



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Levact<sup>®</sup> (bendamustyna)**  
**w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej**  
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0393

Warszawa, marzec 2011

W przygotowaniu oceny raportu ws. oceny leku lub wyrobu medycznego udział wzięli pracownicy Działu Raportów i Oceny Raportów Wydziału Oceny Technologii Medycznych AOTM : [REDACTED].

Osoby uczestniczące w pracach nad oceną raportu zadeklarowały brak konfliktu interesów.

W toku prac występowało o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Następujący eksperci zadeklarowali brak konfliktu interesów:

[REDACTED]

Opinia następujących ekspertów nie została uwzględniona ze względu na istotny zdaniem Dyrektora OT konflikt interesów:

[REDACTED]

Autorzy analiz przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny:

[REDACTED]

Zastosowane skróty:

**Ustawa** – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

**Rozporządzenie** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

**BEN**- bendamustyna

**CHLO**- chlorambucyl

**ALEM**- alemtuzumab

**CLL**- przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukemia)

**NHL**- chłoniaki nieziarnicze (ang. non- Hodgkin`s lymphoma)

## Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku .....	6
2.	Problem decyzyjny .....	8
2.1.	Problem zdrowotny.....	9
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.....	10
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	10
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli .....	11
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych.....	12
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej .....	13
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory .....	14
2.3.1.	Interwencje .....	14
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne .....	14
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane.....	15
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wnioski.....	15
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	15
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	15
2.3.2.	Komparatory .....	15
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu .....	16
2.3.2.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję 16	
2.3.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	16
2.3.2.4.	Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	16
2.3.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	16
2.3.2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	17
3.	Opinie ekspertów .....	18
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej .....	19
4.1.	Rekomendacje kliniczne .....	19
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	20
5.	Finansowanie ze środków publicznych .....	21
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	21
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	23
6.	Wskazanie dowodów naukowych.....	24
6.1.	Analiza kliniczna .....	24
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	24
6.1.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	25
6.1.3.	Wyniki analizy klinicznej .....	26
6.1.3.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna .....	26
6.1.3.1.1.	Informacje z raportu .....	26
6.1.3.1.2.	Inne odnalezione informacje.....	29

---

6.1.3.2. Bezpieczeństwo .....	30
6.1.3.2.1. Informacje z raportu .....	30
6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje.....	32
6.2. Analiza ekonomiczna.....	34
6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej .....	34
6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytocznymi.....	36
6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	36
6.2.3.1. Informacje z raportu .....	36
6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	38
6.3.1. Metodologia oceny .....	39
6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	40
6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia .....	40
6.3.3.1. Informacje z raportu .....	40
6.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne .....	41
7. Podsumowanie.....	43
7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	43
7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	43
8. Załączniki .....	45

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 10-04-20 MZ-PL-460-8365-246/GB/10

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 11-03-31

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Ribomustin/Levact (bendamustyna)

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięciu danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

*Wnioskowana technologia medyczna:*

bendamustyna (Levact®)

---

*Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):*

Przewlekła białaczka limfocytowa

---

*Wnioskodawca (pierwotny):*

Minister Zdrowia

---

*Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:*

Mundipharma Polska Sp. z o.o.

01-864 Warszawa,

ul. J. Kochanowskiego 49a

---

*Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:*

1. Chlorambucyl

Produkt leczniczy Leukeran

LABORATOIRES GENOPHARM, FRANCJA

EXCELLA GMBH, NIEMCY

2. Alemtuzumab

Produkt leczniczy MabCampath

GENZYME EUROPE B.V., HOLANDIA

BAYER SCHERING PHARMA AG, NIEMCY

GENZYME IRELAND LTD., IRLANDIA

---

## 2. Problem decyzyjny

**Problem decyzyjny** dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) – bendamustyna (Levact) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h Ustawy na zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 19 kwietnia 2010 r. (pismo znak: MZ-PLE-460-8365-246/GB/10). Pierwotne zlecenie dotyczyło produktu leczniczego Ribomustin (bendamustyna). Produkt ten jednakże jest zarejestrowany w Niemczech i dotychczas mógł być stosowany w Polsce w ramach procedury importu docelowego. Od 30.09.2010 roku zarejestrowanym w Polsce produktem leczniczym zawierającym bendamustynę jest Levact. Tego też produktu leczniczego dotyczy sprecyzowane zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 3 lutego 2011 r. (pismo znak: MZ-PLE-460-8365-377/GB/11).

Źródło: AW- 1, AW- 2 oraz AW- 3

Bendamustyna nie znajduje się w Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. Istnieje jednakże możliwość jej finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem pozytywnego zaopiniowania wniosku przez lekarza prowadzącego, dyrektora szpitala, dyrektora oddziału wojewódzkiego NFZ oraz konsultanta krajowego.

Źródło: AW- 4

We wnioskowanym wskazaniu Rada Konsultacyjna AOTM wydała dotychczas dwa stanowiska.

Tabela 1. Zestawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej dotyczących leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej. (Źródło: <http://aotm.gov.pl/>).

Data i nr stanowiska / rekomendacji	Preparat	Stanowisko i uzasadnienie
Stanowisko nr 6/2011 z dnia 31 stycznia 2011 r.	fludarabini phosphas (Fludara Oral®)	Rada Konsultacyjna uważa za <b>zasadne</b> zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Fludara Oral (fludarabini phosphas), wydawanego bezpłatnie, we wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie początkowe chorych z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego (z wyłączeniem monoterapii)</li> <li>• oraz u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego, u których po zastosowaniu co najmniej jednego standardowego cyklu leczenia zawierającego lek alkilujący, nie osiągnięto poprawy po leczeniu lub nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po tym leczeniu.</li> </ul> Fludara Oral – to lek doustny, którym można zastąpić formę dożylną, powszechnie stosowaną. Umożliwia leczenie ambulatoryjne bez konieczności hospitalizacji.
Stanowisko nr 13/2011 z dnia 28 lutego 2011 r.	alemtuzumab (MabCampath®)	Rada Konsultacyjna uważa <b>za zasadną zmianę sposobu finansowania</b> świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabCampath (alemtuzumab)”, poprzez utworzenie programu zdrowotnego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej opornej na leczenie. <p>Zdaniem Rady, alemtuzumab jest opcją terapeutyczną, przeznaczoną dla wąskiej grupy pacjentów onkologicznych, cierpiących na oporną białaczkę limfocytową B-komórkową. Ze względu na ograniczone wskazania do stosowania, liczne działania niepożądane oraz wysoki koszt terapii, Rada uznała, iż alemtuzumab powinien być finansowany we wnioskowanym wskazaniu w ramach nowo utworzonego programu zdrowotnego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej opornej na leczenie”.</p>



## 2.1. Problem zdrowotny

**Przewlekła białaczka limfocytowa** (CLL, chronic lymphocytic leukemia) jest chorobą nowotworową limfocytów B, w przebiegu której dochodzi do zahamowania apoptozy limfocytów, a w efekcie do ich akumulacji z naciekaniem szpiku kostnego, węzłów chłonnych, śledziony oraz rzadziej innych narządów. Inaczej mówiąc, w tej chorobie nadmiar komórek powstaje nie przez ich nadprodukcję, ale przez niedostateczne umieranie.

### Epidemiologia

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.

### Obraz kliniczny

W początkowym okresie przebiega ona bezobjawowo i wtedy 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 pierścienia Waldeyera oraz innych narządach. Mogą występować wtórne zaburzenia regulacji układu odpornościowego, objawiające się skłonnością do oportunistycznych infekcji oraz obecnością różnych procesów autoimmunizacyjnych (niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość immunizacyjna).

Naturalna historia CLL charakteryzuje się dużą heterogennością. 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. Dla precyzyjnej oceny rokowania i wyboru optymalnego leczenia CLL istotne jest określenie czynników prognostycznych. Systemami rokowniczymi są klasyfikacje Rai i Bineta, uwzględniające parametry kliniczne (limfadenopatia i hepatosplenomegalia) oraz laboratoryjne (niedokrwistość i małopłytkowość). Wadą tych klasyfikacji jest nieuwzględnianie wyników badań obrazowych oraz możliwej immunizacyjnej etiologii niedokrwistości i/lub małopłytkowości.

Klasyfikacje stopnia zaawansowania CLL:

Stopień	Odsetek chorych	Limfocytoza	Limfadenopatia	Powiększenie śledziony i/lub wątroby	Hb < 11 g/dl	PLT < 100 tys./ $\mu$ l	Mediana przeżycia (lata)	
<b>Klasyfikacja Rai</b>								
0	30	+	–	–	–	–	12,5	
I	25	+	+	–	–	–	8,4	
II	25	+	±	+	–	–	6	
III	10	+	±	±	+	–	1,5	
IV	10	+	±	±	±	+	1,5	
<b>Klasyfikacja Bineta</b>								
A	60	Zajęcie $\leq$ 3 obszarów limfatycznych*						> 10
B	30	Zajęcie > 3 obszarów limfatycznych*						5
C	10	Hb < 10 g/dl lub PLT < 100 tys./ $\mu$ l						2
* Spośród 5 obszarów: powiększenie węzłów chłonnych (jedno- lub obustronnie) szyjnych, pachowych, pachwinowych, śledziony, wątroby; Hb — hemoglobina ( <i>hemoglobin</i> ), PLT ( <i>platelets</i> ) — płytki krwi								

Źródło: AW- 5

Klasyfikacja CLL, uwzględniająca nowe czynniki prognostyczne (Montillo i wsp. 2005):

Czynnik prognostyczny	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko
<b>Klasyczne</b>		
System Bineta	A	B, C
Naciekanie szpiku kostnego	Nierozlany	Rozlany
Atypowa morfologia	Nie	Tak
Czas zdwojenia limfocytozy	≤ 12 miesięcy	> 12 miesięcy
<b>Nowe</b>		
Markery surowicze*	Prawidłowe	Podwyższone
Kariotyp	Prawidłowy, 13q-	11q-, 17p-
CD38	≤ 30%	> 30%
IgV <sub>H</sub>	Zmutowany	Niezmutowany
ZAP-70	Ujemny	Dodatni
*Beta <sub>2</sub> -mikroglobulina, kinaza tymidynowa, sCD23; IgV <sub>H</sub> — łańcuch ciężki immunoglobuliny		

Źródło: AW- 5

Kryterium diagnostyczne B-CLL wg National Cancer Institute:

- limfocytoza krwi obwodowej  $\geq 5000/\mu\text{l}$ ;
- limfocyty morfologicznie dojrzałe, a prolimfocyty i komórki limfoplazmacytoidalne stanowią < 5%;
- limfocyty w biopsji aspiracyjnej szpiku stanowią >30% komórek, przy prawidłowej komórkowości szpiku;
- monoklonalna ekspresja łańcuchów lekkich immunoglobulin;
- ekspresja markerów linii B (CD19, CD20, CD23);
- ekspresja CD5.

Wymagane jest spełnienie wszystkich powyższych kryteriów.

Leczenie

Wskazania do rozpoczęcia leczenia:

- 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.

AW- 5

### 2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

W związku z niekontrolowanym przebiegiem CLL wystąpić mogą: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub choroba, obniżenie jakości życia.

AW- 6

## 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Bendamustyna- lek przeciwnowotworowy, cytostatyk alkilujący.

Klasyfikacja ATC: L01 AA 09

Levact, 2,5 mg/ml, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Chlorowodorek bendamustyny jest alkilującym lekiem przeciwnowotworowym o wyjątkowych właściwościach. 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.

Skuteczność przeciwnowotworową chlorowodoru bendamustyny udowodniono w szeregu badań *in vitro* przeprowadzonych z wykorzystaniem różnych linii ludzkich komórek nowotworowych (raka piersi, niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuc, raka jajnika i różnych białaczek) oraz w badaniach *in vivo* na różnych doświadczalnych modelach nowotworowych z guzami pochodzenia mysiego, szczurzego i ludzkiego (czerniak, rak piersi, mięsak, chłoniak, białaczka i drobnokomórkowy rak płuc). W badaniach na liniach ludzkich komórek nowotworowych, chlorowodorek bendamustyny charakteryzował się działaniem odmiennym od działania innych leków alkilujących. Nie stwierdzono oporności krzyżowej lub stwierdzono jedynie niewielką oporność krzyżową na ten związek w ludzkich liniach komórek nowotworowych wykazujących różne mechanizmy oporności, co najmniej częściowo, z powodu względnie długotrwałej interakcji z DNA. Ponadto, w badaniach klinicznych wykazano, że nie istnieje pełna oporność krzyżowa pomiędzy bendamustyną a antracyklinami, związkami alkilującymi lub rytuksymabem. Jednakże liczba pacjentów ocenianych w badaniach była niewielka.

#### Wskazania do stosowania

Przewlekła białaczka limfocytowa (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) – leczenie pierwszego rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę.

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu - w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.

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, 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.

#### Dawkowanie

Levact należy podawać we wlewie dożylnym przez 30 - 60 minut. Podawanie leku musi odbywać się pod nadzorem lekarza przeszkolonego i doświadczonego w stosowaniu leków cytostatycznych.

Przewlekła białaczka limfocytowa (monoterapia)- Chlorowodorek bendamustyny w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w dniach 1 i 2 cyklu; co 4 tygodnie.

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu odporne na rytuksymab (monoterapia)- Chlorowodorek bendamustyny w dawce 120 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w dniach 1 i 2; co 3 tygodnie.

Szpiczak mnogi- Chlorowodorek bendamustyny w dawce 120-150 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w dniach 1. i 2., prednizon w dawce 60 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, dożylnie lub doustnie w dniach 1. do 4., co 4 tygodnie.

Leczenie należy przerwać lub odroczyć, jeżeli liczba leukocytów i(lub) płytek krwi zmniejszy się odpowiednio poniżej 3000/uł lub 75 000/uł. Leczenie można wznowić, gdy liczba leukocytów zwiększy się powyżej 4000 uł, a płytek krwi powyżej 100 000/uł.

Najmniejszą liczbę leukocytów i płytek krwi obserwuje się po 14-20 dniach. Regeneracja następuje zazwyczaj po 3-5 tygodniach. Zaleca się ściśle kontrolowanie morfologii krwi w trakcie przerw między kolejnymi podaniami leku.

W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej dawka leku powinna być zmniejszona w oparciu o najwyższy zaobserwowany stopień toksyczności wg klasyfikacji CTC (ang. Common Toxicity Criteria) w poprzedzającym cyklu leczenia. W przypadku wystąpienia toksyczności trzeciego stopnia zalecane jest zmniejszenie dawki o 50%. W przypadku wystąpienia toksyczności czwartego stopnia zalecane jest przerwanie leczenia. Jeśli konieczna jest zmiana dawkowania, nową obliczoną indywidualnie, zredukowaną dawkę należy zastosować zarówno w 1. jak i 2. dniu modyfikowanego cyklu leczenia.

Źródło: AW- 7

### 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą nieuleczalną. Stosowane leczenie może przedłużyć życie i poprawić jego jakość u części chorych. Udowodniono w randomizowanych badaniach, że immunochemioterapia i analogi puryn mogą przedłużyć życie.

Źródło: AW- 6

## 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

### **Chlorambucyl (Leukeran®)**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, alkilujące. Kod ATC: L01 AA 02.

#### Mechanizm działania

Chlorambucyl jest pochodną aromatyczną iperytu azotowego, działającą jako dwufunkcyjny środek alkilujący. Alkilacja zachodzi dzięki powstaniu wysoce reaktywnego rodnika etylenoimoniowego. Przypuszczalny mechanizm działania leku polega na tworzeniu przez pochodne rodnika etylenoimoniowego wiązań krzyżowych między dwoma łańcuchami spirali DNA, co powoduje zaburzenia replikacji DNA w komórce.

#### Wskazania do stosowania

- choroba Hodgkina (ziarnica złośliwa),
- niektóre postaci niezziarniczych chłoniaków złośliwych (non-Hodgkin`s lymphomas),
- przewlekła białaczka limfocytowa,
- makroglobulinemia Waldenstroma.

#### Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie chlorambucylem rozpoczyna się w momencie zaistnienia wyraźnych objawów chorobowych lub zaburzeń czynności szpiku kostnego, mających swoje odzwierciedlenie w badaniu morfologicznym krwi obwodowej.

Początkowa dawka leku wynosi 0,15 mg/kg masy ciała p.o. do czasu zmniejszenia się liczby leukocytów we krwi obwodowej do wartości 10 000/ $\mu$ l. Leczenie można wznowić po 4 tygodniach od zakończenia pierwszego cyklu i kontynuować je, stosując dawkę 0,10 mg/kg masy ciała na dobę.

#### Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na chlorambucyl lub inny składnik preparatu.

#### Działania niepożądane

Bardzo często (>1/10): leukopenia, neutropenia, pancytopenia, małopłytkowość oraz mielosupresja.

Często (>1/100): niedokrwistość, napady padaczkowe u dzieci z zespołem nerczycowym, zaburzenia żołądkowo - jelitowe: nudności, wymioty, biegunka, owrzodzenie jamy ustnej.

#### Status rejestracyjny

Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie preparatu Leukeran® do obrotu w Polsce wydano 25.03.1977 roku, kolejne w latach 1994 oraz 2000, ostatnie pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku wydano 28.04.2005. Numer pozwolenia R/3456.

#### Status refundacyjny w Polsce

Lek jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach JGP z ograniczeniem budżetu szpitala, gdyż znajduje się w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

### **Alemtuzumab (MabCampath®)**

Grupa farmakoterapeutyczna: Przeciwciała monoklonalne. Kod ATC: L01 XC 04.

#### Mechanizm działania

Alemtuzumab to uzyskane metodą inżynierii genetycznej humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1 kappa, swoiste dla znajdującej się na powierzchni limfocytów glikoproteiny CD52, która ulega ekspresji przede wszystkim na prawidłowych i zmienionych nowotworowo limfocytach typu B i T krwi obwodowej. Alemtuzumab powoduje rozpad limfocytów w wyniku wiązania z CD52 niemodulującym antygenem o wysokim stopniu ekspresji, znajdującym się na powierzchni zasadniczo wszystkich limfocytów typu B i T, jak również na monocytach, tymocytach i makrofagach. Przeciwciało pośredniczy w rozpadzie limfocytów w wyniku aktywacji układu dopełniacza i cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał.

#### Wskazania do stosowania

Alemtuzumab wskazany jest w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową B-komórkową, u których skojarzona chemioterapia zawierająca fludarabinę jest niewłaściwa.

**Dawkowanie i sposób podawania**

Alemtuzumab podawany w czasie infuzji dożylniej, trwającej około 2 godziny należy stosować pod opieką lekarza, posiadającego doświadczenie w prowadzeniu leczenia przeciwnowotworowego.

W pierwszym tygodniu leczenia lek podaje się zwiększając kolejne dawki według schematu – w pierwszej dobie 3 mg, w drugiej 10 mg, a w trzeciej 30 mg, jeśli każda poprzednia dawka była dobrze tolerowana. Następnie, zaleca się podawanie dawki 30 mg/dobę trzy razy w tygodniu, co drugi dzień, maksymalnie przez 12 tygodni. U większości pacjentów w ciągu 3-7 dni można osiągnąć dawkę do 30 mg/dobę. Jeśli po zastosowaniu dawki 3 mg/dobę lub 10 mg/dobę wystąpią ciężkie, ostre działania niepożądane, takie jak niedociśnienie, sztywność mięśni, gorączka, zadyszka, dreszcze, wysypka i skurcz oskrzeli (niektóre z nich mogą być następstwem uwolnienia cytokin), podaną dawkę należy powtarzać aż do uzyskania dobrej tolerancji produktu.

**Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na alemtuzumab, białka mysie lub na którykolwiek ze składników produktu, czynne zakażenie ogólnoustrojowe, zakażenie wirusem HIV, inne nowotwory (czynne), ciąża.

**Działania niepożądane**

Bardzo często (>1/10): wiremia cytomegalowirusowa, zakażenie wirusem cytomegalii (CMV), niedociśnienie, nudności, pokrzywka, wysypka, gorączka, dreszcze.

Często (>1/100): zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej, gorączka neutropeniczna, neutropenia, leukopenia, anemia, trombocytopenia, zmniejszenie masy ciała, lęk, omdlenie, zawroty głowy, niedoczulica, parestezje, drżenie, bóle głowy, sinica, bradykardia, tachykardia, częstoskurcz zatokowy, nadciśnienie, skurcz oskrzeli, duszność, wymioty, bóle jamy brzusznej, alergiczne zapalenie skóry, świąd, nadmierne pocenie się, rumień, bóle mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle pleców, zmęczenie, osłabienie.

**Status rejestracyjny**

Alemtuzumab w postaci preparatu MabCampath® został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej dnia 6 lipca 2001. Numer pozwolenia EU/1/01/193/001. Data przedłużenia pozwolenia: 28.07.2006.

**Status refundacyjny w Polsce**

Alemtuzumab nie figuruje w wykazach chemioterapii standardowej. Istnieje natomiast możliwość finansowania leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem pozytywnego zaopiniowania wniosku przez lekarza prowadzącego, dyrektora szpitala, dyrektora oddziału wojewódzkiego NFZ oraz konsultanta wojewódzkiego.

Źródło: AW- 8

**2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej****Liczba pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej wg danych NFZ:**

Rok	Liczba pacjentów
2008	■
2009	■
2010	■

Źródło: AW- 9

**Liczba zachorowań na przewlekłą białaczkę limfocytową oraz liczba zgonów związanych z chorobą w roku 2007 (wg analizy podmiotu odpowiedzialnego):**

	Liczba zachorowań	Liczba zgonów
Mężczyźni	■	■
Kobiety	■	■
Łącznie	■	■

Źródło: AW- 8

Potencjalna liczba chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową, leczonych w ciągu roku bendamustyną obliczona na podstawie danych Centrum Onkologii i Krajowego Rejestru Nowotworów wynosi w przybliżeniu: 100-150 pacjentów rocznie.

Źródło: AW- 10

Chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, opornych na wcześniejszą terapię jest rocznie ok. 50 osób.

Źródło: AW- 6

**Liczba pacjentów, u których stosowano bendamustynę w ramach chemioterapii niestandardowej w rozpoznaniu: przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa wg danych NFZ**

Produkt leczniczy	Kontynuacja terapii	Liczba pacjentów	Liczba zgód	Wartość leku dla terapii
Rok 2009				
Ribomustin	Nie	■	■	■
	Tak	■	■	■
	Suma	■	■	■
Rok 2010				
Ribomustin	Nie	■	■	■
	Tak	■	■	■
	Suma	■	■	■

Źródło: AW- 9

Do dnia przekazania niniejszego raportu do Biura Obsługi Rady Konsultacyjnej (28.03.2011 r.) nie uzyskano odpowiedzi od NFZ na prośbę o dane dotyczące stosowania bendamustyny i jej komparatorów w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w ramach chemioterapii niestandardowej. Dane przytoczone powyżej pochodzą z pisma NFZ dotyczącego zastosowania produktu leczniczego MabCampath (alemtuzumab) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.

## 2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

### 2.3.1. Interwencje

#### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce dla produktu leczniczego Levact: 03.09.2010, Nr pozwolenia – 17316.

Źródło: AW-7

Bendamustyna (produkt leczniczy Ribomustin) po raz pierwszy została zarejestrowana w Niemczech, gdzie uzyskała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w 2005 roku w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, indolentnych chłoniaków nieziarniczych oraz szpiczaka mnogiego. Następnie 20 marca 2008 roku bendamustyna uzyskała rejestrację w USA (produkt leczniczy Treanda) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej oraz indolentnych chłoniaków nieziarniczych- w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab. W 2009 roku bendamustyna (Ribomustin) uzyskała również pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Szwajcarii. Następnie w marcu 2010 roku EMA zaakceptowała stosowanie bendamustyny (produkt leczniczy Levact) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę, w leczeniu chłoniaków nieziarniczych u chorych z progresją, którzy byli leczeni wcześniej rytuksymabem oraz w leczeniu szpiczaka mnogiego w skojarzeniu z prednizonem, u chorych powyżej 65. roku życia, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których niemożliwe jest leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.

Źródło: AW- 11

### 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Przewlekła białaczka limfocytowa (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) – leczenie pierwszego rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę.

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu - w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.

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, 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.

Źródło: AW-7

Wskazanie zarejestrowane dotyczy m.in. zastosowania bendamustyny w leczeniu I rzutu u chorych, u których **nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę**. Według Guidelines on the diagnosis and management of chronic leukemia stworzonych przez Guidelines Working Group of the UK CLL Forum przeciwwskazaniem do zastosowania fludarabiny jest występowanie ciężkiej niewydolności nerek lub autoimmunologicznej cytopenii.

Źródło: AW- 12

Według wytycznych NICE nie ma jasno ustalonych kryteriów określających, u których pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową zastosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę nie jest zalecane. Istnieje przekonanie, iż pacjent powinien jako pierwsze otrzymać najbardziej skuteczne leczenie jakie tylko będzie u nich możliwe do zastosowania. A zatem schemat leczenia FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rituksymab) jest leczeniem z wyboru, chyba że istnieją czynniki związane z wiekiem, sprawnością fizyczną lub występowaniem chorób współistniejących u pacjenta, które wskazują na to, że fludarabina nie powinna zostać zastosowana.

Źródło: AW- 13

### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek

Przewlekła białaczka limfocytowa

Źródło: AW- 1

### 2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Chłoniaki nieziarnicze (non- Hodgkin`s lymphoma)

Przewlekła białaczka limfocytowa

Szpiczak plazmocytowy

Źródło: AW- 10

### 2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce dla produktu leczniczego Levact: 03.09.2010, Nr pozwolenia – 17316.

Źródło: AW-7

Źródło: AW- 9 oraz AW-14

## 2.3.2. Komparatory

Patrz również punkt 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

**2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu**

Chlorambucyl, kładrybina, fludarabina, alemtuzumab

Źródło: AW- 6

**2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję**

Rituksymab+ duże dawki metylprednizonu, alemtuzumab, ofatumumab

Źródło: AW- 6

**2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce**

Kładrybina+rituksymab+cyklofosfamid, chlorambucyl

Źródło: AW- 6

**2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce**

Kładrybina+rituksymab+cyklofosfamid, chlorambucyl

Źródło: AW- 6

**2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce****Polska Unia Onkologii, 2009** „Nowotwory z dojrzałych komórek B. Przewlekła białaczka limfocytowa; Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych.”

Decyzja o leczeniu stanowi wypadkową stopnia zaawansowania CLL, obecności objawów choroby utrudniających funkcjonowanie chorego oraz jej aktywności, ocenianej w okresie minimum 2 miesięcy. 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.

Leki /grupy leków wykorzystywane w terapii CLL:

Leki alkilujące ± prednison (chlorambucil, cyklofosfamid)  
 Złożona chemioterapia zawierająca leki alkilujące ± antracykliny (COP, CHOP)  
 Analogi puryn (kładribina, fludarabina, pentostatyna)  
 Leczenie skojarzone z uwzględnieniem analogów puryn (FC, CC, FCM, CMC)  
 Przeciwciała monoklonalne (alemtuzumab, rituksimab)  
 Chemoimmunoterapia (FCR, RCC, FluCam)  
 Procedury przeszczepowe (auto, allo, RIC)

COP — cyklofosfamid, winkrystyna, prednison; CHOP — cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna, prednison; FC — fludarabina, cyklofosfamid; CC — kładribina, cyklofosfamid; FCM — fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron; CMC — kładribina, mitoksantron, cyklofosfamid; FCR — fludarabina, cyklofosfamid, rituksimab; RCC — fludarabina, cyklofosfamid, rituksimab; FluCam — fludarabina, alemtuzumab; RIC — przeszczep ze zredukowanym kondycjonowaniem



## leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej

Spośród leków alkilujących najczęściej stosuje się chlorambucyl, uważany za metodę referencyjną w leczeniu CLL, szczególnie u osób starszych. Cyklofosfamid wykazuje podobną do chlorambucylu aktywność, jednak jest podawany głównie w przypadku złej tolerancji leczenia chlorambucylem lub występowania powikłań autoimmunizacyjnych.

Spośród wielu analogów nukleozydów purynowych aktywność przeciwbiałaczkową wykazują kladrybina, fludarabina i pentostatyna. Kladrybina i fludarabina cechują się podobną skutecznością, indukując zarazem znamienne większy odsetek odpowiedzi oraz całkowitych remisji, w porównaniu z lekami alkilującymi.

Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych spowodowało istotny postęp w terapii CLL. Obecnie wykorzystuje się dwa z nich: alemtuzumab (anty CD52) i rytuksymab (anty CD20). Alemtuzumab wykazuje wyraźną przewagę w eliminacji komórek nowotworowych we krwi i szpiku kostnym, natomiast jest mniej aktywny w obrębie znacznie powiększonych węzłów chłonnych i innych lokalizacjach narządowych. Jest on lekiem z wyboru u pierwotnie opornych na chemioterapię chorych z mutacją p53. Skuteczność rituksimabu w monoterapii jest niezadowalająca, dlatego obecnie stosuje się go w połączeniu z cyklofosfamidem i kladrybiną lub fludarabiną. W takich schematach przeciwciało to jest szczególnie aktywne u chorych z dużą masą węzłów chłonnych.

Powyższe zalecenia nie uwzględniają zastosowania bendamustyny w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, jednakże zostały one wydane przed dopuszczeniem do obrotu bendamustyny w Polsce.

Źródło: AW- 5

### 2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Tabela 1. Zestawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej dotyczących leków stosowanych w przewlekłej białaczce limfocytowej. (Źródło: <http://aotm.gov.pl/>).

Data i nr stanowiska / rekomendacji	Preparat	Stanowisko i uzasadnienie
Stanowisko nr 6/2011 z dnia 31 stycznia 2011r.	Fludara Oral® (fludarabini phosphas)	Rada Konsultacyjna uważa za <b>zasadne</b> zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Fludara Oral (fludarabini phosphas), wydawanego bezpłatnie, we wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie początkowe chorych z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego (z wyłączeniem monoterapii)</li> <li>oraz u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego, u których po zastosowaniu co najmniej jednego standardowego cyklu leczenia zawierającego lek alkilujący, nie osiągnięto poprawy po leczeniu lub nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po tym leczeniu;</li> </ul>
Stanowisko nr 13/2011 z dnia 28 lutego 2011 r.	Alemtuzumab (MabCampath®)	Rada Konsultacyjna uważa za <b>zasadną zmianę sposobu finansowania</b> świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabCampath (alemtuzumab)”, poprzez utworzenie programu zdrowotnego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej opornej na leczenie. Zdaniem Rady, alemtuzumab jest opcją terapeutyczną, przeznaczoną dla wąskiej grupy pacjentów onkologicznych, cierpiących na oporną białaczkę limfocytową B-komórkową. Ze względu na ograniczone wskazania do stosowania, liczne działania niepożądane oraz wysoki koszt terapii, Rada uznała, iż alemtuzumab powinien być finansowany we wnioskowanym wskazaniu w ramach nowo utworzonego programu zdrowotnego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej opornej na leczenie”.

### 3. Opinie ekspertów

„Bendamustyna jest lekiem alkilującym, który indukuje apoptozę komórkową. Jej szczególne własności (wpływ na występowanie odmiennych mechanizmów naprawy DNA w porównaniu z innymi cytostatykami) wykazane in vitro, mogą tłumaczyć jej skuteczność w przypadkach oporności na chemioterapię. Jest cenionym lekiem w przypadkach oporności na rytuksymab oraz u chorych, którzy nie mogą otrzymać fludarabiny. Jej znaczna skuteczność w w/w sytuacjach klinicznych (w tym w chłoniakach nawrotowych) oraz akceptowalna toksyczność pozwala na uznanie jej za istotny lek w terapii indolentnych chłoniaków, przewlekłej białaczki limfocytowej i szpiczaka. Stanowić może lek ostatniej szansy dla wspomnianych chorych, zwłaszcza gdy występują u nich przeciwwskazania do stosowania innych leków 2-giej i 3-ciej linii terapii.

Istnieją inne metody leczenia indolentnych chłoniaków i przewlekłej białaczki limfocytowej (np.: leukrean, COP, analogi puryn) i szpiczaka (alkrean). Niektóre z nich są tańsze niż terapia z użyciem bendamustyny.

Popieram finansowanie bendamustyny ze środków publicznych u chorych, u których możliwości leczenia są z powodów medycznych znacznie ograniczone, zwłaszcza, że omawiany lek jest skuteczniejszy niż np. COP czy leukrean bądź alkeran.”

*Źródło: AW- 10*

Jest to lek zarejestrowany w Unii Europejskiej. Duża skuteczność w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Lek może być skuteczny u chorych opornych na standardową terapię analogami puryn, rituksymabem i alemtuzumabem. Obecnie nie jest przekonywujące wskazanie do stosowania bendamustyny w pierwszej linii terapii.

*Źródło: AW- 6*

## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

#### Polska

Nie odnaleziono polskich rekomendacji uwzględniających zastosowanie bendamustyny w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.

#### Inne kraje

**National Institute for Health and Clinical Excellence, "Bendamustine for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia", Luty 2011.**

Bendamustyna jest rekomendowana do stosowania w I linii leczenia u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których zastosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę nie jest zalecane. Nie ma jasno określonych kryteriów określających, u których pacjentów zastosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę nie jest zalecane. Istnieje przekonanie, iż pacjent powinien jako pierwsze otrzymać najbardziej skuteczne leczenie jakie tylko będzie u nich możliwe do zastosowania. A zatem schemat leczenia FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rituksymab) jest leczeniem z wyboru, chyba że istnieją czynniki związane z wiekiem, sprawnością fizyczną lub występowaniem chorób współistniejących u pacjenta, które wskazują na to, że fludarabina nie powinna zostać zastosowana. Bendamustyna wiąże się z mniejszą toksycznością niż schematy leczenia zawierające fludarabinę. Jedyną dostępną alternatywą w grupie pacjentów, u których zastosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę nie jest zalecane, jest chlorambucyl. Bendamustyna jest bardziej skuteczna niż chlorambucyl (wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie oraz dłuższy czas przeżycia bez progresji w grupie bendamustyny). Bendamustyna wiąże się jednak z występowaniem większej ilości objawów niepożądanych.

Źródło: AW- 13

**European Society for Medical Oncology – ESMO, "Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up," 2010.**

W pierwszej linii terapii u pacjentów sprawnych fizycznie standardem jest schemat FCR. U pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi standardową terapię I rzutu stanowi chlorambucyl. Alternatywę dla chlorambucylu stanowią niskie dawki FC lub PCR oraz **bendamustyna**. W drugiej linii leczenia rekomendowane są schematy leczenia zawierające **bendamustynę** u pacjentów o niższej sprawności fizycznej, bez delecji chromosomu 17p.

Źródło: AW- 15

**National Comprehensive Cancer Network, „Clinical Practice Guidelines in Oncology, NCCN Guidelines Version 1.2011”, 2010.**

Bendamustyna jest wskazana do stosowania w skojarzeniu z rituksymabem u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową:

bez delecji 17p i 11q:

w I rzucie leczenia u pacjentów  $\geq 70$  lat lub młodszych z chorobami towarzyszącymi lub u pacjentów  $< 70$  lat lub starszych bez znaczących chorób towarzyszących;

w II rzucie leczenia u pacjentów  $\geq 70$  lat z nawrotem choroby  $< 2$  lat od I linii terapii oraz u pacjentów  $< 70$  lat lub starszych bez znaczących chorób towarzyszących z nawrotem choroby  $< 2$  lat od I linii terapii;

z delecją 17p:

zarówno w I jak i II rzucie leczenia

z delecją 11q:

w I rzucie leczenia u pacjentów  $\geq 70$  lat lub młodszych z chorobami towarzyszącymi lub u pacjentów  $< 70$  lat lub starszych bez znaczących chorób towarzyszących;

w II rzucie leczenia u pacjentów  $\geq 70$  lat z nawrotem choroby  $< 2$  lat od I linii terapii oraz u pacjentów  $< 70$  lat lub starszych bez znaczących chorób towarzyszących z nawrotem choroby  $< 2$  lat od I linii terapii;

Wytyczne uwzględniają zastosowanie bendamustyny w powyższym wskazaniu jedynie w skojarzeniu z rituksymabem. Jest to zmiana w porównaniu do poprzedniej wersji wytycznych, w których bendamustyna rekomendowana była do stosowania w monoterapii.

Źródło: AW- 16

---

#### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

**Haute Autorite de Sante, Commission de la Transparence, LEVACT 2,5 mg / ml proszek do sporządzania roztworu do infuzji, Październik 2010.**

Bendamustyna jest rekomendowana do finansowania ze środków publicznych we wskazaniach: przewlekła białaczka limfocytowa w I linii terapii pacjentów, u których nie jest zalecane zastosowanie schematów zawierających fludarabinę, a ponadto: chłoniaki nieziarnicze oraz szpiczak mnogi.

W oparciu o opinie eksperckie ustalono, iż zastosowanie schematów zawierających fludarabinę u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową jest niewłaściwe głównie w przypadku występowania anomalii chromosomu 17, a także w przypadku występowania istotnych chorób współistniejących.

Biorąc pod uwagę dostępne dowody, spodziewany jest wpływ zastosowania bendamustyny na zwiększenie czasu przeżycia bez progresji choroby. Jednakże biorąc pod uwagę niewielką różnicę w odniesieniu do przeżycia całkowitego w porównaniu do komparatora i brak danych na temat jakości życia, wpływ ten nie może być jednoznacznie oceniony. Stopień innowacyjności produktu leczniczego Levact określono na umiarkowany (ASMR III) w porównaniu do chlorambucylu pod względem skuteczności w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których zastosowanie schematów zawierających fludarabiny nie jest właściwe.

*Źródło: AW- 17*

## 5. Finansowanie ze środków publicznych

### 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Do chwili obecnej **terapia przewlekłej białaczki limfocytowej bednamustyną** była finansowana w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego **chemioterapia niestandardowa**.

#### Finansowanie innych leków w przewlekłej białaczce limfocytowej:

W katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii uwzględnione są następujące leki, które mogą być stosowane w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (C 91.1):

Bicalutamidum sulphate	Doxorubicinum	Mitoxantronum
Chlorambucil	Epirubicinum	Rituximabum
Chlormethinum	Etoposidum	Thalidomidum
Cisplatinum	Fludarabinum	Tioguaninum
Cladribinum	Idarubicin	Vinblastinum
Cyklofosfamidum	Ifosfamidum	Vincristinum
Cytarabinum	Mercaptopurinum	
Dacarbazinum	Methotrexatum	

Z informacji uzyskanych od NFZ wynika, że w ramach chemioterapii niestandardowej w 2009r. i w 2010r. u pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej stosowano następujące leki:

Lek	L. pacjentów	Uwagi	Wartość leku dla terapii [zł]
<b>2009r.</b>			
Alkeran (melphalanum)	█	nowa terapia	█
Bicnu (carmustine)	█	nowa terapia	█
Gemzar LZ (gemcitabinum)	█	nowa terapia	█
Revlimid 25 (lenalidomid)	█	nowa terapia	█
Ribomustin (bendamustine)	█	u █ pacjentów kontynuacja leczenia	█
Sprycel (dasatinib)	█	wydano █ zgodę	█
MabCampath (alemtuzumab)	█	u █ pacjentów kontynuacja leczenia	█
<b>2010r.</b>			
Arzerra (ofatumumab)	█	nowa terapia	█
Ribomustin (bendamustine)	█	u █ pacjentów kontynuacja leczenia	█
MabCampath (alemtuzumab)	█	u █ pacjentów kontynuacja leczenia	█

Źródło: AW- 9

Ponadto przedstawiono informacje nt. leków przeciwnowotworowych (substancji czynnych) stosowanych w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej w roku 2008, 2009, 2010:

- wyboldowano leki, dla których wartość terapii > █
- na szaro zostały zaznaczone leki, które zgodnie z katalogiem chemioterapii mogą być stosowane w przewlekłej białaczce limfocytowej B-komórkowej

W leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej

Lek	Wartość zrealizowanej terapii [zł]		
	2008	2009	2010
Asparaginasum			
Bleomycin sulphate			
Carboplatinum			
Carmustinum			
Chlorambucilum			
Cisplatinum			
<b>Cladribinum</b>			
<b>Cyclophosphamidum</b>			
Cytarabinum			
Dacarbazinum			
Dasatinib			
Daunorubicinum			
Doxorubicinum			
Epirubicinum			
Etoposidum			
<b>Fludarabinum</b>			
Fluorouracilum			
Ifosfamidum			
<b>Imatinib</b>			
Interferonum alfa 2A; 2B			
Melphalanum			
Mercaptopurinum			
Methotrexatum			
Methylprednisolonum			
Mitoxantronum			
Oxaliplatin			
Pegasparagasum			
<b>Rituximabum</b>			
Thalidomide			
Tioguaninum			
Vinblastinum			
<b>Vincristinum</b>			
<b>Chemioterapia niestandardowa</b>			
Farmakoterapia niestandardowa			
Chloromethinum			
Idarubicin			
Permetrexed			

Źródło: AW- 9

## Cena bendamustyny według danych podmiotu odpowiedzialnego

Substancja	Opakowanie	Cena ex-factory	Cena ex-factory brutto (VAT 8%)	Cena hurtowa brutto (marża hurtowa 5%)
Bendamustyna	5 x 25 mg			
	20 x 25 mg			
	5 x 100 mg			

Źródło: AW- 18

## 5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Odnaleziono dane dotyczące braku finansowania ze środków publicznych bendamustyny w poniższych krajach:

- Czechy (Źródło: AW- 19)
- Finlandia (Źródło: AW- 20)

Nie odnaleziono danych wskazujących na finansowanie bendamustyny ze środków publicznych w innych krajach.

## 6. Wskazanie dowodów naukowych



- Dodatkowe dowody naukowe dotyczące skuteczności:
- Fisher K. et al., Bendamustine in Combination with Rituximab (BR) for Patients with Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Multicentre Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG), 2008.
- Hus I., Dmoszyńska A., Bendamustyna jako nowa opcja leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej. 2010



### 6.1. Analiza kliniczna

W celu określenia skuteczności (efektywności) klinicznej i bezpieczeństwa oceniono raport przedstawiony przez podmiot odpowiedzialny oraz wykonano wyszukiwania własne.

#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej



[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Źródło: AW- 8



**Kryteria National Cancer Institute – Working Group dotyczące definiowania odpowiedzi na leczenie:**

Całkowita odpowiedź na leczenie (complete remission, CR) – wymaga spełnienia wszystkich poniższych kryteriów przynajmniej na 3 miesiące po ukończeniu leczenia:

- brak występowania limfocytów klonalnych w krwi obwodowej;
- brak wykrywalnej w badaniu fizykalnym limfadenopatii;
- brak hepatomegalii oraz splenomegalii w badaniu fizykalnym;
- wyniki morfologii: neutrofile  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , płytki krwi  $> 100 \times 10^9/l$ , hemoglobina  $> 11$  g/dl (bez transfuzji);

Częściowa odpowiedź na leczenie (partial remission, PR) – wymaga spełnienia poniższych kryteriów przynajmniej na 2 miesiące po ukończeniu leczenia:

- spadek liczby limfocytów we krwi przynajmniej o 50% w stosunku do wartości przed rozpoczęciem terapii;
- redukcja limfadenopatii rozumiana jako zmniejszenie wielkości węzłów chłonnych przynajmniej o 50% lub brak powiększenia węzłów chłonnych;
- 50% redukcję hepatomegalii i/lub splenomegalii (jeśli były nieprawidłowe przed rozpoczęciem terapii);

a także przynajmniej jednego z poniższych kryteriów:

- hemoglobina  $> 11$  g/dl lub 50% poprawa w stosunku do wartości wyjściowej (bez transfuzji);
- płytki krwi  $> 100 \times 10^9/l$  lub 50% poprawa w stosunku do wartości wyjściowej;
- neutrofile  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  lub 50% poprawa w stosunku do wartości wyjściowej;

Progresja choroby charakteryzuje się przynajmniej jednym z poniższych kryteriów:

- limfadenopatia wykrywalna w badaniu fizykalnym; powiększenie węzłów chłonnych  $> 1,5$ cm lub o 50%, splenomegalia, hepatomegalia;
- wzrost liczby limfocytów o 50% lub ponad 5000/  $\mu l$ ;
- wystąpienie cytopenii, które jest związane z przewlekłą białaczką limfocytową ( w odróżnieniu od cytopenii związanej z zastosowaną terapią);

Przeżycie wolne od progresji (progression-free survival, PFS) – jest definiowane jako okres pomiędzy pierwszym dniem terapii a wystąpieniem pierwszego objawu progresji choroby.

Źródło: AW- 21

**6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi**

Analiza nie jest zgodna z wytycznymi AOTM w poniższym zakresie:

[Redacted text]

Źródło: AW-22

**Ograniczenia analizy:**

[Redacted text]

Źródło: AW- 8

### 6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

#### 6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

##### 6.1.3.1.1. Informacje z raportu

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono następujące badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do raportu:

Porównanie	Komparator	Badanie	Interwencja	Liczba pacjentów	Uwagi
Analiza porównawcza efektywności klinicznej bendamustyny vs chlorambucyl;  (porównanie bezpośrednie)	Chlorambucyl	Knauf 2009	Cykl - 4 tyg. (max 6 cykli); BEN- 1 i 2 dzień cyklu, 100mg/m <sup>2</sup> , wlew 30 min.; CHLO- 1 i 15 dzień cyklu, 0,8 mg/kg prawidłowej masy ciała według Broca* (lub połowę dziennej dawki tj. 0,4 mg/kg w 1, 2 oraz 15, 16 dniu)	319 (BEN- 162; CHLO- 157)	Brak zaślepienia pacjentów i lekarzy podających lek
Analiza porównawcza efektywności klinicznej bendamustyny vs alemtuzumab;  (porównanie pośrednie przez wspólny komparator- Chlorambucyl)	Alemtuzumab	Hillmen 2007 (ALEM vs CHLO)	ALEM- dawka stopniowo zwiększana: 3mg, 10mg, 30mg w ciągu pierwszego tyg.; 3x w tygodniu; max 12 tyg.; wlew 2h; CHLO- 40mg/ m <sup>2</sup> co 28 dni (max 12 cykli)	279 (ALEM-149; CHLO- 148)	Brak zaślepienia pacjentów i lekarzy podających lek

\* Prawidłowa masa ciała wg Broca obliczana jest według wzoru: wzrost w cm - 100

#### Wyniki analizy efektywności klinicznej

##### Porównanie skuteczności klinicznej bendamustyny z chlorambucylem w I linii terapii przewlekłej białaczki limfocytowej

Do porównania włączono 1 badanie RCT (Knauf 2009) dotyczące skuteczności klinicznej bendamustyny i chlorambucylu w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, uprzednio nie leczonych. Wstępnej oceny skuteczności leczenia dokonano po trzech cyklach terapii. W przypadku wystąpienia całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie, jak i w przypadku braku zmian w przebiegu choroby zalecano podanie dodatkowych cykli leczenia, z zaznaczeniem, iż łączna liczba cykli leczenia nie mogła przekroczyć 6. Pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby byli wycofywani z dalszego leczenia. Dalsze monitorowanie skuteczności leczenia pacjentów miało miejsce co 3 miesiące od momentu podania ostatniego cyklu leczenia. Średnia liczba cykli leczenia w każdej z grup wynosiła 4,9 (SD:1,7). Mediana okresu obserwacji wynosiła 35 miesięcy (zakres 1-68). Warto też zauważyć, iż dawkowanie chlorambucylu w badaniu nie było ustalone zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Ocena odpowiedzi na leczenie przeprowadzona została w oparciu o kryteria NCI – WG dotyczące definiowania onkologicznych punktów końcowych. Definicji częściowej guzkowej odpowiedzi na leczenie nie podano ani w publikacji do badania Knauf 2009, ani w wytycznych, na które autorzy badania się powołują.

## Wyniki badania Knauf 2009 dla okresu obserwacji 35 miesięcy

Punkt końcowy	n/N (%)		RR/RB [95%CI]	NNT [95%CI]	
	BEN	CHLO			
<b>Śmiertelność</b>					
Zgony ogółem	31/162 (19%)	41/157 (26%)			
Zgony związane z progresją choroby	13/162 (8%)	21/157 (13%)			
<b>Odpowiedź na leczenie</b>					
Odpowiedź na leczenie (ogółem)	110/162 (68%)	48/157 (31%)			
Odpowiedź na leczenie (Binet B)	82/116 (71%)	38/111 (34%)			
Odpowiedź na leczenie (Binet C)	28/46 (61%)	10/46 (22%)			
Całkowita odpowiedź na leczenie (ogółem)	50/162 (31%)	3/157 (2%)			
Całkowita odpowiedź na leczenie (Binet B)	41/116 (35%)	3/111 (3%)			
Całkowita odpowiedź na leczenie (Binet C)	9/46 (20%)	0/46 (0%)			
Częściowa odpowiedź na leczenie (ogółem)	43/162 (27%)	41/157 (26%)			
Częściowa odpowiedź na leczenie (Binet B)	27/116 (23%)	31/116 (28%)			
Częściowa odpowiedź na leczenie (Binet C)	16/46 (35%)	10/46 (22%)			
Częściowa guzkowa odpowiedź na leczenie (ogółem)	17/162 (11%)	4/157 (3%)			
Częściowa guzkowa odpowiedź na leczenie (Binet B)	14/116 (12%)	4/111 (4%)			
Częściowa guzkowa odpowiedź na leczenie (Binet C)	3/46 (7%)	0/46 (0%)			
<b>Przeżycie wolne od progresji</b>					
Punkt końcowy	BEN		CHLO		Wartość p
	N	Mediana [miesiące]	N	Mediana [miesiące]	
Przeżycie wolne od progresji choroby (ogółem)	162	21,6	157	8,3	p<0,0001
Przeżycie wolne od progresji choroby (stadium B)	116	21,4	111	9,0	bd
Przeżycie wolne od progresji choroby (stadium C)	46	25,4	46	6,3	bd

Różnice w odsetku pacjentów, u których wystąpiła jakakolwiek odpowiedź na leczenie (*overall response rate*, ORR), a także całkowita odpowiedź na leczenie (*complete remission*, CR) na korzyść leczenia bendamustyną były istotne statystycznie zarówno dla populacji ogółem, jak i w podgrupach wydzielonych ze względu na stadium zaawansowania choroby (Binet B oraz Binet C). Istotnie statystycznie różnice wykazano także na korzyść bendamustyny w odniesieniu do częściowej guzkowej odpowiedzi na leczenie ogółem oraz dla stadium B choroby. Podanie bendamustyny zamiast chlorambucylu powodowało istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (*progression-free survival*, PFS) w populacji pacjentów ogółem. Nie podano istotności statystycznej dla powyższego punktu końcowego dla populacji pacjentów w poszczególnych stadiach zaawansowania choroby.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy bendamustyną a chlorambucylem w odniesieniu do częściowej odpowiedzi na leczenie oraz częściowej guzkowej odpowiedzi na leczenie dla stadium C choroby.

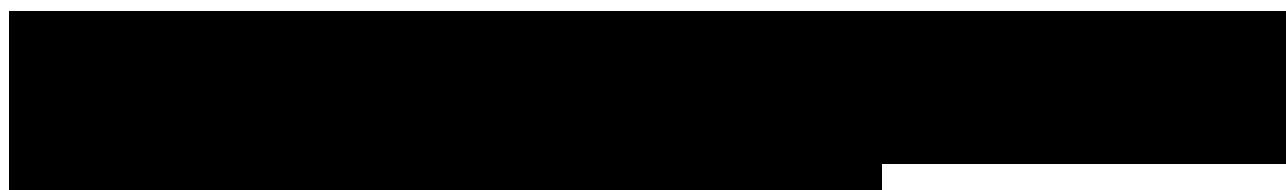
#### Porównanie skuteczności klinicznej bendamustyny z alemtuzumabem w I linii terapii przewlekłej białaczki limfocytowej

Nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio oceniających skuteczność stosowania bendamustyny w porównaniu do alemtuzumabu. Zidentyfikowano jedno badanie randomizowane dotyczące porównania alemtuzumabu z chlorambucylem w I linii terapii u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (Hillmen 2007), zdecydowano się zatem na przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy bendamustyną a alemtuzumabem przy wykorzystaniu wspólnego komparatora (chlorambucyl).

W badaniu Hillmen 2007 zastosowano randomizację ze stratyfikacją w odniesieniu do stopnia zaawansowania choroby, ośrodka prowadzącego badanie, płci, wieku oraz maksymalnego rozmiaru węzłów chłonnych. Okres interwencji w badaniu wynosił dla alemtuzumabu: mediana 11,7 tyg. (zakres 0-33); dla chlorambucylu: mediana 28,3 tyg. (zakres 4-59). Okres obserwacji po zakończeniu leczenia wynosił dla alemtuzumabu: mediana 24,5 mc oraz dla chlorambucylu: mediana 24,9 m-cy.

### Wyniki porównania bendamustyny i alemtuzumabu

Punkt końcowy	Knauf 2009			Hillmen 2007		
	BEN	CHLO	OR [95%CI]	ALEM	CHLO	OR [95%CI]
Zgony ogółem	31/162 (19%)	41/157 (26%)	██████████	1/149 (0,6%)	3/148 (2%)	██████████
Odpowiedź na leczenie ogółem	110/162 (68%)	48/157 (31%)	██████████	124/149 (83,2%)	82/148 (55,4%)	██████████
Całkowita odpowiedź na leczenie	50/162 (31%)	3/157 (2%)	██████████	36/149 (24,2%)	3/148 (2%)	██████████
Częściowa odpowiedź na leczenie	43/162 (27%)	41/157 (26%)	██████████	88/149 (59,1%)	79/148 (53,4%)	██████████
Punkt końcowy	Knauf 2009			Hillmen 2007		
	BEN	CHLO	Wartość p	ALEM	CHLO	Wartość p
Przeżycie wolne od progresji choroby (mediana [miesiące])	21,6	8,3	<b>p&lt;0,0001</b>	14,6 [12,3; 21,7]	11,7 [9,9; 13,2]	<b>p=0,0001</b>



Punkt końcowy	BEN vs ALEM [OR 95% CI]
Zgony ogółem	██████████
Odpowiedź na leczenie ogółem	██████████
Całkowita odpowiedź na leczenie	██████████
Częściowa odpowiedź na leczenie	██████████

Źródło: AW- 8

### Dowody wtórne

#### Janssens 2009 (abstrakt)

Porównawcza ocena skuteczności klinicznej immunochemioterapii z zastosowaniem schematu FCR z innymi dostępnymi opcjami terapeutycznymi: alemtuzumabem, bendamustyną, chlorambucylem, fludarabiną, schematem FC stosowanymi w leczeniu I linii przewlekłej białaczki limfocytowej.

Autorzy badania włączali wszystkie randomizowane badania kliniczne, w których oceniano skuteczność kliniczną preparatów terapeutycznych w I linii terapii przewlekłej białaczki limfocytowej. Ze względu na brak badań, w których bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną schematu FCR do analizowanych interwencji, analizy porównawczej dokonano w oparciu o metody bayesowskie (MTC).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dotyczących wystąpienia całkowitej remisji choroby pomiędzy zastosowaniem bendamustyny a zastosowaniem schematu FCR.

---

**Knauf 2009**

Przegląd dostępnych doniesień naukowych dotyczących skuteczności klinicznej bendamustyny w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.

Zidentyfikowano 9 prac dotyczących efektywności klinicznej bendamustyny podawanej w monoterapii lub razem z mitoksantronem i/lub rytuksymabem w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. W 8 pracach populację badaną stanowili pacjenci, u których zastosowano wcześniejsze leczenie, natomiast w jednym chorzy nie poddani uprzednio chemioterapii.

U pacjentów wcześniej nieleczonych wykazano, iż stosowanie bendamustyny pozwala na uzyskanie odpowiedzi ogółem u 68% chorych, zaś odpowiedź całkowitą uzyskano u 30%. W obydwu przypadkach różnice w porównaniu z chlorambucylem były znamienne statystycznie. W populacji pacjentów wcześniej leczonych podanie bendamustyny w monoterapii pozwoliło na uzyskanie wysokich odsetków odpowiedzi na leczenie ogółem, wynoszących w zależności od badania od 56 – 93%. Odsetek chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie ogółem, u pacjentów, którym oprócz bendamustyny podawano również mitoksantron oraz rytuksymab był jeszcze wyższy i wynosił od 86% do 95%. Zastosowanie bendamustyny w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w grupie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową, pozwoliło na uzyskanie u części z nich całkowitej odpowiedzi na leczenie. Odsetek pacjentów, u których odnotowano całkowitą remisję choroby w większości prac wynosił od 20 – 30%. Wyjątek stanowiły badania Bremer 2002 oraz Bergmann 2005, gdzie odsetek ten był niższy i wynosił odpowiednio: 7% oraz 12,5%.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wykazała, iż podaniu bendamustyny towarzyszyło głównie występowanie hematologicznych działań niepożądanych w tym leukopenii, trombocytopenii oraz anemii. Niehematologiczne działania niepożądane w tym żółdkowo-jelitowe oraz łysienie występowały stosunkowo rzadko.

U chorych nie poddanych wcześniej chemioterapii bendamustyna wykazuje zdecydowanie wyższą, w porównaniu z chlorambucylem, skuteczność. Zastosowanie bendamustyny w terapii przewlekłej białaczki limfocytowej w populacji pacjentów, u których zastosowano wcześniejsze leczenie również charakteryzuje się wysoką skutecznością, pozwalając na uzyskanie całkowitych remisji choroby nawet u 7 do 30% pacjentów. Analizując bezpieczeństwo zastosowania bendamustyny zarówno w monoterapii jak i terapii skojarzonej autorzy uznali, że profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny, przy czym najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi są zdarzenia hematologiczne.

Źródło: AW- 8

#### 6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje

Pomimo iż wskazania rejestracyjne bendamustyny obejmują jedynie zastosowanie w I linii terapii u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których nie jest zalecane zastosowanie schematów leczenia zawierających fludarabinę, z wytycznych klinicznych jednoznacznie wynika, że bendamustyna może być również stosowana w dalszych liniach terapii, a także w schematach skojarzonych z innymi lekami.

#### Zastosowanie bendamustyny w terapiach skojarzonych

Badanie Fisher 2008

Badanie II fazy, w którym uczestniczyło 81 chorych na oporną/ nawrotową postać przewlekłej białaczki limfocytowej. Mediana chorych wynosiła 66,7 lat. Bendamustynę stosowano w dawce 70mg/m<sup>2</sup> w dniach 1 i 2, w cyklach trwających 28 dni w połączeniu z rytuksymabem w dawce 375mg w pierwszym cyklu oraz 500mg/m<sup>2</sup> w kolejnych (max 6 cykli). Średnia liczba podanych cykli wynosiła 4,5. Przeprowadzenie oceny leczenia było możliwe u 62 chorych. Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 77%, u 15% chorych uzyskano remisję całkowitą. Wśród pacjentów z delecją 11q (13 osób) lub z delecją 17p (9 osób) odpowiedź uzyskano odpowiednio u 92,3% oraz 44,4%.

Następnie wprowadzono poprawkę do protokołu badania umożliwiającą zastosowanie schematu bendamustyna i rytuksymab jako linii I leczenia. W tej części badania uczestniczyło 117 wcześniej nie leczonych na przewlekłą białaczkę limfocytową pacjentów (mediana wieku 64 lata). Bendamustyna stosowana była w dawce 90mg/m<sup>2</sup> w dniach 1 i 2 cyklu, zaś rytuksymab w dawce 375mg/m<sup>2</sup> w pierwszym cyklu oraz 500mg/m<sup>2</sup> w kolejnych. Średnio chorzy otrzymali 5 cykli leczenia. Średni odsetek odpowiedzi wynosił 90,9%, u 37% chorych stwierdzono remisję całkowitą, a u 55% częściową. Wśród pacjentów z delecją 11q (21 osób) lub z delecją 17p (9 osób) odpowiedź uzyskano odpowiednio u 90,9% oraz 42,9%.

Źródło: AW- 23 oraz AW-24

### 6.1.3.2. Bezpieczeństwo

#### 6.1.3.2.1. Informacje z raportu

#### Wyniki porównania bezpieczeństwa bendamustyny z chlorambucylem (okres obserwacji 35 mies.)

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	NNH [95% CI]
	BEN	CHLO		
Wycofanie z badania z powodu wystąpienia toksyczności	18/161 (11%)	5/151 (3%)	██████████	██████████
Neutropenia/ granulocytopenia	44/161 (27,3%)	21/151 (13,9%)	██████████	██████████
Neutropenia/ granulocytopenia III/IV stopnia	37/161 (23%)	16/151 (10,6%)	██████████	██████████
Leukopenia	28/161 (17,4%)	5/151 (3,3%)	██████████	██████████
Leukopenia III/IV stopnia	23/161 (14,3%)	2/151 (1,3%)	██████████	██████████
Limfopenia	10/161 (6,2%)	1/151 (0,7%)	██████████	██████████
Limfopenia III/IV stopnia	10/161 (6,2%)	0/151 (0%)	██████████	██████████
Wymioty	25/161 (15,5%)	10/151 (6,6%)	██████████	██████████
Biegunka	16/161 (9,9%)	6/151 (4%)	██████████	██████████
Gorączka	40/161 (24,8%)	8/151 (5,3%)	██████████	██████████
Hiperurykemia	12/161 (7,5%)	2/151 (1,3%)	██████████	██████████
Infekcje	10/161 (6,2%)	2/151 (1,3%)	██████████	██████████

Dla następujących punktów końcowych wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy zastosowaniem bendamustyny i chlorambucylu:

- ryzyko wycofania z badania z powodu wystąpienia toksyczności **na korzyść komparatora**;
- neutropenia/ granulocytopenia, a także granulocytopenia III/IV stopnia **na korzyść komparatora**;
- leukopenia, a także leukopenia III/IV stopnia **na korzyść komparatora**;
- limfopenia, a także limfopenia III/IV stopnia **na korzyść komparatora**;
- wymioty **na korzyść komparatora**;
- biegunka **na korzyść komparatora**;
- gorączka **na korzyść komparatora**;
- hiperurykemia **na korzyść komparatora**;
- infekcje **na korzyść komparatora**;

Dla następujących punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem bendamustyny i chlorambucylu:

- wystąpienie działań niepożądanych ogółem;
- trombocytopenia, a także trombocytopenia III/IV stopnia;
- anemia, a także anemia III/IV stopnia;
- nudności, a także nudności III/IV stopnia;
- wymioty III/IV stopnia;
- biegunka III/IV stopnia;
- gorączka III/IV stopnia;

- astenia, a także astenia III/IV stopnia;
- zmęczenie, a także zmęczenie III/IV stopnia;
- dreszcze, a także dreszcze III/IV stopnia;
- spadek masy ciała, a także spadek masy ciała III/IV stopnia;
- hiperurykemia III/IV stopnia;
- nadwrażliwość, a także nadwrażliwość III/IV stopnia;
- infekcje III/IV stopnia;
- wysypka, a także wysypka III/IV stopnia;
- świąd, a także świąd III/IV stopnia;
- zespół rozpadu guza;
- kaszel, a także kaszel III/IV stopnia;
- zapalenie nosogardzieli, a także zapalenie III/IV stopnia;

#### Wyniki porównania bezpieczeństwa bendamustyny z alemtuzumabem (porównanie pośrednie)

Punkt końcowy	OR [95% CI]
Nudności ogółem	[redacted]
Wymioty ogółem	[redacted]
Gorączka ogółem	[redacted]
Wysypka ogółem	[redacted]
Wycofanie z powodu toksyczności	[redacted]



Zidentyfikowano dodatkowo dziewięć badań klinicznych, w których oceniano zastosowanie bendamustyny u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (Aivado 2002, Bergman 2005, Fischer 2008, Fischer 2009, Kath 2001, Koppler 2004, Lissitchkov 2006, Niederle 2008, Weide 2009). Większość badań prowadzono w schemacie otwartym, bez grupy

kontrolnej na niewielkiej populacji pacjentów. Jedno badanie było badaniem randomizowanym, w którym oceniano efektywność kliniczną bendamustyny w porównaniu do fludarabiny w II linii leczenia CLL (Niederle 2008). Wyniki trzech badań dostępne były jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych (Fischer 2008, Fischer 2009, Niederle 2008).

W pięciu badaniach chorym podawano bendamustynę w monoterapii (Aivado 2002, Bergman 2005, Kath 2001, Lissitchkov 2006, Niederle 2008), w czterech natomiast w terapii skojarzonej (Koppler 2004 – skojarzenie z mitoksantronem, Fischer 2008 oraz Fischer 2009 – terapia łączona z rytuksymabem oraz Weide 2009 - z mitoksantronem i rytuksymabem). W analizie bezpieczeństwa podmiotu odpowiedzialnego przedstawiono wyniki tylko badań, które uwzględniały bendamustynę stosowaną w monoterapii.

Wycofanie z badania z powodu wystąpienia toksyczności raportowano w dwóch badaniach (Bergmann 2005, Kath 2001). W badaniu Bergmann 2005 z powodu nieakceptowalnej toksyczności po podaniu bendamustyny 6/16 (38%) pacjentów zostało wycofanych z dalszego leczenia. W pracy Kath 2001 wystąpił jeden przypadek skurczu oskrzeli, w wyniku którego pacjent został wycofany z dalszego leczenia.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane oraz poważne działania niepożądane raportowano w jednym badaniu (Lissitchkov 2006). Działania niepożądane wystąpiły u 9/15 (60%) pacjentów. W sumie w badaniu odnotowano 29 zdarzeń niepożądanych, z czego siedem zostało zakwalifikowanych jako mające związek z zastosowanym leczeniem. Były to: wymioty, osłabienie, biegunka, utrata apetytu oraz podwyższona temperatura ciała. Zdarzenia zakwalifikowane jako poważne działania niepożądane wystąpiły u 2/15 (13%) pacjentów. W sumie w tym badaniu odnotowano 3 poważne działania niepożądane. Dwa przypadki dotyczyły zapalenia płuc (jeden kończący się zgonem, określonym jako niezwiązany z leczeniem) oraz jeden przypadek anemii.

Oceny hematologicznych działań niepożądanych I/II stopnia dokonano w dwóch publikacjach (Aivado 2002, Kath 2001). W próbie klinicznej Aivado 2009 wyniki przedstawiono w formie liczby pacjentów, u których obserwowano dane zdarzenie, w pracy Kath 2001 liczbę poszczególnych zdarzeń zaobserwowanych podczas wszystkich cykli chemioterapii. W pracy Kath 2001 na 74 cykle, podczas których podawano bendamustynę zaobserwowano 16 przypadków trombocytopenii, 33 leukocytopenii oraz 19 anemii. W badaniu Aivado 2002 podano jedynie informację, że wystąpienie trombocytopenii II stopnia spowodowało czasowe wstrzymanie leczenia bendamustyną u 9/17 (53%) chorych. Oceny hematologicznych działań niepożądanych III oraz IV stopnia prowadzono we wszystkich pracach włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa, różny był jednak sposób ich raportowania. W zależności od badania podano informację odnośnie liczby pacjentów doświadczających działań niepożądanych (Aivado 2002, Lissitchkov 2006) lub też liczby zdarzeń zaobserwowanych podczas leczenia (Kath 2001, Bergmann 2005). W jednym badaniu autorzy w ogóle nie podali danych liczbowych (Niederle 2008). W próbie klinicznej Niederle 2008 podano, iż częstość występowania hematologicznych działań niepożądanych była nieznacznie wyższa w grupie pacjentów przyjmujących bendamustynę w porównaniu do fludarabiny. Do najczęściej obserwowanych hematologicznych działań niepożądanych III/IV stopnia należały: leukocytopenia, trombocytopenia oraz anemia. Przypadki granulocytopenii oraz limfopenii raportowano natomiast tylko w próbie klinicznej Lissitchkov 2006. Dodatkowo w pracy Kath 2001 podano informację, że przedłużająca się leukocytopenia spowodowała wystąpienie posocznicy prowadząc do zgonu 3/23 (13%) pacjentów, natomiast przypadki trombocytopenii oraz anemii, które zostały zakwalifikowane przez personel oceniający jako związane z leczeniem pojawiały się bardzo rzadko.

Informacje na temat niehematologicznych działań niepożądanych ogółem (niezależnie od stopnia ciężkości) raportowano tylko w jednej pracy (Niederle 2008). W publikacji do badania podano jedynie informację, że niehematologiczne działania niepożądane występowały rzadko. Oceny niehematologicznych działań niepożądanych I/II stopnia dokonano w czterech publikacjach włączonych do analizy. (Aivado 2002, Bergmann 2005, Kath 2001, Lissitchkov 2006). Różny był sposób raportowania zdarzeń. W zależności od badania podano informację odnośnie liczby pacjentów doświadczających poszczególnych działań niepożądanych (Aivado 2002, Lissitchkov 2006) lub też liczby zdarzeń zaobserwowanych podczas leczenia (Kath 2001, Bergmann 2005). W badaniu Aivado 2002 u 3/23 (13%) pacjentów wystąpiły przypadki żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych w stopniu II, natomiast u 1/23 (4%) odnotowano łysienie w I stopniu ciężkości. Podczas prowadzonych badań klinicznych najczęściej obserwowano wystąpienie infekcji oraz alergii. Dodatkowo w badaniu Kath 2001 do najczęstszych działań niepożądanych zaliczono wymioty, zapalenie żył (zdaniem autorów w niewielkim stopniu związane z leczeniem) oraz łysienie.

Źródło: AW- 8

#### 6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje

Najczęstsze działania niepożądane chlorowodoru bendamustyny to objawy hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia), toksyczność dermatologiczna (reakcje nadwrażliwości), objawy ogólnoustrojowe (gorączka), objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty).



---

**Bardzo często (>1/10)**

- Zakażenia i zarażenia pasożytnicze nie opisane w innej kategorii
- Zaburzenia krwi i układu chłonnego nieopisane w innej kategorii
- Leukopenia, trombocytopenia
- Nudności wymioty
- zapalenie błon śluzowych,
- osłabienie,
- gorączka
- niski poziom hemoglobiny,
- zwiększenie stężenia kreatyniny,
- zwiększenie stężenia mocznika

**Często(>1/100 do <1/10)**

- zespół rozpadu guza
- krwotok,
- niedokrwistość neutropenia,
- reakcje nadwrażliwości,
- Zaburzenia układu immunologicznego nie opisane w innej kategorii
- bezsenność
- zaburzenia czynności serca takie jak palpacje, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu,
- niedociśnienie tętnicze,
- nadciśnienie tętnicze
- zaburzenia czynności płuc
- biegunka
- zaparcia
- zapalenie jamy ustnej
- łysienie
- zaburzenia skórne nieopisane w innej kategorii
- zanik miesiączki
- ból
- dreszcze
- odwodnienie
- brak łaknienia
- zwiększenie aktywności ALAT, ASPAT,
- zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej
- zwiększenie stężenia bilirubiny,
- hipokaliemia

**Niezbyt często (^1/1 000 do <1/100)**

- Wyсіk do osierdzia

**Rzadko (>1/10 000 do <1/1 000)**

- Posocznica
- Reakcja anafilaktyczna
- Reakcja rzekomoanafilaktyczna
- senność
- bezgłos
- ostra niewydolność krążenia
- rumień
- zapalenie skóry

- świąd
- wysypka

Bardzo rzadko (<1/10 000)

- Pierwotne atypowe zapalenie płuc
- hemoliza
- wstrząs anafilaktyczny
- zaburzenia smaku
- parestezje
- obwodowa neuropatia czuciowa
- zespół antycholinergiczny
- zaburzenia neurologiczne
- ataksja
- zapalenie mózgu
- zawał serca,
- tachykardia
- niewydolność serca
- zapalenie żył
- włóknienie płuc
- krwotoczne zapalenie przełyku
- krwawienie z przewodu pokarmowego
- bezpłodność
- niewydolność wielonarządowa

Odnotowano niewielką liczbę przypadków zespołu Stevens-Johnsona oraz martwicy rozplywnej naskórka u chorych, którzy otrzymywali bendamustynę w skojarzeniu z allopurynolem lub w skojarzeniu z allopurynolem i rytuksymabem.

Wskaźnik CD4/CD8 może być zmniejszony. Obserwowano zmniejszenie liczby limfocytów. U pacjentów z immunosupresją ryzyko zakażenia (np. wirusem półpaśca) może być zwiększone.

Istnieją pojedyncze doniesienia o wystąpieniu martwicy po przypadkowym podaniu pozanaczyniowym, martwicy rozplywnej naskórka, zespołu lizy guza oraz anafilaksji.

Istnieją doniesienia o rozwoju wtórnych nowotworów, m.in. zespołu mielodysplastycznego, chorób mieloproliferacyjnych, ostrej białaczki szpikowej oraz raka odoskrzelowego. Ich związek z leczeniem produktem Levact nie został ustalony.

Źródło: AW- 7

## 6.2. Analiza ekonomiczna

W celu określenia efektywności kosztowej oceniono raport przedstawiony przez podmiot odpowiedzialny: [REDACTED],

w tym wykonano wyszukiwania własne.

### 6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Założenia przyjęte w analizie:

[Redacted text block]

**Koszty terapii** [redacted]

Substancja czynna	Koszt za 1 mg [zł]	Zużycie leku/cykl [mg]	Koszt/cykl [zł]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: AW-25

**6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi**

Nie odnaleziono żadnych dodatkowych dowodów naukowych, które powinny być włączone do analizy ekonomicznej, a które nie zostały do niej włączone.

Analiza jest zgodna z wytycznymi AOTM.

Ograniczenia analizy:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Źródło: AW-22 oraz AW-25

**6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej**

**6.2.3.1. Informacje z raportu**

**Wyniki analizy** [redacted]

Wyniki analizy skuteczności			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]


### Wyniki analizy ekonomicznej

	ICER

Uwaga analityka:

### Analiza wrażliwości

#### Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted]

#### Jednokierunkowa analiza wrażliwości

[Redacted]

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości wskazują, że

Znaczny wpływ na uzyskiwane wyniki ma ponadto przyjęcie następujących założeń:

Źródło: AW-25

### 6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

W celu określenia skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia oceniono raport przedstawiony przez podmiot odpowiedzialny preparatu Levact:

Bendamustyna nie figuruje obecnie w wykazach chemioterapii standardowej. Istnieje natomiast możliwość finansowania leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem pozytywnego zaopiniowania wniosku przez lekarza prowadzącego, dyrektora szpitala, dyrektora oddziału wojewódzkiego NFZ oraz konsultanta wojewódzkiego.

Źródło: AW-18

### 6.3.1. Metodologia oceny

[Redacted text]

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

[Redacted text]

#### Koszty terapii

Substancja czynna	Koszt za 1 mg [zł]	Zużycie leku/cykl [mg]	Koszt/cykl [zł]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

#### Liczebność populacji docelowej przyjętej w BIA

Rok	2011	2012	2013	2014	2015
Liczebność populacji	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: AW-18

[Redacted text]

#### Liczba pacjentów, u których stosowano bendamustynę w ramach chemioterapii niestandardowej w rozpoznaniu: przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa wg danych NFZ

Produkt leczniczy	Kontynuacja terapii	Liczba pacjentów	Liczba zgód	Wartość leku dla terapii
Rok 2009				
Ribomustin	Nie	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Tak	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Suma	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				






[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Analiza wrażliwości**

W ramach analizy wpływu na budżet przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości zakładające zmienność następujących parametrów:

[Redacted list of parameters]

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, iż

[Redacted results of sensitivity analysis]

**Wyniki analizy wrażliwości**

Parametr uwzględniony w scenariuszu	Wydatki inkrementalne NFZ [mln zł]				
	2011	2012	2013	2014	2015
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					

Źródło: AW-18

**6.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Źródło: AW-18

## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

„Bendamustyna jest lekiem alkilującym, który indukuje apoptozę komórkową. Jej szczególne własności (wpływ na występowanie odmiennych mechanizmów naprawy DNA w porównaniu z innymi cytostatykami) wykazane in vitro, mogą tłumaczyć jej skuteczność w przypadkach oporności na chemioterapię. Jest cenionym lekiem w przypadkach oporności na rytuksymab oraz u chorych, którzy nie mogą otrzymać fludarabiny. Jej znaczna skuteczność w w/w sytuacjach klinicznych (w tym w chłoniakach nawrotowych) oraz akceptowalna toksyczność pozwala na uznanie jej za istotny lek w terapii indolentnych chłoniaków, przewlekłej białaczki limfocytowej i szpiczaka. Stanowić może lek ostatniej szansy dla wspomnianych chorych, zwłaszcza gdy występują u nich przeciwwskazania do stosowania innych leków 2-giej i 3-ciej linii terapii.

Istnieją inne metody leczenia indolentnych chłoniaków i przewlekłej białaczki limfocytowej (np.: leukrean, COP, analogi puryn) i szpiczaka (alkrean). Niektóre z nich są tańsze niż terapia z użyciem bendamustyny.

Popieram finansowanie bendamustyny ze środków publicznych u chorych, u których możliwości leczenia są z powodów medycznych znacznie ograniczone, zwłaszcza, że omawiany lek jest skuteczniejszy niż np. COP czy leukrean bądź alkeran.”

Źródło: AW- 10

Jest to lek zarejestrowany w Unii Europejskiej. Duża skuteczność w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Lek może być skuteczny u chorych opornych na standardową terapię analogami puryn, rytuksymabem i alemtuzumabem. Obecnie nie jest przekonywujące wskazanie do stosowania bendamustyny w pierwszej linii terapii.

Źródło: AW- 6

### 7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Analiza efektywności klinicznej

Różnice w odsetku pacjentów, u których wystąpiła jakakolwiek odpowiedź na leczenie (*overall response rate*, ORR), a także całkowita odpowiedź na leczenie (*complete remission*, CR) na korzyść leczenia bendamustyną w porównaniu do chlorambucylu były istotne statystycznie zarówno dla populacji ogółem, jak i w podgrupach wydzielonych ze względu na stadium zaawansowania choroby (Binet B oraz Binet C). Istotne statystycznie różnice wykazano także na korzyść bendamustyny w odniesieniu do częściowej guzkowej odpowiedzi na leczenie ogółem oraz dla stadium B choroby. Podanie bendamustyny zamiast chlorambucylu powodowało istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (*progression-free survival*, PFS) w populacji pacjentów ogółem. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy bendamustyną a chlorambucylem w odniesieniu do częściowej odpowiedzi na leczenie oraz częściowej guzkowej odpowiedzi na leczenie dla stadium C choroby.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących zastosowanie bendamustyny z alemtuzumabem zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator- chlorambucyl.

#### Bezpieczeństwo

Dla następujących punktów końcowych wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy zastosowaniem bendamustyny i chlorambucylu (na korzyść chlorambucylu): ryzyko wycofania z badania z powodu wystąpienia toksyczności, neutropenia/ granulocytopenia, a także granulocytopenia III/IV stopnia, leukopenia, a także leukopenia III/IV stopnia, limfopenia, a także limfopenia III/IV stopnia, wymioty, biegunka, gorączka, hiperurykemia i infekcje.

[Redacted text block]

Analiza ekonomiczna

[Redacted text block]

Analiza wpływu na budżet

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 8. Załączniki

- AW-1. Pismo zlecające MZ z dnia 19.04.2010 r.
- AW-2. Pismo podmiotu odpowiedzialnego przekazujące analizy HTA z dnia 1.02.2011 r.
- AW-3. Pismo MZ doprecyzowujące zlecenie z dnia 3.02.2011 r.
- AW-4. Załącznik nr 1f do zarządzenia 66/2009/DGL NFZ
- AW-5. Wytyczne: Nowotwory z dojrzałych komórek B Przewlekła białaczka limfocytowa; POU 2009
- AW-6. Opinia ekspercka [redacted]
- AW-7. Charakterystyka Produktu Leczniczego
- AW-8. [redacted]
- AW-9. Pismo NFZ - dane; z dnia 25/01/2011r.  
Opinia ekspercka [redacted]
- AW-11. Ludwig Boltzmann Institut „Bendamustine (Ribomustin®/Treanda®/Levact®) for indolent non-Hodgkin's lymphoma, chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma”
- AW-12. wytyczne: Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia; 2004
- AW-13. wytyczne: NICE, Bendamustine for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia. 2011  
[redacted]
- AW-15. wytyczne: Chronic lymphocytic leukaemia: Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; ESMO 2010
- AW-16. wytyczne: Clinical Practice Guidelines in Oncology; NCCN 2010
- AW-17. Haute Autorite de Sante, Commission de la Transparence, LEVACT 2,5 mg / ml proszek do sporządzania roztworu do infuzji, Październik 2010  
[redacted]
- AW-19. Stan refundacji bendamustyny w Czechach
- AW-20. Stan refundacji bendamustyny w Finlandii
- AW-21. Wytyczne: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) updating the National Cancer Institute-Working Group (NCI-WG) 1996 guidelines
- AW-22. Zgodność z wytycznymi AOTM
- AW-23. Hus I., Dmoszyńska A., Bendamustyna jako nowa opcja leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej. 2010
- AW-24. Fisher K. et al., Bendamustine in Combination with Rituximab (BR) for Patients with Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Multicentre Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG), 2008.
- AW-25. Fundament T., Brzyski D., Lisiecka B., Plisko R., Analiza ekonomiczna bendamustyny w porównaniu z wybranymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. HTA Consulting, Kraków, listopad 2010