



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”

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawane bendamustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84.4 (obwodowy chłoniak z komórek T) i C91.4 (białaczka włochatokomórkowa) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

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.

Jednocześnie, Rada uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawane bendamustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C91 (białaczka limfatyczna) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Uzasadnienie

Bendamustyna poszerza możliwości polichemioterapii w wielu etapach leczenia białaczki włochatokomórkowej oraz obwodowego chłoniaka z komórek T i dlatego powinna być refundowana w ramach chemioterapii niestandardowej. Jednocześnie brak jest dowodów naukowych na skuteczność bendamustyny w leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych ICD-10: C91.0.

Rada nie odnosi się do rozpoznania ICD-10: C91.1, które jest finansowane w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie produktu leczniczego bendamustyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C84.4 – obwodowy chłoniak z komórek T; C91 – białaczka limfatyczna; C91.4 – białaczka włochatokomórkowa w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.



Problem zdrowotny

ICD-10: C84.4 - Obwodowy chłoniak z komórek T: Obwodowy chłoniak z komórek T stanowi około 5–10% wszystkich nowotworów limfoproliferacyjnych w krajach zachodnich, w Polsce nie więcej niż 3%. Obraz histopatologiczny węzłów chłonnych pacjentów jest heterogenny, rozrost ma charakter okołokorowych lub rozlanych nacieków zmieniających prawidłową budowę. U większości chorych rozpoznanie jest ustalane w IV stadium zaawansowania choroby przy obecności cech złego rokowania. Możliwa jest ocena zaawansowania klinicznego rutynowymi metodami, uważa się, że PET-scanning może najbardziej precyzyjnie ustalić stadium zaawansowania. Obecnie nie ma ustalonego standardu leczenia PTCL, najczęściej stosuje się schemat CHOP.

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. Etiologia choroby jest nieznana. Ok. 25% chorych nie zgłasza objawów w chwili rozpoznania. Najczęściej odnotowuje się powiększenie śledziony, wątroby, węzłów chłonnych, nacieki białaczkowe w skórze. Wykazano dużą skuteczność leczenia białaczki włochatokomórkowej analogami puryn, tj. kładrybina i pentostatyna.

ICD-10: 91.0 - Ostra białaczka limfoblastyczna: Ostra białaczka limfoblastyczna to nowotwór złośliwy z prekursorowych komórek hematopoetycznych linii limfoidalnej. Choroba najczęściej występuje u dzieci, w wieku 2-10 lat. zachorowalność wynosi 0,7 – 1,8/ 100 tysięcy rocznie. Etiologia choroby nie jest znana. Czynnikiem predysponującym jest promieniowanie jonizujące, chemikalia, zanieczyszczenia środowiska oraz wirusy. Początkowa faza leczenia polega na indukcji remisji z użyciem winkrystyny, prednizolonu, daunorubicyny i asparaginazy. Konsolidacja w celu zmniejszenia guza i ryzyka wznowy składa się z naprzemiennych cykli podawania czynników indukujących i innych leków cytotoksycznych. Stosuje się kombinację metotreksatu w dużych dawkach, cytarabiny, etopozydu, amsakryny, mitotraksonu i idarubicyny.

ICD-10: 91.3 - Białaczka prolimfocytowa T-komórkowa: Białaczka prolimfocytowa T-komórkowa jest nowotworem charakteryzującym się zwiększoną liczbą prolimfocytów T we krwi obwodowej, szpiku, węzłach chłonnych, wątrobie, śledzionie i w skórze. Ten rodzaj białaczki stanowi 20% wszystkich PLL. Etiologia choroby jest nieznana. Badania wskazują na rolę specyficznych onkogenów w patogenezie tej choroby. Białaczka prolimfocytowa T-komórkowa przebiega z proliferacją prolimfocytów linii T we krwi, szpiku, węzłach chłonnych, wątrobie, śledzionie i skórze o agresywnym przebiegu klinicznym. Leczenie jest mało skuteczne. U niektórych chorych występuje poprawa po zastosowaniu analogów puryn i schematów wielolekowych, w tym COP lub CHOP. Obecnie zaleca się, aby u chorych na T-PLL stosować w pierwszej linii alemtuzumab.

ICD-10: 91.5 - Białaczka dorosłych z komórek T: Białaczka dorosłych z komórek T to agresywny nowotwór limfoidalny pochodzenia wirusowego o wyraźnym występowaniu w pewnych rejonach. Choroba najczęściej występuje w populacjach, u których stwierdza się endemiczną infekcję TLV – 1. Obserwuje się krótki przebieg szybko postępującej choroby. W celu rozpoznania wykonuje się rozmaz krwi obwodowej, obserwuje się dużą liczbę komórek limfoidalnych z nieregularnym jądrem, czasem wielopłatowym. Wyniki leczenia ATLL są niesatysfakcjonujące. Krótkotrwałe remisje osiąga się po skojarzonej chemioterapii, np. CHOP. Monoterapia deoksykoformicyną jest skuteczna, w przypadkach nawrotowych i opornych.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Mechanizm działania bendamustyny wynika z tworzenia wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji, w wyniku czego dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, jej syntezy i naprawy.

Alternatywne technologie medyczne

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- kładrybinę, rytuksymab, interferon alfa.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 4 badania pierwotne dotyczące zastosowania bendamustyny w wymienionych w zleceniu MZ wskazaniach.

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, OS i DOR, 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 rytuksymab+bendamustyna w dawce 70mg/m² lub 90mg/m² u pacjentów z HCL. Do badania włączono 12 pacjentów.

W rezultacie osiągnięto wskaźnik ORR=100%. W poszczególnych grupach osiągnięto CR u 50% pacjentów przyjmujących 70mg/m² BEN 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. Mediana czasu do osiągnięcia całkowitej odpowiedzi na leczenie była wyższa w grupie przyjmującej 70 mg/m² BEN, niż 90 mg/m² i wyniosła 223 vs 111 dni. Porównanie dwóch grup pacjentów przyjmujących różne dawki BEN nie wykazuje dużych heterogeniczności w wynikach odpowiedzi na leczenie. Zauważalną różnicę można jedynie dostrzec w wysokości mediany czasu do wystąpienia CR.

Badanie Fraser 2013 nakierowane było na określenie zalecanej dawki bendamustyny. Populację stanowili pacjenci w wieku od 1 do 20 lat z potwierdzoną histologicznie ALL lub AML z nawrotem lub opornych na wcześniejsze leczenie.

W pierwszej fazie badania rozpoczęto podawanie bendamustyny od dawki 90 mg/m², w planowanym zwiększeniu do 120 mg/m² i ewentualnie do 150 mg/m² u kolejnych pacjentów. W rezultacie u dwóch pacjentów przyjmujących bendamustynę w dawce 90 mg/m² odnotowano CR. W obydwu fazach badania wśród 38 pacjentów przyjmujących bendamustynę w dawce 120 mg/m², odpowiedź całkowita (lub odpowiedź całkowita bez rekonstrukcji hematologicznej) nie została odnotowana u żadnego pacjenta – oznacza to, iż nie osiągnięto pierwszorzędnego punktu końcowego w ocenie skuteczności. W tej grupie u 5% pacjentów odnotowano PR a u 18% stabilną chorobę.

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

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ bendamustyna w rozpoznaniu: ICD-10 C91, C91.4 oraz C84.4 jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

W ramach aktualnego wykazu leków refundowanych bendamustyna jest dostępna w ramach programu lekowego oraz w ramach chemioterapii. Produkty lecznicze zawierające bendamustynę znajdują się w grupie limitowej „1115.0, Bendamustyna”. Ich poziom odpłatności to: bezpłatnie, a dopłata świadczeniobiorcy wynosi 0 zł.

Dane przekazane przez Prezesa NFZ wg powyższej korespondencji wskazują, że w latach 2012 - 2013 wydano łącznie 10 zgód na leczenie bendamustyną w ramach świadczenia chemioterapii

niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach. W 2012 roku kwota refundacji bendamustyny w przedmiotowych wskazaniach wyniosła łącznie 285 183,72 zł, a w 2013 roku 326 842,83 zł.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia obwodowego chłoniaka z komórek T (NCCN 2014, PUO 2013, BCSF 2013 oraz ESMO 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 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.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

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 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, AOTM-OT-431-41/2013, 23 stycznia 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.