% (z czego 15% CR i 59% PR),
- brakuje rozłącznych danych na temat odsetka pacjentów z chorobą stabilną i z progresją, łącznie takich osób było 26%,
- mediana parametru DOR wyniosła 6,4 miesiąca (zakres 0,5 - 24,9).

W badaniu Lopci 2010, w którym mediana okresu obserwacji wynosiła 23 miesiące (zakres 3 - 55):

- mediana PFS wynosiła 6,8 miesięcy (zakres 3 - 32),
- odsetek ORR wyniósł 71% (z czego 46% CR i 25% PR),
- brak jest rozłącznych danych na temat odsetka pacjentów z chorobą stabilną i z progresją, łącznie takich osób było 29%,
- brakuje danych na temat mediany parametru DOR.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono badań poświęconych skuteczności praktycznej terapii bendamustyną we wnioskowanym wskazaniu.

## Bezpieczeństwo stosowania

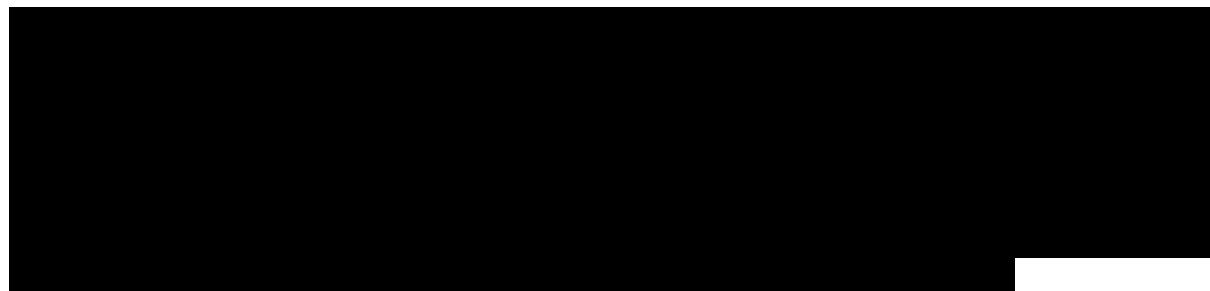
W badaniu Kahl 2010 podano, że ogółem 27 pacjentów zostało wycofanych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, a 24 miało z tego powodu zredukowaną dawkę leku. Redukcja lub opóźnienie podania wlewu były najczęściej spowodowane neutropenią i trombocytopenią. Publikacja podaje, że jedno lub więcej ciężkich zdarzeń niepożądanych pojawiło się u 39 pacjentów, z tego 7 osób doznało ciężkich zdarzeń niepożądanych, których wynikiem był zgon.

W badaniu Ohmachi 2010 podano, że u 13 pacjentów zredukowano dawkę leku. Zaobserwowano 20 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych u 11 pacjentów, które wymagały hospitalizacji; wszystkie z nich zostały rozwiązane z pomocą lub bez odpowiedniej terapii. Nie raportowano śmierci związanej z podaniem bendamustyny.

W badaniu Friedberg 2008 u 3 pacjentów trzeba było odstawić bendamustynę ze względu na reakcję na infuzję.

Do najczęściej raportowanych we wszystkich trzech badaniach (Friedberg 2008, Ohmachi 2010 oraz Kahl 2010) zdarzeń o 3 lub 4 stopniu nasilenia należała neutropenia, przy czym gorączki z neutropenią obserwowane były w pojedynczych przypadkach. Często zgłaszano anemię oraz trombocytopenię w 1 stopniu nasilenia. Leukopenię opisano tylko w badaniu Ohmachi 2010 i była ona częsta w 2 i 3 stopniu nasilenia.

Z niehematologicznych zdarzeń niepożądanych do najczęściej zgłaszanych, i to w 1 stopniu nasilenia, należały: biegunka, zmęczenia, infekcje, nudności, wymioty, gorączki bez udokumentowanej neutropenii, ból głowy, zmniejszony apetyt, zaparcia, jadłowstręt, reakcja na infuzję, ból naczyniowy, osutka.



Charakterystyka Produktu Leczniczego, do bardzo często występujących działań niepożądanych bendamustyny zalicza: zakażenia, leukopenię, trombocytopenię, nudności, wymioty, zapalenie błon śluzowych, osłabienie, gorączkę, niski poziom hemoglobiny, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika.

Często występujące działania to: zespół rozpadu guza, krwotok, niedokrwistość, neutropenia, reakcje nadwrażliwości, bezsenność, zaburzenia czynności serca (palpitacje, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu), niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia czynności płuc, biegunka, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, łysienie, zaburzenia skórne, zanik miesiączki, ból, dreszcze, odwodnienie, brak łaknienia, zwiększenie aktywności AspAT/AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, hipokaliemia.

Dodatkowo, niezbyt często występuje wysięk do osierdzia, a rzadko m.in.: posocznica, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, ostra niewydolność krążenia.

Do działań zgłaszanych bardzo rzadko należą m.in.: pierwotne atypowe zapalenie płuc, hemoliza, wstrząs anafilaktyczny, parestezje, obwodowa neuropatia czuciowa, zespół antycholinergiczny, zaburzenia neurologiczne, ataksja, zapalenie mózgu, tachykardia, zawał serca, niewydolność serca, zapalenie żył, włóknienie płuc, krwotoczne zapalenie przełyku, krwawienie z przewodu pokarmowego, bezpłodność, niewydolność wielonarządowa.

Przeciwwskazania do stosowania Levact zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego to:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,

- Okres karmienia piersią,
- Ciężka niewydolność wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl),
- Żółtaczką,
- Ciężkie upośledzenie czynności szpiku i głębokie zmiany morfologii krwi (zmniejszenie liczby leukocytów poniżej 3000/  $\mu$ l i/lub liczby płytek krwi poniżej 75 000/  $\mu$ l),
- Poważny zabieg chirurgiczny wykonany w okresie krótszym niż 30 dni przed rozpoczęciem leczenia,
- Zakażenia, zwłaszcza przebiegające z leukocytopenią,
- Szczepienie przeciw żółtej febrze.

W badaniu Witzig 2002a, odnoszącym się do jednej z alternatywnych terapii dla stosowania bendamustyny tj. leczenia ibrytumomabem-tiuksetanem w skojarzeniu z rytuksymabem, do najczęściej raportowanych zdarzeń o 4 stopniu nasilenia należały neutropenia oraz trombocytopenia. Często zgłaszano zmęczenie, nudności oraz gorączkę. Nie odnotowano przypadku niekontynuowania terapii w związku ze zdarzeniami niepożądanymi.

W badaniu Lopci 2010 nie znajdują się wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii ibrytumomabem-tiuksetanem w skojarzeniu z rytuksymabem.

Informacje zawarte w ChPL wskazują, że dawka promieniowania związana z ekspozycją terapeutyczną może prowadzić do pojawienia się wtórnych nowotworów złośliwych oraz rozwoju wad dziedzicznych.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

[Redacted content]

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Analizę przeprowadzono w celu oceny zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych bendamustyny w leczeniu chorych z indolentnymi chłoniakami nieziarniczymi w przypadku oporności na rytuksymab, w ramach zaproponowanego programu lekowego w odniesieniu do ustalonych komparatorów.

[Redacted content]



[REDAKTOWANE]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy posiada wiele ograniczeń, z których najpoważniejsze wynikają z faktu, iż brak jest badań umożliwiających porównanie bezpośrednio lub pośrednio ocenianej technologii i komparatorów. W związku z tym nie można stwierdzić, która interwencja jest bardziej efektywna ani ocenić czy ewentualne różnice w skuteczności i bezpieczeństwie są istotne statystycznie. Kolejnym poważnym ograniczeniem jest fakt, że nie dla wszystkich terapii, zdefiniowanych jako komparator, dostępne są jakiegokolwiek badania oceniające ich skuteczność i bezpieczeństwo. Z tego powodu niemożliwe było wykonanie modelowania dla schematów z fludarabiną, kładrybiną i chlorambucylem. Także mała liczba chorych biorących udział w badaniach ogranicza wiarygodność wyników. Punkty końcowe przedstawione w wykorzystanych badaniach nie pozwalały na ekstrapolację wyników zdrowotnych poza okres obserwacji w badaniu. Z tego powodu konieczne było ograniczenie długości horyzontu czasowego do okresu uznanego za długość linii terapii. Na potrzeby oszacowania efektów zdrowotnych oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych dokonywano kumulacji wyników badań uznanych za heterogenne, co jest niezgodne z zasadami HTA i bardzo poważnie podważa wiarygodność wnioskowania. W modelu przyjęto wartości użyteczności stanów zdrowia dla populacji innej niż wnioskowana - przyjmującej rytuksymab, a nie odpornej na rytuksymab, czyli znajdującej się na innym etapie leczenia/choroby. Przyjęto także, że leczenie bendamustyną składa się z 6 cykli po 21 dni. ChPL Levact nie podaje, ile ma być cykli leczenia, a zgodnie z wnioskowanym programem lekowym leczenie bendamustyną należy kontynuować do 6 lub 8 cykli, bez wskazania jakie czynniki determinują ostateczną liczbę cykli. Wnioskodawca przewidział jednakowy ryczałt za diagnostykę dla bendamustyny i komparatorów

(równy temu, jaki stosowany jest w ramach programu lekowego „Leczenie Chłoniaków Złośliwych”), co jest dużym uproszczeniem z uwagi na różny sposób rozliczania diagnostyki w ramach programów dedykowanych konkretnym lekom i w ramach JGP. Prawdopodobnie w rzeczywistej praktyce koszty diagnostyki dla bendamustyny oraz komparatorów nie będą takie same (dla bendamustyny mogą być wyższe).

**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.), dalej: ustawy o refundacji**

Brak jest randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio terapię bendamustyną z alternatywnymi technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w ocenianym wskazaniu.

Z powodu zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, przeprowadzono kalkulację ceny zbytu netto za opakowanie bendamustyny, przy której współczynnik CUR nie jest wyższy od żadnego ze współczynników CUR komparatorów. CUR dla bendamustyny nie jest wyższy od współczynnika CUR technologii o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania – przeszczepu autologicznego, gdy cena zbytu netto opakowania leku wynosi:

- a) w przypadku Levact 5 x 100 mg:
  - 2 382,13 zł z perspektywy płatnika publicznego;
  - 2 379,53 zł z perspektywy wspólnej;
- b) w przypadku Levact 5 x 25 mg :
  - 595,53 zł z perspektywy płatnika publicznego;
  - 594,88 zł z perspektywy wspólnej.

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

[Redacted content]



#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Z uwagi na brak dowodów naukowych jednoznacznie wskazujących na wyższość terapii z zastosowaniem bendamustyny nad pozostałymi opcjami terapeutycznymi, Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne ustalenie mechanizmu podziału ryzyka bardziej opłacalnego dla płatnika publicznego, skutkującego większym obniżeniem ceny leku.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

W ocenie Prezesa Agencji zapisy zaproponowanego programu lekowego są w pewnych przypadkach nieprecyzyjne. W pierwszej kolejności uwagę zwraca fakt niejasnych kryteriów kwalifikacji.

W punkcie „Kryteria kwalifikacji do leczenia bendamustyną” wymagany jest jedynie ‘potwierdzony histopatologicznie chłoniak nieziarniczny o powolnym przebiegu’ bez wskazania konkretnych kodów ICD10, natomiast program lekowy dedykowany jest populacji chorych na chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu odporne na rytuksymab klasyfikujące się do kodów ICD10 C82, C85 oraz C88.0.

Następnie, w pkt. „Badania przy kwalifikacji” zawarty jest bardzo ogólny zapis ‘Badania stosownie do wskazań lekarskich podczas diagnostyki chłoniaka w danej lokalizacji’, a w pkt. „Monitorowanie skuteczności leczenia” – ‘inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych’. Nie precyzuje to zatem rodzaju tych badań ani ich liczby, co jest istotne w odniesieniu do kosztów świadczenia – nie jest obecnie jasne, jak wyliczany miałyby być ryczałt za diagnostykę.

Punkt „Dawkowanie i sposób podawania” nie precyzuje, jakie czynniki determinują ostateczną liczbę cykli leczenia, natomiast liczba cykli ma zasadnicze znaczenie, jeśli chodzi o skuteczność i bezpieczeństwo terapii, jak i jej koszty – ilość zużytej substancji czy koszty podań w ramach hospitalizacji.

Podsumowując, przedstawione zapisy proponowanego programu lekowego są dość ogólne i niekiedy trudne w jednoznacznej interpretacji, w związku z czym powinny zostać doprecyzowane.

## Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dotyczących bendamustyny w leczeniu rozpatrywanej populacji chorych.

W odniesieniu do rekomendacji refundacyjnych, agencje szkocka SMC w 2011 i brytyjska NICE w 2010 roku stwierdziły, że nie ma możliwości zalecenia stosowania bendamustyny w leczeniu chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarnicznym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, ze względu na niedostarczenie przez producenta dowodów potwierdzających skuteczność leku w tym wskazaniu.

Natomiast agencja francuska HAS w 2010 roku rekomendowała włączenie bendamustyny na listę leków zatwierdzonych do stosowania, aczkolwiek wskazała na znacznie ograniczone dowody z dostępnych badań klinicznych nad tym lekiem.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.11.2012 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-16705-5/DJ/12), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: Levact (bendamustinum hydrochloridum), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 5 fiolek po 5 mg, kod EAN 5909990802210 oraz Levact (bendamustinum hydrochloridum), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 5 fiolek po 100 mg, kod EAN 5909990802234 w ramach programu lekowego: „Leczenie bendamustyną chłoniaków niezłośliwych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)”, 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 47/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku Levact (bendamustyna, Kod EAN 5909990802210) w ramach programu lekowego – Leczenie bendamustyną chłoniaków niezłośliwych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0) oraz stanowiska Rady Przejrzystości nr 48/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku Levact (bendamustyna, Kod EAN 5909990802234) w ramach programu lekowego – Leczenie bendamustyną chłoniaków niezłośliwych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0).

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku Levact (bendamustyna, Kod EAN 5909990802210) w ramach programu lekowego – Leczenie bendamustyną chłoniaków niezłośliwych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0) oraz Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku Levact (bendamustyna, Kod EAN 5909990802234) w ramach programu lekowego – Leczenie bendamustyną chłoniaków niezłośliwych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0).
2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-29/2012. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Levact (bendamustyna) do stosowania w ramach programu lekowego „Leczenie bendamustyną chłoniaków niezłośliwych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)”. Analiza weryfikacyjna.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.