



## Rekomendacja nr 88/2012

z dnia 29 października 2012 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

**w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej albo dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej: podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości<sup>1</sup>, uważa za niezasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej: podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Bendamustyna jest lekiem długo stosowanym i ma dobrze poznany, akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Wyniki subanalizy *post-hoc* wyników badania III fazy Poenisch 2006 dla pacjentów powyżej 65. roku życia, w którym porównywano stosowanie bendamustyny w skojarzeniu z prednizonem do melfalanu w skojarzeniu z prednizonem, w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, wskazują, że omawiana terapia pozwala uzyskać statystycznie istotny dłuższy czas do niepowodzenia leczenia (o cztery miesiące) oraz wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji o siedem miesięcy.

Jednocześnie, w ślad za sugestią Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa za wskazane umieszczenie bendamustyny w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, sugerując, że do tego czasu, przedmiotowy produkt leczniczy powinien być finansowany na dotychczasowych zasadach.

#### Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi (szpiczak plazmocytowy, ang. Multiple Myeloma, łac. Myeloma multiplex, MM) jest chorobą nowotworową układu immunologicznego – monoklonalnym rozrostem komórek plazmatycznych, które są ostatnim etapem dojrzewania i różnicowania się limfocytów B. Średni wiek



zapadalności na szpiczaka według różnych opracowań waha się od 65 do 70 lat. W ostatnim czasie obserwuje się stały wzrost liczby zachorowań wśród pacjentów poniżej 60. r. ż.

Zapadalność na szpiczaka mnogiego różni się w zależności od kraju – od niskiej, poniżej 1/100 000 w Chinach, do blisko 4/100 000 w większości uprzemysłowionych krajów zachodnich.

W roku 2009 w Polsce, w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN), zarejestrowano 1 232 nowe zachorowania na szpiczaka mnogiego, jednak liczba ta może być niedoszacowana.

Kliniczny początek szpiczaka mnogiego jest najczęściej mało charakterystyczny. W około 30% przypadków choroba przebiega bezobjawowo, a rozpoznanie stawiane jest przypadkowo, np. w czasie rutynowych badań laboratoryjnych. Pierwsze objawy szpiczaka są nieswoiste i są to najczęściej: bóle w okolicy krzyżowej lub w innych częściach układu kostnego, osłabienie (związane z niedokrwistością) i obrzęki (związane z zespołem nadlepkoci i hiperkalcemią). W wielu przypadkach podejrzenie szpiczaka nasuwają także nawracające infekcje.

W zaawansowanym szpiczaku objawy kliniczne dotyczą najczęściej: złamań patologicznych i ciężkiej osteoporozy (80%), zespołu nadlepkoci (76%), niedokrwistości (72%), niewydolności nerek (19%), hiperkalcemii (13%) (PGSz, 2012).

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim tkanka nerwowa często jest zajęta, albo poprzez bezpośrednie oddziaływanie białek szpiczakowych przeciw nerwom (np. osłonkom mielinowym) albo przez odkładanie się włóknienek amyloidu w nerwach, co uszkadza ich funkcję i prowadzi do występowania polineuropatii obwodowej, której objawy występują u ok. 10-13 % chorych ze zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim

Szpiczaka mnogiego rozpoznaje się na podstawie kryteriów diagnostycznych opracowanych przez Światową Organizację Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO). Rozróżnia się kryteria duże i kryteria małe. Dla rozpoznania szpiczaka niezbędne jest stwierdzenie, że chory spełnia: co najmniej jedno kryterium duże i jedno małe, lub co najmniej trzy małe kryteria. Kryteria duże: plazmocyty w szpiku (> 30%), naciek z komórek plazmatycznych w wycinku z tkanek innych niż szpik kostny, białko monoklonalne: w surowicy: IgG > 3,5 g/dl; IgA > 2 g/dl.

Kryteria małe: plazmocyty w szpiku (10–30%), białko monoklonalne w stężeniu niższym niż w kryteriach dużych, zmiany osteolityczne w układzie kostnym, zmniejszone stężenie prawidłowych immunoglobulin (< 50% wartości prawidłowych): IgG < 600 mg/dl, IgA < 100 mg/dl; IgM < 50 mg/dl.

Rozpoznanie aktywnego szpiczaka mnogiego opiera się także na stwierdzeniu białka monoklonalnego w surowicy krwi i w moczu, obecności komórek szpiczaka w szpiku lub w tkance pozaszpikowej oraz wystąpieniu objawów CRAB, czyli hiperkalcemii, niewydolności nerek, anemii oraz zmian osteolitycznych kości. Zaleca się także posługiwanie wskaźnikiem ISS (ang. *International Staging System*, międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna) opracowanym przez międzynarodową grupę ekspertów. System ten zapewnia lepsze prognozowanie na podstawie łatwo dostępnych badań stężenia  $\beta$ 2-mikroglobuliny ( $\beta$ 2m) oraz albumin (Alb) w surowicy. W ostatnich latach największe znaczenie rokownicze w szpiczaku mnogim przypisuje się ocenie zaburzeń cytogenetycznych.

Od 1975 roku w ocenie klinicznej pacjentów według stadium zaawansowania choroby stosuje się klasyfikację Duriego-Salmona (Durie i Salmon 1975): stadium I (mała masa komórek szpiczakowych <  $0,6 \times 10^{12}$  komórek/ $m^2$ ); stadium II (pośrednia masa komórek szpiczakowych  $0,6-1,2 \times 10^{12}$  komórek/ $m^2$ ); stadium III (duża masa komórek szpiczakowych >  $1,26 \times 10^{12}$  komórek/ $m^2$ ).

Zgodnie z danymi NFZ liczba leczonych pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem C90.0 (szpiczak mnogi) we wszystkich rodzajach świadczeń, w roku 2010 wynosiła 5 396, w roku 2011 odpowiednio 5 986 osób. W III kwartale 2011 r. liczba pacjentów przyjmujących bednamustynę w chemioterapii niestandardowej wyniosła: 2 pacjentów dla rozpoznania C90 (szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych) oraz 11 pacjentów dla rozpoznania C90.0 (szpiczak mnogi).

Populację docelową stanowią pacjenci ze szpiczakiem mnogim powyżej 65 roku życia, nieleczeni uprzednio chemioterapią (I linia leczenia), będący w II lub III stadium choroby wg klasyfikacji Durie-Salmona, zdyskwalifikowani z przeszczepu komórek krwiotwórczych, u których z powodu

polineuropatii nie jest możliwe stosowanie schematów leczenia z bortezomibem i talidomidem, których ilość jest szacowana przez podmiot odpowiedzialny na [REDAKTOWANE] osób.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Bendamustyna jest syntezowanym cytostatykiem, który łączy strukturalne i funkcjonalne cechy leków alkilujących i analogów purynowych. 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, syntezy i naprawy DNA.

Zarejestrowane wskazanie odpowiadające wnioskowanemu to 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 przeszczepienia komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.

Pozostałe zarejestrowane wskazania 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; oraz chłoniaki niezłaznicze o powolnym przebiegu – w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.

Koszt preparatu Levact (bendamustyna) – wg danych podmiotu odpowiedzialnego - dla wielkości opakowania 5 fiolek po 25 mg minimalna cena zbytu producenta w 2011 i 2012 roku wynosiła [REDAKTOWANE]

### Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi u pacjentów starszych (> 70. r. ż.), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu komórek krwiotwórczych rekomendowane są schematy oparte na melfalanie i prednizonie (MP), wzbogacone o talidomid lub bortezomib (MPT, VMP) [PGsz 2012, Zalecenia PTOK/PUO 2009, NCCN 2012, ESMO 2010, SIE/SIES/GITMO 2012, IMWG 2009]. W przypadku wystąpienia polineuropatii przed rozpoczęciem leczenia cytostatycznego, należy zrezygnować ze stosowania talidomidu i bortezomibu, gdyż polineuropatie objawowe są jednym z najcięższych działań niepożądanych tych leków.

Dlatego też w populacji docelowej dla bendamustyny, w przypadku wystąpienia polineuropatii opcję terapeutyczną stanowi wyłącznie schemat MP.

### Skuteczność kliniczna

Odnaleziono jedno badanie randomizowane (RCT) dotyczące stosowania bendamustyny w skojarzeniu z prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów ze szpiczakiem mnogim – Poenisch 2006.

W badaniu III fazy Poenisch 2006 obejmującym pacjentów ze szpiczakiem mnogim od 38. do 80. r. ż. u pacjentów przyjmujących bendamustynę w skojarzeniu z prednizonem (BP), w porównaniu do pacjentów przyjmujących melfalan w skojarzeniu z prednizonem (MP) zaobserwowano statystycznie istotny dłuższy czas do niepowodzenia leczenia (TTF): 14 m-cy vs 10 m-cy,  $p < 0,02$  oraz wyższy odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią (CR): 32% vs 13%,  $p=0,007$ .

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w całkowitym przeżyciu pacjentów (OS): 32 m-ce vs 33 m-ce. Brak jest informacji, czy różnica zaobserwowana na korzyść schematu BP w przeżyciu 5-letnim (29% vs 19%) osiągnęła istotność statystyczną.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów z częściową odpowiedzią, stabilizacją choroby, progresją choroby.

W przypadku punktu końcowego- jakość życia odnotowano statystycznie istotną przewagę schematu BP w globalnej ocenie zdrowia i stanu emocjonalnego w 4. i 6. miesiącu ( $p < 0,05$ ).

Wyniki subanalizy *post-hoc* wyników badania III fazy Poenisch 2006 dla pacjentów > 65 r.ż. wykazały u pacjentów przyjmujących bendamustynę w skojarzeniu z prednizonem (BP), w porównaniu do pacjentów przyjmujących melfalan w skojarzeniu z prednizonem (MP), statystycznie istotny dłuższy czas do niepowodzenia leczenia (TTF): 13 m-cy vs 9 m-cy,  $p = 0,011$  oraz czas przeżycia wolnego od progresji (PFS): 18 m-cy vs 11 m-cy,  $p = 0,017$ .

Inne odnalezione informacje

Europejski Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi EMA (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) oceniając „skuteczność bendamustyny w szpiczaku mnogim (MM)” zwrócił uwagę na przedstawione badania dotyczące oceny roli bendamustyny w CLL, MM i opornym na rytuksymab NHL. Jakość przedstawionych badań jest różna, zwłaszcza w odniesieniu do wskazań, w których skuteczność produktu została już wykazana, takich jak szpiczak mnogi, w przypadku którego projekt badań jest słaby w porównaniu z obecnie obowiązującymi standardami. Jednakże brak zgodności danych dotyczących skuteczności z wymogami wytycznych ICH (The *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*) kompensuje dobrze poznany profil bezpieczeństwa leku z przewidywanymi i możliwymi do opanowania działaniami toksycznymi. Ponadto profil bezpieczeństwa bendamustyny przedstawiony w ChPL jest zgodny z wcześniejszymi doświadczeniami. CHMP uznał zatem, że stosunek korzyści do ryzyka we wszystkich proponowanych wskazaniach jest korzystny (przy różnym stopniu pewności).

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W badaniu III fazy Poenisch 2006 obejmującym pacjentów ze szpiczakiem mnogim od 38. do 80 r. ż. u pacjentów przyjmujących bendamustynę w skojarzeniu z prednizonem (BP), w porównaniu do pacjentów przyjmujących melfalan w skojarzeniu z prednizonem (MP) zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z następującymi działaniami niepożądanymi: nudności i wymioty, zapalenie błon śluzowych. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w częstości występowania: anemii, leukocytopenii, trombocytopenii, gorączki, infekcji.

Zgodnie z informacjami z Charakterystyki Produktu Leczniczego, najczęstsze działania niepożądane chlorowodoru bendamustyny to objawy hematologiczne, toksyczność dermatologiczna, objawy ogólnoustrojowe, objawy ze strony przewodu pokarmowego. Następujące działania niepożądane notowane były bardzo często ( $\geq 1/10$ ): zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia krwi i układu chłonnego (leukopenia, trombocytopenia), zaburzenia żołądka i jelit (nudności i wymioty), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (zapalenie błon śluzowych, osłabienie i gorączka) oraz niepoprawne wyniki badań diagnostycznych (niski poziom hemoglobiny, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika).

### **Wyniki skróconej analizy ekonomicznej na podstawie dowodów wtórnych**

Do oceny świadczenia wykorzystano publikację z 2011, porównującą bendamustynę z prednizonem vs melfalan z prednizonem, stosowane w populacji pacjentów powyżej 65 r. ż., nie kwalifikujących się do autotransplantacji, u których stwierdzono neuropatię. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Zastosowano analizę kosztów efektywności, miarą efektu był czas do niepowodzenia leczenia (TTF).

[Redacted]

[Redacted]

Powyższe wskazuje, że przekładanie wyników przedmiotowej analizy na warunki polskie jest utrudnione i niesie duże ryzyko błędu.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W polskich zaleceniach PUO 2009 oraz europejskich ESMO 2010 nie odniesiono się do bendamustyny. Według zaleceń polskiej PGSz 2012 bendamustynę stosuje się w monoterapii lub w terapiach skojarzonych w postaciach nawracających szpiczaka mnogiego. Zalecenia polskiej FCLSz 2010 dotyczą II linii leczenia pacjentów niekwalifikujących się do *high dose therapy peripheral blood stem cell transplantation (HDT PBSCT)*.

Spośród pozostałych 4 rekomendacji klinicznych pozytywne są: międzynarodowa Cheson 2010, amerykańska NCCN 2012 (pacjenci po HDT PBSCT) oraz brytyjska UKMF/BCSH 2010/2011. Negatywna rekomendacja Presrire 2011 dotyczy I linii leczenia i zwraca uwagę na brak przewagi bendamustyny nad melfalanem oraz liczne, w tym zagrażające życiu, działania niepożądane zalecając jednocześnie u pacjentów niekwalifikujących się do HDT PBSCT schemat melfalan+prednizon, również w skojarzeniu z talidomidem.

Na 3 odnalezione rekomendacje refundacyjne, 2 są negatywne: brytyjskie SMC 2011 i AWMSG 2010 ze względu na niedostarczenie przez podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dokumentów w celu oceny produktu, w rezultacie nie zaleca się stosowania bendamustyny w NHS w Szkocji i Walii. Francuska rekomendacja HAS 2012 jest pozytywna, lecz zwrócono w niej uwagę na niewystarczające dane pozwalające ocenić wpływ preparatu Levact na jakość życia pacjentów poddanych leczeniu.

#### **Rekomendacje kliniczne**

Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej – PGSz, 2012 - przed rozpoczęciem leczenia lekarz powinien ustalić, czy chory kwalifikuje się do wysokodawkowej chemioterapii wspomaganą przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych. W leczeniu pierwszej linii u chorych niekwalifikujących się do procedury transplantacji należy uwzględnić dwa schematy. Pierwszy z nich oparty jest na talidomidzie (MPT), a drugi – dla chorych z niewydolnością nerek oraz białaczką plazmatyczno-komórkową – oparty na bortezomibie (VMP). U chorych tych można stosować również schematy zawierające skojarzenie cyklofosfamidu z nowymi lekami: talidomidem (CTD) czy bortezomibem (CVD), a u chorych powyżej 75. r.ż. schematy dwulekowe (TD, VD, RD). U chorych powyżej 70. r. ż. oraz w słabszej kondycji biologicznej, którzy nie kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i PBSCT, najczęściej poleca się schemat MPT (melfalan, prednizon, talidomid). U chorych można stosować również schematy zawierające skojarzenie cyklofosfamidu z nowymi lekami: talidomidem np. CTD czy bortezomibem np. VCD, a u chorych w wieku powyżej 75 roku życia schematy dwulekowe.

Bendamustyna jest wymieniana w przeglądzie badań oceniających wyniki leczenia postaci nawrotowych i opornych szpiczaka plazmocytozy jako lek do stosowania w monoterapii bądź kombinacjach z deksametazonem oraz lenalidomidem, które wykazują większą skuteczność terapeutyczną.

Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka – FCLSz 2010, „Szpiczak mnogi, kompleksowa diagnostyka i terapia” pod red. A. Jurszczyzna i A. B. Skotnickiego, Kraków 2010. Wytyczne leczenia chorych niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii wspomaganą przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (HDT PBSCT *high dose therapy peripheral blood stem cell transplantation*): najczęściej polecanym schematem jest układ MPT (melfalan + prednizon + talidomid). W przypadku niepowodzenia poleca się schematy skojarzone z lenalidomidem, bortezomidem bądź bendamustyną. U pacjentów kwalifikujących się do HDT PBSCT, po

nieefektywnym leczeniu indukującym, w przypadku oporności na CTD (cyklofosfamid + talidomid + deksametazon) można podać PAD (bortezomib + adriamycyna+ deksametazon), a w przypadku braku odpowiedzi na PAD zastosować schemat z lenalidomidem bądź bendamustyną.

Zalecenia Polskiej Unii Onkologii – PUO 2009. „Również zgodnie z zaleceniami Polskiej Unii Onkologii (PUO) w postaciach objawowych leczenie powinno rozpocząć się bezpośrednio po ustaleniu rozpoznania, natomiast w postaciach bezobjawowych możliwe jest opóźnienie leczenia około 2–3 miesiące lub do czasu progresji choroby. W tym okresie należy określić biochemiczne i genetyczne czynniki rokownicze, takie jak: ploidia, delecja chromosomu 13, translokacja 4;14 i 14;16. Pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, o ile to możliwe, należy włączyć do badań klinicznych nad nowymi lekami, a chorych ze standardowym ryzykiem oraz osoby z pełnoobjawowym szpiczakiem plazmocytowym w zależności od wieku kwalifikować do chemioterapii wysokimi dawkami leków wspomaganą auto-PBSCT lub do leczenia skojarzoną chemioterapią według układów MPT (melfalan, prednizon, talidomid), CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) lub innych.

U chorych powyżej 70. r.ż. niekwalifikujących się do auto-PBSCT należy zastosować schemat MP (melfalan, prednizon), MPT (melfalan, prednizon, talidomid) lub inny schemat z talidomidem.”

European Society for Medical Oncology – ESMO 2010. Zalecenia ESMO dotyczące leczenia starszych pacjentów w II lub III stopniu zaawansowania choroby wg klasyfikacji Durie-Salmona, niezakwalifikowanych do terapii wysokimi dawkami leków wspomaganą autologiczną transplantacją komórek krwiotwórczych krwi obwodowej: dotychczas standardem postępowania był doustny melfalan w połączeniu z prednizonem (schemat MP); badania kliniczne dowodzą większej skuteczności MPT (MP w połączeniu z talidomidem [100 mg/dzień]) w porównaniu ze schematem MP; w Europie zalecanym od 2010 r. standardem jest stosowanie schematu MPT (melfalan, prednizon, talidomid) oraz VMP (melfalan, prednizon, bortezomib).

Cheson 2010, Optimal Use of Bendamustine in Chronic Lymphocytic Leukemia, Non-Hodgkin Lymphomas, and Multiple Myeloma: Treatment Recommendations From an International Consensus Panel. Zalecenia międzynarodowego panelu ekspertów w sprawie ustalenia dawki i schematu stosowania bendamustyny u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w postaci nawracającej: 100 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1., 2. co 4 tygodnie. Eksperci zalecają by przyszłe badania kliniczne skupiały się na określeniu dawki oraz schematów bendamustyny w monoterapii oraz w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi i biologicznymi. Do tego czasu zalecenia konsensusu mają ułatwić bezpieczne i skuteczne stosowanie tego leku w leczeniu pacjentami z nowotworami limfoidalnymi.

UK Myeloma Forum (UKMF) i British Committee for Standards in Haematology (BCSH) – UKMF/BCSH 2011). Bendamustyna jest wymieniana jako jeden z leków będących w fazie opracowania (obok pomalidomidu i carfilzomibu). Zgłaszano wysokie wskaźniki odpowiedzi oraz dobry profil działań niepożądanych, chociaż badania są na zbyt wczesnym etapie by wypowiadać się na temat korzyści dotyczącej przeżycia. U starszych pacjentów (powyżej 65. r. ż.) nie zakwalifikowanych do terapii wysokimi dawkami leków i przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych zaleca się talidomid w połączeniu z czynnikiem alkilującym i steroidem, np. schemat MPT (melfalan, prednizon, talidomid) lub CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) lub bortezomib w połączeniu z melfalanem i prednizonem (VMP).”

National Comprehensive Cancer Network NCCN 2012 rekomenduje stosowanie bendamustyny we wskazaniu: szpiczak mnogi nawracający lub oporny na leczenie u pacjentów, którzy doświadczyli nawrotu po wysokich dawkach chemioterapii i autologicznej transplantacji. Zgodnie z rekomendacjami NCCN bendamustyna została zakwalifikowana do kategorii *Inne możliwe do zastosowania w tym wskazaniu schematy leczenia*. Zaleca się podanie jednego z poniższych schematów dodatkowych:

- bendamustyna,
- lenalidomid /bendamustyna/deksametazon,
- Bortezomid/Vorinostat,

Prescrire 2011 nie rekomenduje stosowania bendamustyny w leczeniu I linii przewlekłej białaczki limfocytowej. Stosunek ryzyka do korzyści dla stosowania bendamustyny jest podobny do

fludarabiny. Brak jest dowodów, że stosunek ten jest lepszy nawet jeśli jest on pozytywny. Lek oceniany jako „nic nowego”. Prescrire nie rekomenduje stosowania bendamustyny w II linii leczenia indolentnego chłoniaka nieziarniczego w monoterapii oraz w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. W przypadku szpiczaka mnogiego ocena leku opierała się na niezaślepionym badaniu porównującym bendamustynę w skojarzeniu z prednizonem z melfalanem w skojarzeniu z prednizonem, które przeprowadzono przed wykazaniem wartości stosowania talidomidu oraz które miało wiele wad metodologicznych. Nie wykazano przewagi bendamustyny nad melfalanem. Dodatkowo bendamustyna wykazuje liczne, niekiedy zagrażające życiu, działania niepożądane. Lek oceniony jako „nie do zaakceptowania”. Zalecenia Prescrire co do leczenia szpiczaka mnogiego: u pacjentów powyżej 65 r.ż., u których nie można zastosować HDT PBSCT najczęściej stosuje się schemat melfalan + prednizon. Dodanie umiarkowanych dawek talidomidu lub bortezomibu wydaje się zwiększać przeżycie lecz wiąże się z ryzykiem neuropatii. Jeśli jest możliwe to należy stosować w terapii I rzutu połączenie melfalan + prednizon + talidomid.

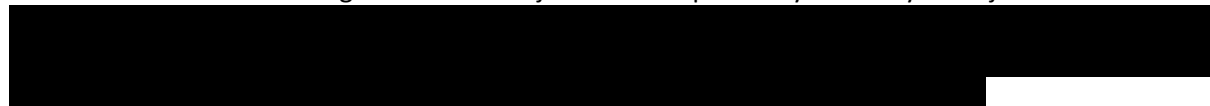
#### Rekomendacje refundacyjne

Haute Autorité de Santé (HAS) – 2012 HAS rekomenduje finansowanie preparatu Levact w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim zgodnie ze wskazaniami z ChPL. Komitet podkreśla, że standardowe leczenie opiera się obecnie na schematach zawierających talidomid lub bortezomib, a stosowanie preparatu Levact w połączeniu z prednizonem stwarza dodatkową możliwość leczenia dla pacjentów w wieku powyżej 65 lat, którzy nie kwalifikują się do zabiegu autologicznego lub do leczenia talidomidem lub bortezomibem. W rekomendacji zwrócono uwagę na korzyści wynikające z dostępności leczenia pozwalającego na poprawę przeżycia pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Zwrócono uwagę na niewystarczające dane pozwalające ocenić wpływ preparatu LEVACT na jakość życia pacjentów poddawanych leczeniu. Uzasadnienie: W oparciu o wyniki ww. badania klinicznego Poenisch 2006 (badanie randomizowane, III faza) oceniono LEVACT w połączeniu z prednizonem (BP) w porównaniu z połączeniem melfalanu i prednizonu (MP), jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Różnice zaobserwowane w badaniu na korzyść bendamustyny osiągnęły istotność statystyczną (mediana czasu do niepowodzenia leczenia wynosiła 14 miesięcy w grupie BP w porównaniu z 9 miesięcy w MP ( $p = 0,016$ ). W wyniku analizy post-hoc wykonanej w podgrupach na wniosek EMA odnotowano podobny wynik w podgrupie pacjentów w wieku powyżej 65 lat (29 pacjentów w grupie BP i 25 w grupie MP) (czas do niepowodzenia leczenia: BP = 13 miesięcy vs MP = 9 miesięcy,  $p = 0,011$ ).

Scottish Medicines Consortium (SMC) – 2011 nie rekomenduje finansowania bendamustyny w ramach NHS Szkocji dla wskazania: szpiczak mnogi (stadium II z progresją lub 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. Uzasadnienie: Podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie przedłożył dokumentów do SMC w celu oceny produktu w tym wskazaniu. W rezultacie nie zaleca się jego stosowania w NHS Szkocji.

The All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG, 2010) nie rekomenduje finansowania bendamustyny w ramach NHS Walii dla wskazania: szpiczak mnogi (stadium II z progresją lub 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. Uzasadnienie: Podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie przedłożył dokumentów do AWMSG w celu oceny produktu w tym wskazaniu. W rezultacie nie zaleca się jego stosowania w NHS Walii.

Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach



### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 5 grudnia 2011 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-12509-64/GB/11), uzupełnionego pismami MZ-PLA-460-12508-40/GB/12, MZ-PLA-460-15386-10/JS/12, MZ-PLA-460-13943-12/MM/12, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, na podstawie art. 31 e ust. 1 art. 31 f ust. 5 oraz art. 31 h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 98/2012 z dnia 29 października 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia: „Podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 98/2012 z dnia 29 października 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia: „Podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim”.
2. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej Nr: AOTM-OT-431-18/2011. Podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.