



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Podanie bendamustyny
w leczeniu pacjentów
ze szpiczakiem mnogim**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-18/2011

Warszawa, październik 2012

W przygotowaniu oceny raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej udział wzięli pracownicy Działu Raportów i Oceny Raportów Wydziału Oceny Technologii Medycznych AOTM:

[Redacted]

Osoby uczestniczące w pracach nad oceną świadczenia opieki zdrowotnej zadeklarowały brak konfliktu interesów .

W toku prac występowało o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

[Redacted]

Otrzymano opinie od ekspertów, których nazwiska są pogrubione.

Następujący eksperci zadeklarowali brak konfliktu interesów.

[Redacted]

Po zapoznaniu się z przedstawionym konfliktem interesów, decyzją Dyrektora OT/Prezes AOTM opinia następujących ekspertów została dopuszczona do procesu oceny przedmiotowego zagadnienia:

[Redacted]

Zastosowane skróty:

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM)

APD – analiza problemu decyzyjnego podmiotu odpowiedzialnego

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

bd – brak danych

BP – bendamustyna, prednizon,

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CR (complete response) – całkowita odpowiedź

CTD - cyklofosfamid, talidomid, deksametazon.

CVD - cyklofosfamid, bortezomibem, deksametazon

HDT (*high dose therapy*) – leczenie dużymi dawkami

HTA (*Health Technology Assessment*) - ocena technologii medycznych

-
- ICER** – (*incremental cost-effectiveness ratio*) – inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej
- ISS** (*International Staging System*) - międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna
- ITT** (*Intention to treat analysis*) - analiza zgodna z intencją leczenia
- Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
- KRN** – Krajowy Rejestr Nowotworów
- Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
- MP** – schematy leczenia oparte na melfalanie i prednizonie
- MPT** – melfalan + prednizon + talidomid
- MPV (VMP)** - melfalan, prednizon, Velcade-bortezomib
- MTD** - melfalan + talidomid + deksametazon.
- nd** - nie dotyczy
- NHS** National Health Service
- ns** - nieistotne statystycznie
- OR** (overall response) – odpowiedź na leczenie
- ORR** (objective response rate) - odsetek odpowiedzi obiektywnych
- OS** (overall survival) – całkowity czas przeżycia
- PAD** - bortezomib + adriamycyna+ deksametazon
- PBSCT** (*peripheral blood stem cell transplantation*) - przeszczep komórek krwiotwórczych
- PFS** (*progression-free survival*) – przeżycie wolne od progresji
- PGSz** – Polska Grupa Szpiczakowa
- PR** (*partial response*) - częściowa odpowiedź
- PS** (*progression disease*) – progresja choroby
- QL** (quality of life) – jakość życia
- 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)
- Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
- TTF** - (*time to treatment failure*) - czas do niepowodzenia leczenia
- 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)
- WHO** (*World Health Organisation*) - Światowa Organizacja Zdrowia
- 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

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.....	11
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	11
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	11
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych.....	12
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	14
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory	15
2.3.1.	Interwencje	15
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	15
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	16
2.3.1.4.	Wskazania, których dotyczy wniosek.....	17
2.3.1.5.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	17
2.3.1.6.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną.....	17
2.3.2.	Komparatory	18
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	18
2.3.2.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną interwencję.....	18
2.3.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	19
2.3.2.4.	Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	19
2.3.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	19
2.3.2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	20
3.	Opinie ekspertów	24
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	25
4.1.	Rekomendacje kliniczne	25
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	30
5.	Finansowanie ze środków publicznych.....	32
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	32
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	38
6.	Wskazanie dowodów naukowych.....	39
6.1.	Analiza kliniczna	39
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	39
6.1.2.	Skrócona analiza kliniczna, na podstawie dowodów wtórnych	39
6.1.3.	Wyniki analizy klinicznej	40
6.1.3.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna	40
6.1.3.1.1.	Informacje ze skróconej analizy klinicznej.....	40
6.1.3.1.2.	Inne odnalezione informacje.....	41

6.1.3.2.	Bezpieczeństwo	42
6.1.3.2.1.	Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej.....	42
6.1.3.2.2.	Inne odnalezione informacje.....	43
6.2.	Analiza ekonomiczna.....	45
6.2.1.	Skrócona analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów wtórnych).....	45
6.2.1.1.	Inne odnalezione informacje.....	45
7.	Podsumowanie	46
7.1.	Przesłanki finansowania zgłaszane przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.....	46
7.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	46
7.3.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	46
8.	Piśmiennictwo.....	49

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 11.12.05 MZ-PLA-46-12509-64/GB/11

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 12.10.31

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim

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

- o usunięcie 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

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

-

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

-

Data sporządzenia wniosku

-

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

-

Wnioskowana technologia medyczna:

bendamustyna (Levact)

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

Leczenie pacjentów ze szpiczakiem mnogim

Wnioskodawca (pierwotny):

Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Astellas Pharma GmbH

Neumarkter Strasse 61

81673 Monachium, Niemcy

Polski przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego:

Mundipharma Polska Sp. z o. o.

ul. Kochanowskiego 49A

01-864 Warszawa

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

1. **Laboratories Genopharm** – Alkeran (melfalan);
2. **Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S. A.** – Encorton (prednizon),

2. Problem decyzyjny

W dniu 06.12.2011 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 05.12.2011 r., pismo znak MZ-PLA-460-12509-64/GB/11, z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 31e ust. 2 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), w związku z wnioskiem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, „w przedmiocie 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**”. Termin wydania rekomendacji 30 czerwca 2012 r. Pismem znak MZ-PLA-460-12508-40/GB/12 z dnia 05.03.2012 r. Ministerstwo Zdrowia zgodziło się na przesunięcie terminu do końca września 2012 r.

W dniu 09.03.01.2012 r. pismem znak AOTM-OT-431-18(6)/AKP/2011 wystąpiono do firmy Astellas, która wg danych zawartych w ChPL jest podmiotem odpowiedzialnym dla preparatu Halaven (erybulina), z prośbą o przekazanie analiz HTA, tekstów publikacji, informacji o refundacji w innych krajach oraz o cenie preparatu. W dniu 16.04.2012 r. pismem znak AOTM-OT-431-18(7)/AKP/2011 wystąpiono do polskiego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, firmy Mundipharma Polska sp. z o.o. z prośbą o powyższe materiały. W dniu 27.04.2012 r. firma Mundipharma Polska sp. z o.o. poinformowała Agencję, że przygotowanie dokumentacji wyniesie około 6 miesięcy. Pismem znak AOTM-OT-431-18(14)/AKP/2011 z dnia 08.05.2012 r. Agencja przekazała przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego, że zaproponowany termin nie jest możliwy do zaakceptowania ze względu na wskazany przez Ministra Zdrowia termin wydania rekomendacji Prezesa AOTM.

Pismem z dnia 15.06.2012 r. polski przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego dla preparatu Levact[®] (bendamustyna) – firma Mundipharma Polska Sp. z o. o., zadeklarował chęć przygotowania analizy problemu decyzyjnego i poinformował o niemożności przygotowania pełnych raportów HTA w terminie pozwalającym na dokonanie oceny w czasie wyznaczonym przez Ministra Zdrowia (do końca września 2012 r.). W dniu 05.07.2012 r. przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego przekazał analizę problemu decyzyjnego:

██████████ Bendamustyna (Levact[®]) w skojarzeniu z prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. ██████████
██████████ lipiec 2012.

W dniu 16.07.2012 r. (AOTM-OT-431-18(28)/AKP/2011) wystąpiono do Ministerstwa Zdrowia z **prośbą o zgodę na ograniczenie zakresu analiz** do: analizy efektywności klinicznej i bezpieczeństwa, przeprowadzonej w oparciu o wyniki odnalezionych opracowań wtórnych, rekomendacje kliniczne i finansowe, stanowiska eksperckich oraz dane NFZ, dotyczące wielkości populacji i finansowania przedmiotowej technologii medycznej w latach 2009-2011 (o ile zostaną przekazane przez Fundusz).

W piśmie z dnia 27.07.2012 znak MZ-PLA-460-15386-10/JS/12 Ministerstwo Zdrowia **zaakceptowało zaproponowany przez Agencję sposób realizacji zlecenia**.

Pismem znak MZ-PLA-460-13943-12/MM/12 z dnia 10.09.2012 Ministerstwo Zdrowia przesunęło termin realizacji zlecenia na **31 października 2012 r.**

Po trzykrotnym wystąpieniu do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o dane: AOTM-OT-431-17(3)/JC/2011 z dnia 12.01.2012 r., AOTM OT-431-17(5)/JC/2011 z dnia 20.02.2012 r., AOTM-OT-431-17(10)KSE/2011 z dnia 30.03.2011 r., w dniu 12.04.2012 r. otrzymano odmowę przekazania danych przez NFZ (pismo znak NFZ/CF/DGL/2012/073/0131/W/09219/TC z dnia 11.04.2012 r.). Narodowy Fundusz Zdrowia podał następujące uzasadnienie.

„Udostępniać dane przetwarzane w ramach systemu RUM-NFZ może wyłącznie administrator tych danych, czyli Minister Zdrowia albo inny upoważniony przez niego podmiot. W związku z powyższym w świetle aktualnych przepisów prawnych w celu udostępnienia danych proszę wystąpić do Ministra Zdrowia.”

W dniu 19.04.2012 r. Agencja wystosowała pismo do Ministra Zdrowia (znak AOTM-RP-073-26(1)/JP/2012) z prośbą o zgodę na udostępnianie przez NFZ danych Prezesowi AOTM.

W dniu 15.06.2012 r. ponownie zwrócono się do NFZ z ponowną prośbą o dane (pismo znak AOTM-OT-431-18(23)/AKP/2011). Prośbę powtórzono w dniu 23.07.2012 r. (pismo znak AOTM-OT-431-18(30)/AKP/2011).

W dniu do agencji wpłynęło pismo znak NFZ/CF/DGL/2012/073/0402/W/25496/TC z dnia 05.10.2012 r. przekazujące dane za III kwartał 2011 r. dotyczące chemioterapii niestandardowej. W niniejszej analizie wykorzystano również dane przekazane pismem znak NFZ/CF/DGL/2012/073/0296/W/18617 z dnia 30.07.2012 r., uzyskane przy ocenie produktu leczniczego Velcade (ocena AOTM-OT-4351-8/2012).

2.1. Problem zdrowotny

Poniższe cytaty pochodzą z analizy problemu decyzyjnego podmiotu odpowiedzialnego:

"Definicja i etiopatogeneza

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 [PGSz 2012]. W ostatnim czasie obserwuje się stały wzrost liczby zachorowań wśród pacjentów poniżej 60. r.ż. [Jurczyszyn 2010].

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 zarejestrowano 1 232 nowe zachorowania na szpiczaka mnogiego [KRN], jednak liczba ta może być niedoszacowana.

Objawy kliniczne

Kliniczny początek szpiczaka mnogiego jest najczęściej mało charakterystyczny. [1] 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 hiperkacemią). W wielu przypadkach podejrzenie szpiczaka nasuwają także nawracające infekcje [PGSz 2012].

W zaawansowanym szpiczaku objawy kliniczne dotyczą najczęściej:

- złamań patologicznych i ciężkiej osteoporozy (80%),
- zespołu nadlepkoci (76%),
- niedokrwistości (72%),
- niewydolności nerek (19%),
- hiperkacemii (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 włókienek 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 [Usnarska-Zubkiewicz 2008, Bilińska 2008].

Rozpoznanie

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 (Tabela 1). Dla rozpoznania szpiczaka niezbędne jest stwierdzenie, że chory spełnia:

- co najmniej jedno kryterium duże i jedno małe, lub

- co najmniej trzy małe kryteria (w tym 1 i 2).

Kryteria duże:

1. plazmocyty w szpiku (> 30%),
2. naciek z komórek plazmatycznych w wycinku z tkanek innych niż szpik kostny,
3. białko monoklonalne: w surowicy: IgG > 3,5 g/dl; IgA > 2 g/dl.

Kryteria małe:

1. plazmocyty w szpiku (10–30%),
2. białko monoklonalne w stężeniu niższym niż w kryteriach dużych,
3. zmiany osteolityczne w układzie kostnym,
4. 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 [Jurczyszyn 2010]. (...)

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 β 2-mikroglobuliny (β 2m) oraz albumin (Alb) w surowicy.

Tabela 1. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna (ISS)

Stadium	Stężenie składników w surowicy	Mediana przeżycia [m-ce]
1	β 2m < 3,5 mg/dl, Alb \geq 3,5 g/dl	62
2	β 2m < 3,5 mg/dl, Alb < 3,5 g/dl lub β 2m 3,5–5,5 g/dl	44
3	β 2m > 5,5 mg/dl	29

W ostatnich latach największe znaczenie rokownicze w szpiczaku mnogim przypisuje się ocenie zaburzeń cytogenetycznych. Ze względu na stwierdzone zmiany cytogenetyczne wyróżnia się dwie główne jego postacie: hiperdiploidalną (cechującą się trisomią niektórych chromosomów), która wiąże się łagodniejszym przebiegiem oraz postać niehiperdiploidalną, która charakteryzuje się bardziej agresywnym przebiegiem choroby i obecnością translokacji (...). W oparciu o stwierdzone zmiany cytogenetyczne chorych na szpiczaka mnożna podzielić na trzy grupy ryzyka (duże, średnie i małe).

Przebieg choroby

Od 1975 roku w ocenie klinicznej pacjentów według stadium zaawansowania choroby stosuje się klasyfikację Duriego-Salmona (Durie i Salmon 1975) [Jurczyszyn 2010].

Stadium I (mała masa komórek szpiczakowych < 0,6 x 10¹² komórek/m²)

Wszystkie następujące:

- stężenie hemoglobiny > 10,5 g/dl,
- stężenie wapnia w surowicy prawidłowe lub \leq 2,75 mmol/l,
- wydalanie dobowe wapnia w moczu < 150 mg (< 4 mmol/l),
- na zdjęciu radiologicznym prawidłowa budowa kości (skala 0) lub tylko pojedyncze ogniska osteolityczne,
- stężenie białka M: IgG < 50 g/l, IgA < 30 g/l,

- wydalanie dobowe monoklonalnych lekkich łańcuchów w moczu < 4,0 g/d.

Stadium II (średnia masa komórek szpiczakowych 0,6–1,2 x 10¹² komórek/m²)

Objawy nieodpowiadające stadium I ani III.

Stadium III (duża masa komórek szpiczakowych > 1,26 x 10¹² komórek/m²)

Jedno lub więcej z następujących:

- plazmocyty w szpiku > 40%,
- stężenie hemoglobiny < 8,5 g/dl,
- stężenie wapnia w surowicy > 2,75 mmol/l,
- wydalanie wapnia z moczem > 150 mg/24 h (> 3,75 mmol/24 h),
- rozległe zmiany osteolityczne (skala 3),
- stężenie białka M: IgG > 70 g/l, IgA > 50 g/l,
- łańcuchy lekkie składnika M w moczu w elektroforezie > 12 g/24 h."

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Według wszystkich ekspertów klinicznych zastosowanie wnioskowanej technologii w ocenianym wskazaniu jest związane z priorytetem zdrowotnym choroby nowotworowej, a skutkiem następstw choroby jest przedwczesny zgon. [REDACTED]

dotychczas wskazała, że skutkiem następstwa choroby jest: przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia (trwale albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej.

Uzasadnienie:

[REDACTED]
„Szpiczak plazmocytowy jest chorobą nowotworową”

„Szpiczak plazmocytowy bez leczenia prowadzi do zgonu”

[REDACTED]
„Szpiczak plazmocytowy jest nowotworem układu krwiotwórczego, którego skuteczne leczenie wydłuża czas całkowitego przeżycia chorych”.

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Wg ekspertów klinicznych [REDACTED]

[REDACTED] wnioskowana technologia medyczna zapobiega przedwczesnemu zgonowi, według [REDACTED] – jest technologią ratującą życie i prowadzącą do poprawy stanu zdrowia.

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Poniższe cytaty pochodzą z analizy problemu decyzyjnego wnioskodawcy

I linia leczenia szpiczaka mnogiego

„Zgodnie z polskimi wytycznymi postępowania terapeutycznego przed rozpoczęciem leczenia lekarz powinien ustalić, czy chory kwalifikuje się do wysokodawkowej chemioterapii melfalanem wspomaganą przeszczepem komórek krwiotwórczych (ang. *Peripheral Blood Stem Cell Transplantation*, PBSCT). Jako kryteria kwalifikacji do zabiegu przyjmuje się: wiek < 70 r.ż., wrażliwość na chemioterapię, obecne niekorzystne czynniki prognostyczne, dobry stan biologiczny [PGSz 2012]. (...)

W grupie chorych dużego ryzyka cytogenetycznego, którzy stanowią 25-30% wszystkich chorych, w pierwszej linii leczenia należy rozważyć zastosowanie protokołów leczniczych skojarzonych z bortezomibem [PGSz 2012].

W grupie chorych standardowego ryzyka cytogenetycznego, którzy stanowią około 75% chorych i kwalifikują się do leczenia melfalanem w dużych dawkach, zaleca się stosowanie protokołu CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon). Gdy istnieją przeciwwskazania do intensywnego leczenia, rekomendowany jest protokół CTD z mniejszymi dawkami leków lub protokoły dwulekowe.

U chorych poniżej 70. r.ż. powinno się rozważyć możliwość leczenia dużymi dawkami melfalanu (ang. High Dose Therapy, HDT) i transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych z krwi obwodowej. Leczenie indukujące powinno być oparte na schematach zawierających nowe leki, takie jak: talidomid lub bortezomib [PGSz 2012].

(...)

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, np. schemat CTD (Tabela 8), czy bortezomibem, np. CVD, a u chorych powyżej 75. r.ż. schematy dwulekowe [PGSz 2012].

W przypadku chorych, u których nie jest możliwy przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych, standardem terapeutycznym przez wiele lat pozostawało leczenie konwencjonalnymi dawkami melfalanu i steroidów (zwykle prednizonu) [Jurczyszyn 2007].

(...)

Istotny problem w przypadku schematów MPT i VMP stanowi jednak ich neurotoksyczność, często występującym działaniem niepożądanym jest bowiem polineuropatia o typie czuciowym. **[Błąd! Nie zdefiniowano zakładki., Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.]** Polineuropatia może mieć ciężką postać i wpływać znacząco na jakość życia pacjenta, a także utrudniać stosowanie dalszych ewentualnych terapii z użyciem leków, które również nie są pozbawione efektu toksycznego [Usnarska-Zubkiewicz 2008, Bilińska 2008]."

Tabela 2. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu szpiczak mnogi, u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Polska Grupa Szpiczakowa – PGSz 2012	Schemat MPT (melfalan, prednizon, talidomid). Dla chorych z niewydolnością nerek oraz białaczką plazmatyczno-komórkową schemat VMP (bortezomib, melfalan, prednizon), u tych pacjentów można stosować również schematy zawierające skojarzenie cyklofosfamidu: CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) lub CVD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon). Dla chorych powyżej 75. r.ż. schematy dwulekowe: TD (talidomid, deksametazon), VD (bortezomib, deksametazon, RD (lenalidomid, deksametazon).

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	Polska Unia Onkologii – PUO 2009	Chemioterapia skojarzona: MPT (melfalan, prednizon, talidomid), CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) lub inne . U chorych powyżej 70. r.ż. niekwalifikujących się do auto-PBSCT schemat MP (melfalan, prednizon), MPT (melfalan, prednizon, talidomid) lub inny schemat z talidomidem.
Europa	European Society for Medical Oncology – ESMO 2010	MP (melfalan, prednizon) – dotychczasowy standard leczenia, aktualnie zalecane SA schematy z talidomidem lub bortezomibem - MPT (melfalan, prednizon, talidomid) lub VMP (bortezomib, melfalan, prednizon). Schemat RD (lenalidomid, deksametazon) również wykazuje wysoką odpowiedź i poprawę w przeżyciu pacjentów, wpływ tej terapii w porównaniu ze schematami bazującymi na melfalanie będzie wyjaśniony na podstawie trwających prób klinicznych.
Świat	Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka Mnogiego – IMWG 2009	U pacjentów > 65 lat, nie kwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych w pierwszej linii leczenia rekomendowany jest schemat MPT (melfalan, prednizon, talidomid) lub VMP (bortezomib, melfalan, prednizon).
Francja	Prescrire 2009	U pacjentów nie kwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej i przeszczepu komórek krwiotwórczych, szczególnie powyżej 65 r. ż. zaleca się jako terapię pierwszego rzutu schemat oparty o talidomid – MPT (melfalan, prednizon, talidomid).
Wielka Brytania	UK Myeloma Forum (UKMF) i British Committee for Standards in Haematology (BCSH) – UKMF/BCSH 2011	U pacjentów > 65 lat, nie kwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej i przeszczepu komórek krwiotwórczych 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 (schemat VMP).
Włochy	Italian Society of Hematology (SIE), Italian Society of Experimental Hematology (SIES) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO) – SIE/SIES/GITMO 2012	Leczeniem z wyboru pacjentów w wieku powyżej 65. r.ż. niekwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych jest talidomid lub bortezomib w połączeniu z melfalanem i prednizonem . U pacjentów wymagających szybkiej cytoredukcji preferowany powinien być bortezomib.
USA	National Comprehensive Cancer Network – NCCN 2012	U pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych NCCN rekomenduje: bortezomib+deksametazon , RD (lenalidomid, deksametazon), VMP (bortezomib, melfalan, prednizon), MPL (melfalan, prednizon, lenalidomid), MPT (melfalan, prednizon, talidomid)*. Dodatkowo inne schematy: deksametazon, DVD (doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon), MP (melfalan, prednizon), TD (talidomid, deksametazon), VAD (winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon)**.

* - dowody kategorii 1 - istnieje jednolity konsensus NCCN oparty na wysokim poziomie dowodów świadczących o tym, że zalecenie jest właściwe.

** - dowody kategorii 2B - brakuje jednolitego konsensusu NCCN (ale nie stanowi on niezgody większości) opartego na niższym poziomie dowodów świadczących o tym, że zalecenie jest właściwe.

Źródła:

http://pthit.pl/Acta_Haematologica_Polonica_plazmocytowy_rozpoznanie_nowe_leki_rozwazaniabr_lecznicze_658.html

www.onkologia.zalecenia.med.pl/darmowy_pdf.phtml?indeks=4&indeks_art=181

http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v155_full.pdf+html

http://myeloma.org/pdfs/IMWG_guidelines_ineligible.pdf

<http://www.ukmf.org.uk/documents/August-2011/MM-tx-guidelines-2011.pdf>

http://www.siematologia.it/lineeguidafile/f21_PDFlineeguida.pdf

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf

<http://english.prescrire.org/en/>

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

„(...) Potencjalnie chodzi o tysiące chorych, z tym, że w praktyce jest to ograniczone do tych chorych z opornymi chorobami, gdzie przebieg jest stosunkowo łagodny i zachowana jest wrażliwość na chemioterapię.”

„Zapadalność na szpiczaka plazmocytozowego w Europie waha się od 4,5-do 6,0 osób na 100 000 populacji rocznie wg ESMO. Dane polskie z roku 2009 podają liczbę zachorowań 1132 choć liczba ta wydaje się niedoszacowana. Można przyjąć, że leczenia bendamustyną może wymagać kilkaset chorych.”

Tabela 3. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C90.0 (szpiczak mnogi) we wszystkich rodzajach świadczeń – wg danych NFZ

Rok	2010	2011
Liczba pacjentów	5 396	5 986

Źródło: pismo znak NFZ/CF/DGL/2012/073/0296/W/18617 z dnia 30.07.2012 r.

Poniższe cytaty pochodzą z analizy problemu decyzyjnego podmiotu odpowiedzialnego:

„Populację docelową stanowią pacjenci ze szpiczakiem mnogim powyżej 65. r.ż., nieleczeni uprzednio chemioterapią (I linia leczenia), będący w II lub III stadium choroby wg klasyfikacji Durie-Salmona, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu komórek krwiotwórczych i u których z powodu polineuropatii nie jest możliwe stosowanie schematów leczenia z bortezomibem i talidomidem.

Ponieważ, zgodnie z polskimi wytycznymi leczenia szpiczaka mnogiego [3, 4], do przeszczepu komórek krwiotwórczych kwalifikują się pacjenci poniżej 70. r.ż., a kryterium to należy modyfikować uwzględniając tak zwany wiek biologiczny pacjenta, przyjęto konserwatywne założenie, że wszyscy pacjenci powyżej 65. r.ż. nie kwalifikują się do przeszczepu komórek krwiotwórczych. (...)

Zgodnie z danymi zawartymi w raportach centrów onkologii, pochodzącymi z Krajowego Rejestru Nowotworów, które dotyczą między innymi zachorowalności na szpiczaka mnogiego wśród osób po 65. r.ż., liczba nowo zdiagnozowanych przypadków szpiczaka mnogiego w Polsce wynosiła 510 w 1999 roku i wzrastała do 696 w roku 2009.”

Tabela 4. Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem mnogim w wieku powyżej 65 lat w Polsce w latach 1999-2009

Rok	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Liczba pacjentów	510	552	553	611	640	704	704	678	713	697	698

Źródło: <http://85.128.14.124/krn/>

Tabela 5. Szacowana liczebność populacji docelowej dla bendamustyny w leczeniu I linii szpiczaka mnogiego w Polsce - wg APD

Parametr	Liczba chorych
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem mnogim w wieku powyżej 65. r.ż.	██████
Odsetek pacjentów ze szpiczakiem mnogim w II lub III stadium choroby wg klasyfikacji Durie-Salmona – 80% [opinia eksperta]	██████

Parametr	Liczba chorych
Odsetek pacjentów z polineuropatią, która wystąpiła przed rozpoczęciem leczenia – 13%* [Bilińska 2008]	■
Populacja docelowa: Liczba pacjentów 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	■

* "dane literaturowe (oraz opinia eksperta z zakresu hematologii) wskazują, że objawy polineuropatii przed rozpoczęciem leczenia występują u ok. 10-13% pacjentów ze szpiczakiem mnogim [Usnarska-Zubkiewicz 2008, Bilińska 2008, opinia eksperta]; konserwatywnie przyjęto, że polineuropatia występuje u 13% chorych"

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Poniższe cytaty pochodzą z dokumentu EMA:

Pytania i odpowiedzi dotyczące preparatu Levact i nazwy produktów związanych¹ (chlorowodorek bendamustyny, 2,5 mg/ml, proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji). Wynik procedury na mocy art. 29 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami.

„Europejska Agencja Leków zakończyła procedurę arbitrażu wyniku braku porozumienia między państwami członkowskimi Unii Europejskiej (UE) w kwestii dopuszczenia do obrotu preparatu Levact i nazwy produktów związanych. Działający przy Agencji Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że korzyści ze stosowania preparatu Levact przewyższają ryzyko oraz że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu można przyznać w Niemczech i w następujących państwach członkowskich: w Austrii, Belgii, Danii, Finlandii, Francji, Hiszpanii, Irlandii, Luksemburgu, Norwegii, Polsce, Wielkiej Brytanii i we Włoszech.

(...)

Dlaczego dokonano ponownej oceny preparatu Levact?

Firma Astellas Pharma GmbH zgłosiła preparat Levact do niemieckiego urzędu ds. rejestracji leków w drodze procedury zdecentralizowanej. Jest to procedura, w trakcie której jedno państwo członkowskie („referencyjne państwo członkowskie”, w tym przypadku Niemcy) ocenia lek pod kątem przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, które będzie ważne w tym państwie oraz w innych państwach członkowskich („zainteresowanych państwach członkowskich”, w tym przypadku w Austrii, Belgii, Danii, Finlandii, Francji, Hiszpanii, Irlandii, Luksemburgu, Norwegii, Polsce, Wielkiej Brytanii i we Włoszech).

Państwa członkowskie nie zdołały jednak osiągnąć porozumienia i w dniu 2 października 2009 r. niemiecki urząd rejestracji leków wystąpił do CHMP o przeprowadzenie procedury arbitrażu.

Podstawą do przeprowadzenia procedury arbitrażu było niezatwierdzenie wskazania do stosowania w chłoniaku nieziarniczym przez jedno państwo członkowskie, Wielką Brytanię, oraz niezatwierdzenie wskazania do stosowania w szpiczaku mnogim przez dwa państwa członkowskie, Belgię i Francję, z powodu braku wystarczających danych dotyczących skuteczności leku na poparcie tych wskazań.

Jakie są wnioski CHMP?

CHMP ocenił dwa badania kliniczne przedstawione przez firmę na poparcie wskazań do stosowania w szpiczaku mnogim i chłoniaku nieziarniczym. Na podstawie oceny tych danych i w wyniku dyskusji

naukowej przeprowadzonej wewnątrz Komitetu CHMP uznał, że korzyści ze stosowania preparatu Levact przewyższają ryzyko w tych dwóch wskazaniach, w odniesieniu do których wniesiono sprzeciw. Komitet zalecił więc przyznanie pozwolenia na dopuszczenie preparatu Levact do obrotu w Niemczech i wszystkich zainteresowanych państwach członkowskich w odniesieniu do wszystkich proponowanych we wniosku wskazań.”

Komisja Europejska wydała decyzję w dniu 07 lipca 2010 r.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Levact_29/WC500075906.pdf

Tabela 6. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Levact Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 2,5 mg/ml 5 fioł. 25mg, EAN: 5909990802227 5 fioł. 100mg, EAN: 5909990802210
Substancja czynna	Chlorowodorek bendamustyny
Droga podania	Wlew dożylny
Mechanizm działania	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, cytostatyki modulujące (kod ATC: L01AA09). Bendamustyna jest zsyntezowanym 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.

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Tabela 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. 03.09.2010 (dla wszystkich 3 wskazań) 2. j.w.
Zarejestrowane wskazanie odpowiadające wnioskowanemu	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.
Dawka i schemat dawkowania w zarejestrowanym wskazaniu	Chlorowodorek bendamustyny w dawce 120-150 mg/m ² powierzchni ciała w 1. i 2. dniu cyklu, dodatkowo prednizon w dawce 60 mg/m ² powierzchni ciała, dożylnie lub doustnie w dniach 1. do 4., co 4 tygodnie.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	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 niezziarnicze o powolnym przebiegu – w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.

Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none">- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,- Karmienie piersią,- Ciężka niewydolność wątroby (bilirubina w surowicy >3,0 mg/dl),- Żółtaczka,- Ciężkie upośledzenie czynności szpiku i głębokie zmiany morfologii krwi (zmniejszenie liczby leukocytów poniżej 3000/uł, i/lub liczby płytek poniżej 75 000/uł),- Poważny zabieg chirurgiczny wykonywany w okresie krótszym niż 30 dni przed rozpoczęciem leczenia,- Zakażenie, przebiegające zwłaszcza z leukocytopenią,- Szczepienie przeci2.3.1.3. żółtej febrze.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

W Stanach Zjednoczonych bendamustyna (produkt leczniczy Treanda) uzyskała pozytywną opinię Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) w dwóch wskazaniach: chłoniak nieziarniczny (21.10.2008 r.) i przewlekła białaczka limfocytowa (20.03.2008 r.).

W kilku państwach europejskich (Dania, Finlandia, Włochy, Wielka Brytania) bendamustyna dostępna pod nazwą handlową Ribomustin, we wskazaniach: przewlekła białaczka limfocytowa (CLL), zaawansowany chłoniak nieziarniczny (nHL), zarówno w monoterapii jak i terapii skojarzonej, szpiczak mnogi (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona) w połączeniu z prednizonem.

2.3.1.4. Wskazania, których dotyczy wnioszek

Podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

Źródło: Pismo znak MZ-PLA-460-12509-64/GB/11 z dnia 05.12.2011

2.3.1.5. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

„Oprócz szpiczaka plazmocytozowego lek jest stosowany (i to nawet w I linii, ale także w następnych liniach leczenia) w przewlekłej białaczce limfocytowej. Ponadto, z podobnych powodów, jak w szpiczaku można próbować go stosować w leczeniu ratunkowym innych chłoniaków o powolnym przebiegu opornych na dotychczasowe metody leczenia. Potencjalnie chodzi o tysiące chorych, z tym, że w praktyce jest to ograniczone do tych chorych z opornymi chorobami, gdzie przebieg jest stosunkowo łagodny i zachowana jest wrażliwość na chemioterapię.”

„Zapadalność na szpiczaka plazmocytozowego w Europie waha się od 4,5-do 6,0 osób na 100 000 populacji rocznie wg ESMO (...)”

2.3.1.6. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Według danych NFZ bendamustyna jest finansowana w Polsce w ramach chemioterapii niestandardowej.

Źródło: pismo znak NFZ/CF/DGL/2012/073/0402/W/25496/TC z dnia 5.10.2012 r.

2.3.2. Komparatory

Poniższe cytaty pochodzą z analizy problemu decyzyjnego podmiotu odpowiedzialnego

"Przy wyborze komparatorów dla bendamustyny w I linii terapii pacjentów powyżej 65 r.ż. ze szpiczakiem mnogim, niekwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych i u których występują objawy polineuropatii wykluczające stosowanie schematów z bortezomibem i talidomidem, uwzględniono przede wszystkim istniejącą praktykę kliniczną, dostępność leczenia, a także wytyczne i standardy postępowania (zarówno polskie, jak i zagraniczne).

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 [Bilińska 2008].

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

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

„W tym wskazaniu wykorzystywane jest postępowanie określane jako „best supportive care”, czyli najlepsze leczenie objawowo”

„U chorych poniżej 65 roku życia standardem leczenia jest schemat CTD i autotransplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych. U niewielkiej grupy chorych poniżej 55 roku życia można rozważyć alotransplantację.

W grupie chorych starszych standardem postępowania jest schemat MPT (melfalan, prednizon, talidomid) lub w przypadku niewydolności nerek MPV (melfalan, prednizon, Velcade-bortezomib). U chorych opornych na leczenie bądź z nasiloną polineuropatią stosuje się lenalidomid z deksametazonem.”

2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną interwencję

„Bendamustyna nie zastępuje żadnej technologii, a stanowi dodanie dodatkowej nowej linii leczenia.”

„Z uwagi na ograniczenia w ChPL schemat CTD, MPT lub MPV nie będzie raczej zastępowany. Tak więc głównym wskazaniem będzie brak kwalifikacji do leczenia tymi schematami”

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

[REDAKTOWANE]
„Bendamustyna w szpiczaku jest wykorzystywana obecnie wtedy kiedy zawiodą inne technologie.”

[REDAKTOWANE]
„Schemat MP (melfalan, prednizon)”

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

[REDAKTOWANE]
„W szpiczaku plamocytowym wykorzystuje się szereg skutecznych technologii, ale obecnie bendamustyna nie jest porównywana z żadną z nich, gdyż, jest stosowana dopiero wtedy, kiedy one zawiodą.”

[REDAKTOWANE]
„Dla bendamustyny schemat MP”

2.3.2.5. *Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce*

[REDAKTOWANE]
„bendamustyna

Zalecenia Polskiej Unii Onkologii, wydanie III str. 78”

[REDAKTOWANE]
„Wg zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej (Acta Haemat. Pol. 2012,43,7-47) CTD, MTD, MPV”

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

Tabela 8. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych stosowanych w szpiczaku mnogim.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Velcade (bortezomib) 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990646968</p> <p>Velcade (bortezomib) 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990000890</p>	<p><u>Stanowisko RP</u> nr 48/2012 i 49/2012 z dnia 22.08.2012 r.</p> <p><u>Rekomendacja Prezesa Agencji</u> nr 40/2012 z dnia 22.08.2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości rekomenduje finansowanie Velcade (bortezomib) w leczeniu szpiczaka mnogiego w ramach zaproponowanego zmodyfikowanego programu lekowego we wskazaniu zgodnym z wnioskiem, bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne analizy wskazują, że bortezomib przy akceptowalnym profilu działań niepożądanych zwiększa skuteczność dotychczasowych metod leczenia systemowego (MP – melfalan, prednison) u chorych ze szpiczakiem mnogim w zakresie wydłużenia czasu do progresji choroby oraz w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego.</p> <p>Dodatkowe uwagi Rady dotyczące programu lekowego:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Program lekowy wymaga usunięcia kryterium wykluczenia wieku ≥ 75 lat i niewydolności nerek. 2.Program lekowy nie powinien wykluczać pacjentów, którzy mogą otrzymywać chemioterapię wysokodawkową. 3.Dostępne dane wskazują, że podskórne podawanie bortezomibu jest równie skuteczne co dożylnie, stąd niewskazane jest preferowanie jedynie dożylnego drogi podawania tego leku. 4.Rada akceptuje przedstawioną propozycję instrumentów dzielenia ryzyka. 5.Dopuszczyć stosowanie cyklofosfamidu i deksametazonu. 	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych Velcade (bortezomib) w ramach przedmiotowego programu lekowego we wskazaniu: leczenie, w skojarzeniu z melfalanem i prednisonem pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowany preparat posiada usankcjonowaną badaniami klinicznymi skuteczność w leczeniu szpiczaka mnogiego nawracającego oraz opornego na leczenie i jest obecnie finansowany w ww. wskazaniu w ramach programu lekowego.</p> <p>Produkt leczniczy Velcade jest wysoce skuteczną i bezpieczną I liniową terapią szpiczaka mnogiego. Dostępne analizy wskazują, że bortezomib przy akceptowalnym profilu działań niepożądanych zwiększa skuteczność dotychczasowych metod leczenia systemowego, u chorych ze szpiczakiem mnogim w zakresie wydłużenia czasu do progresji choroby oraz w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego.</p>
<p>Velcade (bortezomib) w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego.</p>	<p><u>Stanowisko RK</u> nr 57/17/2010 z dnia 30.08.2010 r.</p> <p><u>Rekomendacja Prezesa Agencji</u> nr 30/2010 z dnia 30.08.2010 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna nie uznaje za zasadne usunięcia ani zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim przy wykorzystaniu produktu leczniczego Velcade (bortezomib) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zdaniem Rady finansowanie bortezomibu w ramach przedmiotowego terapeutycznego programu zdrowotnego jest zasadne, gdyż jest to lek skuteczny, poprawiający przeżycie chorych na szpiczaka mnogiego. Jednakże Rada pragnie zauważyć, że koszty leczenia bortezomibem są zbyt wysokie w porównaniu do jego efektywności klinicznej i zaleca ich istotne zmniejszenie w dowolnym mechanizmie, np. porozumienia cenowego.</p> <p>Jednocześnie, Rada uznała, że treść programu wymaga korekty przy współpracy z odpowiednim Konsultantem Krajowym oraz ekspertami Polskiej Grupy Szpiczakowej w zakresie wskazań do stosowania bortezomibu.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim przy wykorzystaniu produktu leczniczego bortezomib (Velcade) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) Z uwagi na wykazaną skuteczność terapii bortezomibem w leczeniu szpiczaka mnogiego, która wydłuża średni czas przeżycia całkowitego pacjentów, uważam za wskazane pozostawienie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim przy wykorzystaniu produktu leczniczego bortezomib (Velcade) w wykazie świadczeń gwarantowanych, realizowanych z ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia. (...)</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Zmiany warunków realizacji następujących świadczeń gwarantowanych, terapeutyczne programy zdrowotne: (...) 15. Leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego (...)</p>	<p><u>Stanowisko RK</u> Nr 20/10/26/2009 z dnia 14.12.2009 r.</p> <p><u>Rekomendacja Prezesa Agencji</u> nr 36/2009 z dnia 14.12.2009 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zmiany zaproponowane w pismach Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 (pismo znak MZ-PLE-460-9759-1/EM/09 oraz MZ-PLE-460-9759-2/EM/09) polegające za zmianie warunków realizacji niektórych terapeutycznych programów zdrowotnych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowane świadczenia były już przedmiotem obrad Rady Konsultacyjnej i zostały w większości pozytywnie zaopiniowane. W świetle zaprezentowanych danych, świadczenia te istotnie poprawiają dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionych schorzeniach (...).</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego” w zakresie programu zdrowotnego, w kształcie zaproponowanym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-9759-1/EM/09).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rekomendacja dotyczy zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego” w zakresie programu zdrowotnego (...). W zleceniu Minister Zdrowia zaznacza, że w zakresie realizacji rozpatrywanego świadczenia gwarantowanego nie ulegnie zmianie poziom oraz sposób jego finansowania. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko przygotowane przez Radę Konsultacyjną, uznaje za zasadne zmiany zaproponowane w zleceniu Ministra Zdrowia, polegające na zmianie niektórych warunków realizacji świadczenia „leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego” w zakresie programu zdrowotnego, gdyż w jego ocenie istotnie poprawią one dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionym schorzeniu, przy zapewnieniu należytego monitorowania pacjentów i optymalizacji wydatkowania finansowych środków publicznych (...).</p>
<p>Finansowanie Revlimidu (lenalidomid) w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim.</p>	<p><u>Stanowisko RK</u> nr 54/12/2008 z dnia 16.10.2008</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie lenalidomidu (Revlimid) w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim w ramach wykazu leków refundowanych. Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie lenalidomidu w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, po niepowodzeniu lub nietolerancji terapii talidomidem z deksametazonem w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, po obniżeniu kosztów terapii do poziomu terapii bortezomibem.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne analizy wykazują, że lenalidomid jest skuteczny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, a ponadto ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do talidomidu w zakresie neurotoksyczności. Jednakże koszt uzyskania efektów zdrowotnych przy cenie leku zaproponowanej przez wnioskodawcę jest bardzo wysoki i znacznie przekracza poziom efektywności kosztowej rekomendowany przez WHO.</p>	<p>-</p>

Dodatkowo we wskazaniu szpiczak mnogi aktualnie trwają prace Agencji w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) we wskazaniu: „leczenie I rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów powyżej 65 r.ż. lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.”

Tabela 9. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące bendamustyny.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, przy użyciu produktu leczniczego Levact (bendamustyna).</p>	<p><u>Stanowisko RK</u> nr 29/2011 z dnia 11.04.2011 r.</p> <p><u>Rekomendacja Prezesa Agencji</u> 21/2011 z dnia 11.04.2009 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)”, poprzez umieszczenie go w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady Konsultacyjnej dowody naukowe w zakresie efektywności klinicznej bendamustyny u chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym w progresji po leczeniu rytuksymabem są słabej jakości. Jednocześnie jednak, z uwagi na niewielką liczebność i heterogeniczność populacji docelowej, jak również zindywidualizowane postępowanie, uzyskanie dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. z dużych prób klinicznych z randomizacją) jest mało prawdopodobne, w związku z czym ocena musi opierać się na dostępnych danych niższej jakości i opinii ekspertów klinicznych. Ze względu na brak badań porównawczych nie jest możliwe dokonanie w pełni wiarygodnej oceny ekonomicznej, jednak zaprzestanie finansowania bendamustyny może doprowadzić do wzrostu wydatków z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, ponieważ alternatywna chemioterapia niestandardowa stosowana w rozpatrywanym wskazaniu jest droższa od bendamustyny. Bendamustyna powinna być dostępną opcją leczniczą; zgodnie ze wskazaniami lek ten jest stosowany po wyczerpaniu innych możliwości terapeutycznych i dlatego bendamustyna powinna zostać umieszczona w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, przy użyciu produktu leczniczego Levact® (bendamustyna)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez umieszczenie bendamustyny w omawianym wskazaniu, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej uważa za zasadne umieszczenie w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii substancji czynnej bendamustyna (Levact), celem stosowania jej w leczeniu chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.</p> <p>Prezes Agencji przychylił się do argumentów zawartych w stanowisku Rady Konsultacyjnej, iż dowody naukowe w zakresie efektywności klinicznej bendamustyny u chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym w progresji po leczeniu rytuksymabem są słabej jakości. Jednocześnie jednak, z uwagi na niewielką liczebność i heterogeniczność populacji docelowej oraz zindywidualizowane postępowanie, uzyskanie dowodów wysokiej jakości jest mało prawdopodobne. Zgodnie ze wskazaniami, bendamustyna jest stosowana po wyczerpaniu innych możliwości terapeutycznych. Zaprzestanie finansowania bendamustyny może doprowadzić do wzrostu wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia, ponieważ alternatywna chemioterapia stosowana w omawianym wskazaniu jest droższa. (...).</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Levact (bendamustyna) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.</p>	<p><u>Stanowisko RK</u> nr 30/2011 z dnia 11.04.2011 r. <u>Rekomendacja Prezesa Agencji</u> nr 22/2011 z dnia 11.04.2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)”, poprzez umieszczenie go w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady Konsultacyjnej korzyść kliniczna ze stosowania bendamustyny w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową jest klinicznie istotna (w porównaniu z terapią chlorambucylem, stanowiącą standard u chorych, u których nie należy stosować fludarabiny) i została wiarygodnie udokumentowana, a stosunek efektów zdrowotnych do ryzyka – korzystny. Na podstawie dostępnych danych uznano, że finansowanie bendamustyny w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii jest opłacalne i lek ten powinien być finansowany ze środków publicznych pomimo konieczności poniesienia dodatkowych kosztów z budżetu płatnika publicznego.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez umieszczenie bendamustyny w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii w omawianym wskazaniu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej uważa za zasadne umieszczenie substancji czynnej bendamustyna (Levact), we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p> <p>Prezes Agencji przychylił się do argumentów zawartych w stanowisku Rady Konsultacyjnej, iż korzyść kliniczna ze stosowania bendamustyny w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową jest istotna (w porównaniu z terapią chlorambucylem, stanowiącą standard u chorych, u których nie należy stosować fludarabiny) i została wiarygodnie udokumentowana, a stosunek efektów zdrowotnych do ryzyka jest korzystny. Rekomendowana zmiana sposobu finansowania wymiennie ułatwi i przyspieszy dostęp pacjentów do niezbędnego leczenia.</p>

Aktualnie w AOTM trwa ocena produktu leczniczego **Levact (bendamustyna)** w związku z wnioskami:

- o objęcie refundacją, we wskazaniu: „przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) C91.1.”,
- o objęcie refundacją w ramach programu lekowego we wskazaniu: „leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika.”.

3. Opinie ekspertów

[REDAKTOWANE]

- **Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:**

Bendamustyna jest stosunkowo tanim lekiem o nowym mechanizmie działania łączącym środek alkilujący z antymetabolitem, który jest aktywny również u chorych na szpiczaka plazmocytozy (obecnie prawidłowa nazwa choroby) opornego. na kilka wcześniejszych linii leczenia. W chorobie przewlekłej jaką jest szpiczak oferuje chorym dodatkowe miesiące życia

- **Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:**

„Nie znam takich powodów”

- **Stanowisko własne:**

„Najlepiej aby lek został wpisany do katalogu chemioterapii, gdyż tworzenie odrębnego programu lekowego zajmie dużo czasu, a z kolei wykorzystanie programu chemioterapii niestandardowej, gdzie w najbliższym czasie może dojść do konieczności sporządzania tysięcy wniosków na podstawowe leki, będzie dodatkowym utrapieniem dla lekarzy, pacjentów i NFZ.”

[REDAKTOWANE]

- **Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:**

- 1) „U chorych nie kwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii i transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych u których istnieją przeciwwskazania do stosowania schematów z talidomidem lub bortezomibem (neuropatia, powikłania zakrzepowe)
- 2) U chorych z niewydolnością nerek.”

- **Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:**

[ekspert nie wskazał żadnych argumentów]

- **Stanowisko własne:**

„Uważam za zasadne objęcie refundacją zgodnie ze wskazaniami w „Charakterystyce Produktu Leczniczego” (ChPL).”

[REDAKTOWANE]

- **Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:**

[REDAKTOWANE]

- **Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:**

[ekspert nie wskazał żadnych argumentów]

- **Stanowisko własne:**

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

Tabela 10. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące stosowania bendamustyny w leczeniu szpiczaka mnogiego - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			POZ	POZ. Z OGR.	NEG	
Rekomendacje kliniczne	Polska	PGSz 2012				W monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem lub lenalidomidem w postaciach nawrotowych szpiczaka mnogiego
		FCLSz 2010				II linia leczenia u pacjentów niekwalifikujących się do HDT PBSCT i III linia u kwalifikujących się do HDT PBSCT
		PUO 2009				Bendamustyna nie jest wymieniana w zaleceniach
	Europa	ESMO 2010				Bendamustyna nie jest wymieniana w zaleceniach
	Świat	Cheson 2010				Rekomendacja skupia się na ustaleniu dawki i schematu stosowania leku
	Francja	Prescrire 2011				Dotyczy I linii leczenia
	USA	NCCN 2012				We wskazaniu szpiczak mnogi nawracający lub oporny po zastosowaniu HDT PBSCT
Wielka Brytania	UKMF/BCSH 2010, 2011				Bendamustyna wymieniana jako lek w fazie opracowania	
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS 2012				
	Wlk. Brytania	Szkocja	SMC2011			Podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie przedłożył dokumentów w celu oceny produktu
		Walia	AWMSG 2010			

HDT PBSCT - *high dose therapy peripheral blood stem cell transplantation*

4.1. Rekomendacje kliniczne

- **Polska**

Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej – PGSz 2012 (poniższe cytaty pochodzą APD podmiotu odpowiedzialnego)

„Zgodnie z Zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2012 r. 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) – **Tabela 11.**”

Tabela 11. Schemat MPT

Lek	Dawkowanie	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi
Melfalan	4 mg/m ²	p.o.	1-7.	cykle powtarzane są co 4 tygodnie (6-12 cykli)
Prednizon	40 mg/m ²	p.o.	1-7.	
Talidomid	100 mg	p.o.	<i>à la longue</i>	

p.o. – doustne podanie leku, i.v. – dożylnie podanie leku, *à la longue* – przez długi czas

U chorych można stosować również schematy zawierające skojarzenie cyklofosfamidu z nowymi lekami: talidomidem np. CTD (**Tabela 12**) czy bortezomibem np. VCD, a u chorych w wieku powyżej 75 roku życia schematy dwulekowe (

Tabela 13).

Tabela 12. Schemat CTD

Lek	Dawkowanie	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi
Cyklofosfamid	500 mg/m ² /d lub 625 mg/m ² /d	i.v.	1.	cykle powtarzane są co 3 tygodnie
		p.o.	1. lub podzielić 1.- 4.	
Talidomid*	100 mg/d	p.o.	<i>à la longue</i>	
Deksametazon	20 mg/d	p.o.	1. – 4., 9. – 12.	

* zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej: ASA w dawce 75-150 mg/d/p.o., lub drobnocząsteczkowej heparyny w dawce profilaktycznej s.c.

Tabela 13. Schematy złożone oparte na nowych lekach

	Dawkowanie	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi
Schemat TD				
Talidomid	50-100 mg/d	p.o.	<i>à la longue</i>	Cykle powtarzane co miesiąc
Deksametazon	40 mg/d	i.v.	1.-4.	
Schemat VD				
Bortezomib (V)	1,3 mg/m ² /d	i.v.	1., 8., 15. 22.	
Deksametazon	40 mg/d	p.o.	1., 8., 15. 22.	
Schemat RD*				
Lenalidomid (R)	25 mg/d	p.o.	1.-21.	Cykle 28 dniowe
Deksametazon	40 mg/d	p.o.	1.-4., 9.-12., 17.-20., lub 1., 8., 15., 22	W pierwszych 4 cyklach W pozostałych cyklach

* schemat stosowany w I linii leczenia w USA, a w Polsce w II linii.

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.

http://pthit.pl/Acta_Haematologica_Polonica.plazmocytowy_rozpoznanie_nowe_leki_rozwazaniabr_lecznic_ze.658.html

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.

http://szpiczak.org/lang/hematologia/ksiazki/pdf/szpiczak_mnogi_t1_new.pdf

Zalecenia Polskiej Unii Onkologii – PUO 2009 (poniższe cytaty pochodzą APD podmiotu odpowiedzialnego)

„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.”

www.onkologia.zalecenia.med.pl/darmowy_pdf.phtml?indeks=4&indeks_art=181

• **Europa**

European Society for Medical Oncology – ESMO 2010 (poniższe cytaty pochodzą APD podmiotu odpowiedzialnego)

„Dotychczas do oceny stopnia zaawansowania szpiczaka mnogiego powszechnie stosowana była klasyfikacja Durie-Salmona. Obecnie, zgodnie z wytycznymi ESMO, zaleca się również stosowanie klasyfikacji ISS (ang. International Staging System), która opiera się na ocenie poziomu β 2-mikroglobulin i albumin. Ważnym czynnikiem prognostycznym jest badanie cytogenetyczne wykonywane metodą tradycyjnego kariotypowania lub metodą FISH.

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).”

http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v155.full.pdf+html

- Świat

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/m² 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.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20223726>

- Wielka Brytania

UK Myeloma Forum (UKMF) i British Committee for Standards in Haematology (BCSH) – UKMF/BCSH 2011 (poniższe cytaty pochodzą APD podmiotu odpowiedzialnego)

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).”

http://www.bcsghguidelines.com/documents/MYELOMA_Mngmt_GUIDELINE_REVISION_Sept_2010.pdf

<http://www.ukmf.org.uk/documents/August-2011/MM-tx-guidelines-2011.pdf>

- USA

National Comprehensive Cancer Network NCCN 2012

NCCN **rekomenduje** stosowanie bendamustyny we wskazaniu: szpiczak mnogi nawracający lub oporny na leczenie u pacjentów, którzy doświadczyli nawrotu po wysokich dawkach chemioterapii i audiologicznej 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 (kategoria 2A***),
- lenalidomid /bendamustyna/deksametazon (kategoria 2A***),
- Bortezomid/Vorinostat (kategoria 2A***),

* kategoria 1 - istnieje jednolity konsensus NCCN oparty na wysokim poziomie dowodów świadczących o tym, że zalecenie jest właściwe

** kategoria 2B - brakuje jednolitego konsensusu NCCN (ale nie stanowi on niezgody większości) opartego na niższym poziomie dowodów świadczących o tym, że zalecenie jest właściwe

*** kategoria 2A - istnieje jednolity konsensus NCCN oparty na niższym poziomie dowodów świadczących o tym, że zalecenie jest właściwe”

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf

- **Francja**

Prescrire 2011 „Bendamustyna – nowy lek” Prescrire International March 2012, vol 21 no 125, translated from Rev Prescrire December 2011, 31 (338): 896

Prescrire 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.

<http://english.prescrire.org/en/2798B9FA43F0233EAD4DDD6E65EEFD5A/Download.aspx>

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Tabela 14. Rekomendacje refundacyjne

Kraj	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS) – 2012	Stosowanie preparatu Levact (bendamustine) we wskazaniach zarejestrowanych, w tym w szpiczaku mnogim	<p><u>Zalecenia:</u> 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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 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).</p> <p>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.</p> <p>http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/levact_-_ct-8297.pdf</p>

Kraj	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Wielka Brytania, Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC) – 2011	Stosowanie preparatu Levact (bendamustine) w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim	<p><u>Zalecenia:</u> SMC nie rekomenduje finansowania bendamustyny (Levact®) 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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 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.</p> <p>http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/bendamustine_Levact_MM_NON_SUBMISSION_FINAL_MARCH_2011_for_website.pdf</p> <p>http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Drug-Specific-Reviews/SMC-unable-to-recommend-bendamustine-Levact-for-front-line-treatment-of-multiple-myeloma-or-non-Hodgkins-lymphomas-due-to-non-submission/</p>
Wielka Brytania, Walia	The All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) - 2010	Stosowanie preparatu Levact (bendamustine) w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim	<p><u>Zalecenia:</u> AWMSG nie rekomenduje finansowania bendamustyny (Levact®) 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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 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.</p> <p>http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Statement%20of%20Advice%20(MM).pdf</p>

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 15. Liczba pacjentów oraz wartość wydanych zgód w chemioterapii niestandardowej dla rozpoznania C90 (szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych) w latach 2010-2011 - wg danych NFZ

Substancja czynna	Nazwa produktu handlowego	2010		2011	
		Liczba pacjentów	Wartość wydanych zgód [PLN]	Liczba pacjentów	Wartość wydanych zgód [PLN]
bendamustyna	Levact	-	-	2	48 098,4
	Ribomustin ^a	-	-	2	16 178,4
bortezomid	Velcade	1	33 384	-	-

^a Pod tą nazwą preparat Levact jest zarejestrowany w Danii, Finlandii, Włoszech i Wielkiej Brytanii
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Levact_29/WC500111589.pdf

Źródło: pismo znak NFZ/CF/DGL/2012/073/0296/W/18617 z dnia 30.07.2012 r.

Tabela 16. Liczba pacjentów oraz wartość wydanych zgód w chemioterapii niestandardowej w rozpoznaniu C90 (szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych) oraz C90.0 (szpiczak mnogi) dla substancji czynnej bendamustyna w III kwartale 2011 r. - wg danych NFZ

Substancja czynna	Nazwa produktu handlowego	III kwartał 2011 r.				
		Kod rozpoznania wg ICD-10	Charakter zgody	Kontynuacja terapii	Liczba pacjentów	Wartość wydanych zgód [PLN]
bendamustyna	Levact	C90	B	T	2	7 2147,6
		C90.0	B	N	8	538 893,72
				T	3	145 011,96

Źródło: pismo znak NFZ/CF/DGL/2012/073/0402/W/25496/TC z dnia 5.10.2012 r.

Tabela 17. Liczba pacjentów oraz wartość wykonanych świadczeń w programach terapeutycznych oraz w chemioterapii w rozpoznaniu C90 (szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych) dla substancji czynnych: melfalan, bortezomid, talidomid w latach 2010-2011 - wg danych NFZ

Substancja czynna	2010		2011	
	Liczba pacjentów	Wartość wykonanych świadczeń [PLN]	Liczba pacjentów	Wartość wykonanych świadczeń [PLN]
melfalan	15	248,82	19	216,58
bortezomid	18	123 208,40	21	157 792,50
talidomid	553	837 065,40	468	714 662,70

Źródło: pismo znak NFZ/CF/DGL/2012/073/0296/W/18617 z dnia 30.07.2012 r.

Tabela 18. Koszt preparatu Levact (bendamustyna) – wg danych podmiotu odpowiedzialnego

Wielkość opakowania	Minimalna cena zbytu producenta w 2011 i 2012 roku	Cena z VAT	Cena hurtowa przy 7% marży	Cena hurtowa za 1 mg
5 fiolek po 25 mg	██████████	██████████	██████████	██████████
5 fiolek po 100 mg	██████████	██████████	██████████	██████████

Źródło: Pismo przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego z dnia 27.07.2012 r.”

Tabela 19. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w leczeniu szpiczaka mnogiego [obwieszczenie MZ – 28.08.2012 r.].

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowa nia	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenie biorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.										
<i>Dexamethasonum</i>	Pabi-Dexamethason, tabl. , 0,5 mg	20 tabl.	5909990170418	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego	3,24 PLN	4,16 PLN	2,43 PLN	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.	ryczałt	4,16 PLN
	Pabi-Dexamethason, tabl. , 1 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990170517	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego	3,24 PLN	4,85 PLN	4,85 PLN	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.	ryczałt	3,2
<i>Prednisonum</i>	Encorton, tabl. , 1 mg	20 tabl.	5909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednison	3,24 PLN	3,68 PLN	0,71 PLN	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	2,97 PLN
	Encorton, tabl. , 5 mg	20 tabl.	5909990297016	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednison	4,15 PLN	5,49 PLN	3,54 PLN	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	1,95 PLN
	Encorton, tabl. , 5 mg	100 tabl.	5909990297023	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednison	13,5 PLN	18,59 PLN	17,71 PLN	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0,88 PLN
	Encorton, tabl. , 10 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990405329	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,33 PLN	9,93 PLN	7,09 PLN	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	2,84 PLN
	Encorton, tabl. , 20 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990405428	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,87 PLN	14,17 PLN	14,17 PLN	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0 PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowa nia	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenie biorcy
<i>Cyclophosphamidum</i>	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52 PLN	77,6 PLN	77,6 PLN	C90.0 Szpiczak mnogi	Bezpłatne	0 PLN
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58 PLN	15,6 PLN	15,6 PLN	C90.0 Szpiczak mnogi	Bezpłatne	0 PLN
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96 PLN	58,81 PLN	58,81 PLN	C90.0 Szpiczak mnogi	Bezpłatne	0 PLN

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93 PLN	11,7 PLN	9,25 PLN	C90.0 Szpiczak mnogi	Bezpłatne	0 PLN
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72 PLN	39,29 PLN	39,29 PLN	C90.0 Szpiczak mnogi	Bezpłatne	0 PLN
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)	5909990235612	1014.1, Doxorubicinum	10,93 PLN	11,7 PLN	9,25 PLN	C90.0 Szpiczak mnogi	bezpłatne	0 PLN
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711	1014.1, Doxorubicinum	36,72 PLN	39,29 PLN	39,29 PLN	C90.0 Szpiczak mnogi	Bezpłatne	0 PLN
	BIORUBINA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990129515	1014.1, Doxorubicinum	8,96 PLN	9,59 PLN	9,25 PLN	C90.0 Szpiczak mnogi	Bezpłatne	0 PLN
	BIORUBINA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 36 ml	5909990842216	1014.1, Doxorubicinum	37,8 PLN	40,45 PLN	40,45 PLN	C90.0 Szpiczak mnogi	Bezpłatne	0 PLN
	BIORUBINA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991128517	1014.1, Doxorubicinum	8,96 PLN	9,59 PLN	9,25 PLN	C90.0 Szpiczak mnogi	Bezpłatne	0 PLN
	BIORUBINA, roztwór do wstrzykiwań i	1 fiol. a 25 ml	5909991128524	1014.1, Doxorubicinum	34,56 PLN	36,98 PLN	36,98 PLN	C90.0 Szpiczak mnogi	Bezpłatne	0 PLN

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowa nia	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia biorcy
	infuzji, 50 mg									
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	9,01 PLN	9,64 PLN	9,25 PLN	C90.0 Szpiczak mnogi	Bezpłatne	0 PLN
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990429028	1014.1, Doxorubicinum	43,2 PLN	46,22 PLN	46,22 PLN	C90.0 Szpiczak mnogi	Bezpłatne	0 PLN
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990614837	1014.1, Doxorubicinum	86,4 PLN	92,45 PLN	92,45 PLN	C90.0 Szpiczak mnogi	Bezpłatne	0 PLN
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990614844	1014.1, Doxorubicinum	172,8 PLN	184,9 PLN	184,9 PLN	C90.0 Szpiczak mnogi	Bezpłatne	0 PLN
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990859405	1014.1, Doxorubicinum	16,09 PLN	17,22 PLN	9,25 PLN	C90.0 Szpiczak mnogi	Bezpłatne	0 PLN
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990859443	1014.1, Doxorubicinum	30,24 PLN	32,36 PLN	18,49 PLN	C90.0 Szpiczak mnogi	Bezpłatne	0 PLN
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990859474	1014.1, Doxorubicinum	38,88 PLN	41,6 PLN	41,6 PLN	C90.0 Szpiczak mnogi	Bezpłatne	0 PLN
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 75 ml	5909990859481	1014.1, Doxorubicinum	103,68 PLN	110,94 PLN	110,94 PLN	C90.0 Szpiczak mnogi	Bezpłatne	0 PLN
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990859535	1014.1, Doxorubicinum	138,24 PLN	147,92 PLN	147,92 PLN	C90.0 Szpiczak mnogi	Bezpłatne	0 PLN
	Xorucin, proszek do sporządzenia roztworu do	1 fiol.	5909990838103	1014.1, Doxorubicinum	24,06 PLN	25,74 PLN	9,25 PLN	C90.0 Szpiczak mnogi	Bezpłatne	0 PLN

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowa nia	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia biorcy
	wstrzykiwań, 10 mg									
	Xorucin, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.	5909990838134	1014.1, Doxorubicinum	95,25 PLN	101,92 PLN	46,23 PLN	C90.0 Szpiczak mnogi	Bezpłatne	0 PLN
	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836 PLN	1964,52 PLN	1964,52 PLN	C90.0 Szpiczak mnogi	Bezpłatne	0 PLN
Melphalanum	Alkeran, tabl.powl., 2 mg	25 tabl.	5909990283514	1098.0, Melphalanum	311,04 PLN	332,81 PLN	332,81 PLN	C90.0 Szpiczak mnogi	Bezpłatne	0 PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki dostępne w ramach programu lekowego										
Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowa nia	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia biorcy
Bortezomibum	Velcade, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5909990000890	1054.0, Bortezomib	4298,4 PLN	4599,29 PLN	4599,29 PLN	Leczenie szpiczaka plazmatycznokomórkowego (plazmocytoowego) (ICD-10 C90)	Bezpłatne	0 PLN
Bortezomibum	Velcade, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	5909990646968	1054.0, Bortezomib	1228,1 PLN	1314,07 PLN	1314,07 PLN	Leczenie szpiczaka plazmatycznokomórkowego (plazmocytoowego) (ICD-10 C90)	Bezpłatne	0 PLN

Źródło: obwieszczenie MZ z dnia 28 sierpnia 2012 roku. (<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=30664>)

Tabela 20. Finansowanie talidomidu w leczeniu szpiczaka mnogiego [Zarządzenie nr 61/2012/DGL Prezesa NFZ].

Substancja czynna	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Wartość świadczenia	Wartość za 1 mg
Talidomid	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Thalidomidum) - 100 mg	0,1552	52 PLN	8,07 PLN	0,08 PLN

Źródło: Zarządzenie Nr 61/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 12 października 2012 roku. (<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5124>)

Tabela 21. Porównanie miesięcznego kosztu stosowania bendamustyny w skojarzeniu z prednizonem z kosztami wybranych schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego (oszacowanie własne).

Lek	Dawkowanie	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi	Źródło	Średni koszt miesięcznej terapii*
Schemat CTD						
Cyklofosfamid	500 mg/m ² p.c./d lub 625 mg/m ² p.c./d	i.v. p.o.	1 1, lub podzielić 1-4	cykle powtarzane są co 3 tygodnie	Rek_klin_PGSz_ 2012, wg Polskiej Grupy Szpiczakowej	Cyklofosfamid 500 mg/m² p.c.: 383,20 PLN
Talidomid	100 mg/d	p.o.	<i>à la longue</i>			Cyklofosfamid 625 mg/m² p.c.: 400,18 PLN
Deksametazon	20 mg/d	p.o.	1-4, 9-12			
Cyklofosfamid	500 mg	p.o.	1, 8, 15	1 raz w tygodniu	Rek_klin_PGSz_ 2012, wg Garetha Morgana	510,41 PLN
Talidomid	100 mg	p.o.	<i>codziennie</i>	Po 3 tyg. Można zwiększyć dawkę do 200mg		
Deksametazon	40 mg	p.o.	1-4,12-15	Rano, w czasie śniadania		
Schemat MPT						
Melfalan	4 mg/m ² p.c.	p.o.	1-7	cykle powtarzane są co 4 tygodnie (6-12 cykli)	Rek_klin_PGSz_ 2012,	616,30 PLN
Prednizon	40 mg/m ² pc.	p.o.	1-7			
Talidomid	100 mg	p.o.	<i>à la longue</i>			
Schemat VMP**						
Melfalan	9 mg/m ² p.c.	p.o.	1-4	cykle co 6 tyg. (dla cykli 1-4)	ChPL Velcade	16 906,93 PLN
Prednizon	60 mg/m ² p.c.	p.o.	1-4			
Bortezomib	1,3 mg/m ² p.c.	i.v.	1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32			
Schemat MP						
Melfalan	9 mg/m ² p.c.	p.o.	1-4	Cykl trwa 6 tygodni	AWA AOTM- OT-4351-8/2012 (s.25)	312,02 PLN
Prednizon	60 mg/m ² p.c.	p.o.	1-4			
Melfalan	0,15 mg/kg/d	p.o.	1-7	cykle co 4-6 tyg.	APD wnioskodawcy (s. 57)	449,68 PLN
Prednizon	1 mg/kg/d	p.o.	1-7			
Melfalan	0,2 mg/kg/d	p.o.	1-4	cykle co 4-6 tyg.		354,17 PLN
Prednizon	2 mg/kg/d	p.o.	1-4			
Schemat BP						
Bendamustyna	120-150 mg/m ² p.c.	i.v. lub p.o.	1 i 2	Cykle co 4 tygodnie	ChPL Levact	Bendamustyna 120 mg/m² p.c.: ██████████
Prednizon	60 mg/m ² p.c.	i.v. lub p.o.	1-4			Bendamustyna 150 mg/m² p.c.: ██████████

p.o. – doustne podanie leku, i.v. – dożylnie podanie leku, *à la longue* – przez długi czas

* - przy obliczaniu średnich miesięcznych cen poszczególnych terapii założono, że średni powięrzchnia ciała pacjenta wynosi **1,7m²**, a średnia waga pacjenta **70 kg** (AOTM-OT-4351-8/2012 – Velcade). Do obliczeń wykorzystano średnią arytmetyczną cen (cena detaliczna/cena hurtowa brutto) produktów leczniczych zawierających poszczególne substancje czynne. Ceny poszczególnych produktów leczniczych zgodne są z cenami z tabel powyżej

** - uwzględniono schemat dawkowania dla pierwszych 4 cykli (cała terapia składa się z 9 cykli, w cyklach 5-9 bortezomib podawany jest raz w tygodniu).

MP Zgodnie z ChPL Melfalanu: Melfalan - 0,15 mg/kg/d w dniach 1-4, 6-cio tygodniowego cyklu. Brak informacji na temat prednizonu w kojarzeniu z M.

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

Według pisma podmiotu odpowiedzialnego z dnia 24.07.2012 r.:

"Wskazanie rejestracyjne jest zharmonizowane w Unii Europejskiej. Status refundacji odpowiada polskiej refundacji z budżetu centralnego na podstawie wykazów (lub odpowiadający refundacji z budżetu centralnego) a także refundacji ze środków szpitalnych na podstawie kontraktów (lub odpowiadający refundacji ze środków szpitalnych, np. w ramach jednorodnych grup pacjentów). Dodatkowo, niektórych krajach lek refundowany jest również poza wskazaniami w trybie odpowiadającym polskiej chemioterapii niestandardowej."

Tabela 22. Status refundacyjne produktu leczniczego Levac (bendamustyna) w poszczególnych krajach

Kraj	Status refundacyjny
[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]

Podkreślono państwa o zbliżonym do Polski PKB per capita.

[redacted]

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Odnaleziono jedno badanie RCT dotyczące stosowania bendamustyny w skojarzeniu z prednizomen w leczenie pierwszego rzutu pacjentów ze szpiczakiem mnogim – Poenisch 2006. Wyniki badania przytoczono za raportem Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBI-HTA 2010) oraz brytyjską charakterystyką produktu Levact (Levact SmPC 2011), gdzie dodatkowo przedstawiono wyniki subanalizy post-hoc dla pacjentów powyżej 65 r.ż.

6.1.2. Skrócona analiza kliniczna, na podstawie dowodów wtórnych

Tabela 23. Charakterystyka odnalezionych badań

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Poenisch 2006 <u>Źródło finansowania:</u> East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO) – sponsorowany przez Mundipharma (Ribosepharma GmbH Germany)	Badanie randomizowane III fazy, prospektywne, otwarte, wieloośrodkowe Brak analizy ITT (analizowano wyniki dla 131 pacjentów ze 136 włączonych do badania)	BP vs MP: prednizon w dniach 1-4 (60mg/m ² i.v. lub p.o.) + bendamustyna w dniu 1. i 2. (150mg/m ² i.v. wlew przez 30 min) vs prednizon w dniach 1-4 (60mg/m ² i.v. lub p.o.) + melfalan w dniu 1. (15mg/m ² i.v. wlew przez 30 min)	<u>Kryteria włączenia:</u> Stadium II z progresją lub stadium III, ilościowe oznaczenie markerów białkowych MM, liczba leukocytów ≥ 2000/μl, liczba płytek ≥ 50000/μl, skala sprawności Karnofsky'ego ≥ 60%, przewidywany czas życia ≥ 3 m-ce, brak wcześniejszej chemioterapii lub radioterapii <u>Kryteria wykluczenia:</u> Szpiczak niewydzielniczy i szpiczak umiejscowiony, wynik dodatni HIV lub Hbs-Ag lub aktywne zapalenie wątroby, wtórne nowotwory, ciężkie choroby współistniejące <u>Liczebność grup:</u> BP: 68, MP: 63	<u>Pierwszorzędowy:</u> czas do niepowodzenia leczenia (TTF) * <u>Drugorzędowe:</u> przeżycie, odsetek remisji, jakość życia <u>Bezpieczeństwo:</u> toksyczność

* czas do niepowodzenia leczenia definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby w pierwszym cyklu lub później, zmiany terapii, przerwania terapii lub śmierci

Źródło: LBI-HTA 2010

http://eprints.hta.lbg.ac.at/884/1/DSD_HSO_Nr.10.pdf

6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.3.1.1. Informacje ze skróconej analizy klinicznej

Tabela 24. Wyniki badania III fazy Poenisch 2006 dla populacji całkowitej (od 38 do 80 r.ż.)

Punkt końcowy	BP (N=68)	MP (N=63)	p
Czas do niepowodzenia leczenia (TTF)	14 m-cy	10 m-cy	<0,02
Całkowite przeżycie (OS) - mediana	32 m-ce	33 m-ce	ns
Przeżycie 5-letnie	29%	19%	bd
Całkowity odsetek remisji ORR (CR+PR)	75%	70%	ns
Całkowita odpowiedź (CR)	32%	13%	0,007
Częściowa odpowiedź (PR)	43%	57%	ns
Stabilizacja choroby (SD)	23%	27%	ns
Progresja choroby (PD)	2%	3%	ns
Jakość życia (QL)	przewaga BP w globalnej ocenie zdrowia i stanu emocjonalnego w 4. i 6. m-cu		<0,05

Źródło: LBI-HTA 2010, Levact SmPC March 2011

http://eprints.hta.lbg.ac.at/884/1/DSD_HSO_Nr.10.pdf

<http://www.napponcology.co.uk/pdfs/Levact%20product%20monograph%20March%202011.pdf>

W badaniu III fazy Poenisch 2006 obejmującym pacjentów ze szpiczakiem mnogim od 38 r.ż. do 80 r.ż. u pacjentów przyjmujący 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) oraz wyższy odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią (CR).

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w całkowitym przeżyciu pacjentów (OS). Brak informacji, czy różnica zaobserwowana na korzyść schematu BP w przeżyciu 5-letnim 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. m-cu.

Tabela 25. Wyniki subanalizy post-hoc wyników badania III fazy Poenisch 2006 dla pacjentów > 65 r.ż.

Punkt końcowy	BP (N=29)	MP (N=25)	p
Czas do niepowodzenia leczenia (TTF)	13 m-cy	9 m-cy	0,011
Przeżycie wolne od progresji (PFS) - mediana	18 m-cy	11 m-cy	0,017

Źródło: Levact SmPC March 2011

<http://www.napponcology.co.uk/pdfs/Levact%20product%20monograph%20March%202011.pdf>

Wyniki subanalizy post-hoc wyników badania III fazy Poenisch 2006 dla pacjentów > 65 r.ż. wykazały u pacjentów przyjmujący 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) oraz czas przeżycia wolnego od progresji (PFS).

6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje

EMA - WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO WYDANIA POZYTYWNEJ OPINII

„Skuteczność bendamustyny w szpiczaku mnogim (MM)

Wnioskodawca przedstawił wyniki wielośrodkowego, prospektywnego badania głównego z randomizacją i grupą kontrolną, w którym porównano skuteczność chemioterapii bendamustyną i prednizonem (BP) stosowanych jako leki pierwszego rzutu oraz leczenia melfalanem i prednizonem (MP) u pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim. Pierwszoplanowym punktem końcowym był czas do stwierdzenia niepowodzenia leczenia (ang. time to treatment failure, TTF), a drugoplanowymi punktami końcowymi były: czas przeżycia, odsetek przeżycia po 2 latach, częstość i czas trwania remisji, toksyczność, jakość życia i oporność krzyżowa. U pacjentów z grupy BP stwierdzono dłuższy TTF (14 miesięcy w porównaniu z 9 miesiącami) i wyższy odsetek całkowitej remisji (32% w porównaniu z 11%). Według wytycznych CHMP dotyczących leczenia przeciwnowotworowego (CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr) TTF jako pierwszoplanowy punkt końcowy nie umożliwia oceny skuteczności. Dlatego też wnioskodawca przedstawił retrospektywne obliczenia czasu przeżycia bez progresji choroby (ang. progression free survival, PFS), który okazał się dłuższy w grupie BP (15 miesięcy w porównaniu z 12 miesiącami), ale na granicy istotności statystycznej. Tylko ogólny odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) i odsetki całkowitej remisji były lepsze w grupie BP. Chociaż czas trwania remisji był dłuższy w grupie BP (18 miesięcy w porównaniu z 12 miesiącami), całkowity czas przeżycia był podobny (35 miesięcy w porównaniu z 33 miesiącami). W prospektywnie zaplanowanej analizie podgrup u pacjentów w wieku powyżej 60 lat uzyskano lepsze wyniki w grupie BP niż w grupie MP w odniesieniu do TTF (14 miesięcy w porównaniu z 9 miesiącami) oraz w odniesieniu do PFS (18 miesięcy w porównaniu z 11 miesiącami). Wnioskodawca przedstawił spójne, podobne wyniki dla pacjentów w wieku powyżej 65 lat i przedłożył także opisy przypadków intensywnie wcześniej leczonych i tym samym opornych na leczenie pacjentów ze szpiczakiem mnogim, dla których ratunkiem mogłoby być leczenie skojarzone z bendamustyną. Ponadto wnioskodawca zwrócił uwagę na charakterystyczne profile neurotoksyczności leków niedawno dopuszczonych do obrotu i podkreślił niepokrywający się i dobrze poznany profil toksyczności bendamustyny (brak neurotoksyczności) dla pacjentów niekwalifikujących się do leczenia talidomidem lub bortezomibem.

CHMP zwrócił uwagę na metodologiczne i proceduralne uchybienia przedstawionych badań i stwierdził, że pierwszoplanowy punkt końcowy i retrospektywne obliczenie PFS są słusznie krytykowane, ale nie uznał, by grupa kontrolna była niedostatecznie leczona. CHMP przyznał, że wykazano skuteczność schematu BP w szpiczaku mnogim na podstawie dłuższej mediany PFS i TTF w porównaniu z grupą leczenia MP. Wyniki w podgrupach pacjentów w wieku powyżej 60 lub 65 lat są spójne, a w praktyce klinicznej bendamustyna w skojarzeniu z prednizonem jest obecnie zalecana przez Niemieckie Towarzystwo Onkologiczne u pacjentów w wieku powyżej 80 lat. Potwierdza to, że skuteczność bendamustyny nie jest kwestionowana w oparciu o względy bezpieczeństwa w grupie osób słabszych. O skuteczności bendamustyny może świadczyć także wysoki odsetek całkowitej remisji, który jest coraz ważniejszym punktem końcowym w szpiczaku mnogim. Zdaniem CHMP w proponowanym ograniczonym wskazaniu wyraźnie określono dość małą populację pacjentów, którzy nie mogą odnieść korzyści ze skuteczniejszych, wprowadzonych niedawno schematów MPT (melfalan, prednizon, talidomid) lub MTV (melfalan, topotekan i fosforan VP-16) zawierających talidomid lub bortezomid. Zmniejszy to ryzyko niedostatecznego leczenia pacjentów, którzy mogliby odnieść korzyści z takich schematów leczenia lub z bardzo intensywnego leczenia. CHMP zgodził się, że ostatnie dziesięciolecia klinicznego stosowania świadczą o bardzo niskiej neurotoksyczności bendamustyny. (...)

Wnioski

CHMP 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 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, aczkolwiek przy różnym stopniu pewności. W przypadku szpiczaka mnogiego długotrwałe stosowanie bendamustyny przeważa nad brakiem wyraźnych danych na poparcie skuteczności w tej szczególnej podgrupie populacji pacjentów.”

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Levact_29/WC500111589.pdf

6.1.3.2. Bezpieczeństwo

6.1.3.2.1. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej

Tabela 26. Działania niepożądane w badaniu III fazy Poenisch 2006 dla populacji całkowitej (od 38 do 80 r.ż.)

Działanie niepożądane	Stopień wg WHO	Odsetek pacjentów [%]		p	
		BP	MP		
Nudności i wymioty	I	19	18	0,0009	
	II	21	10		
	III	12	0		
	IV	0	0		
Anemia	I	25	19	0,1878	
	II	16	35		
	III	21	21		
	IV	3	3		
Leukocytopenia	I	10	14	0,2808	
	II	25	27		
	III	28	25		
	IV	12	6		
Trombocytopenia	I	10	11	0,3392	
	II	4	18		
	III	6	10		
	IV	4	5		
Gorączka	I	12	10	0,4267	
	II	27	18		
	III	2	0		
	IV	0	0		
Infekcje	I	18	18	0,8270	
	II	15	5		
	III	10	10		
	IV	2	2		
Zapalenie błon śluzowych	I	13	3	0,0009	
	II	0	0		
	III	4	2		
	IV	0	0		
Zakończenie cyklu leczenia bez konieczności zmniejszenia dawki		nd	80	92	bd
Konieczność zmniejszenia dawki z powodu	leukocytopenii	nd	8,6	4,1	bd
	trombocytopenii	nd	1,8	0,9	bd

Źródło: Levact SmPC March 2011

<http://www.napponcology.co.uk/pdfs/Levact%20product%20monograph%20March%202011.pdf>

W badaniu III fazy Poenisch 2006 obejmującym pacjentów ze szpiczakiem mnogim od 38 r.ż. do 80 r.ż. u pacjentów przyjmujący 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.

6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje

ChPL Levact (bendamustinum hydrochloridum):

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).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wg ChPL Levact:

Mielosupresja – u pacjentów leczonych chlorowodorkiem bendamustyny może dojść do zahamowania czynności szpiku. W przypadku wystąpienia mielosupresji wywołanej leczeniem należy przynajmniej raz w tygodniu kontrolować liczbę leukocytów, neutrofilii, płytek krwi i stężenie hemoglobiny. Zalecana liczba leukocytów i płytek krwi przed rozpoczęciem kolejnego cyklu terapii to odpowiednio $<4000/\mu\text{l}$ i $<100\ 000/\mu\text{l}$

Zakażenia – odnotowano występowanie zakażeń, w tym zapalenia płuc i posocznicy. W rzadkich przypadkach zakażenie wynikało z hospitalizacji, prowadziło do wstrząsu septycznego i śmierci. Pacjenci z neutropenią i(lub) limfopenią leczeni chlorowodorkiem bendamustyny są bardziej podatni na zakażenia. Pacjenci z mielosupresją wywołaną leczeniem bendamustyną powinni zostać uprzedzeni o konieczności skontaktowania się z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, włączając gorączkę lub objawy ze strony układu oddechowego.

Odczyny skórne – odnotowano wystąpienie odczynów skórnych, takich jak: wysypka, toksyczne reakcje skórne oraz wykwity pęcherzowe. Niektóre z tych reakcji wystąpiły u chorych, u których chlorowodorek bendamustyny podawany był w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, stąd dokładny związek nie został określony. Jeśli odczyny skórne wystąpią mogą nasilić się w trakcie leczenia. Jeśli odczyny skórne będą się nasilać należy przerwać lub odroczyć leczenie. W przypadku wystąpienia ciężkich odczynów skórnych o prawdopodobnym związku z chlorowodorkiem bendamustyny należy leczenie przerwać.

Pacjenci z zaburzeniami pracy serca – w trakcie leczenia chlorowodorkiem bendamustyny należy dokładnie monitorować stężenie potasu we krwi oraz stosować suplementację potasu, gdy stężenie obniży się $<3,5\ \text{mEq/l}$. należy wykonać kontrolne badanie EKG.

Nudności, wymioty – można stosować środki przeciwwymiotne do objawowego leczenia nudności i wymiotów.

Zespół rozpadu guza – w badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Levact obserwowano przypadki zespołu rozpadu guza. Objawy rozwijały się zwykle w ciągu 48 godzin od podania pierwszej dawki produktu Levact, i bez odpowiedniego postępowania terapeutycznego ich następstwem może być ostra niewydolność nerek i śmierć pacjenta. Środki zapobiegawcze obejmują odpowiednie nawodnienie, wnikliwe monitorowanie parametrów biochemicznych krwi, szczególnie stężenia potasu oraz kwasu moczowego. Można rozważyć zastosowanie allopurynolu w ciągu pierwszych 1-2 tygodni leczenia produktem Levact, nie jest to jednak standard postępowania. Odnotowano kilka przypadków zespołu Stevens-Johnsona oraz martwicy rozplywowej naskórki podczas jednoczesnego stosowania bendamustyny i allopurynolu.

Odczyny anafilaktyczne – w trakcie wlewu chlorowodoru bendamustyny obserwowane były często w badaniach klinicznych. Objawy są zwykle łagodne i obejmują gorączkę, dreszcze, świąd i wysypkę. W rzadkich przypadkach wystąpiły ciężkie reakcje anafilaktyczne i rzekomo anafilaktyczne. Po pierwszym cyklu leczenia należy zapytać pacjenta o objawy sugerujące wystąpienie odczynów związanych z podaniem leku. U chorych, u których obserwowano odczyny związane z wlewem w trakcie poprzednich cykli, należy rozważyć zastosowanie leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych, kortykosteroidów w celu zapobieżenia ciężkich odczynów anafilaktycznych w kolejnych cyklach leczenia.

Antykoncepcja – chlorowodorek bendamustyny jest lekiem o działaniu teratogennym i mutagennym. Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie leczenia. Mężczyźni nie powinni podejmować aktywności rozrodczej w trakcie leczenia i w ciągu 6 miesięcy po jego zakończeniu. Przed rozpoczęciem leczenia

chlorowodorkiem bendamustyny powinni też zasięgnąć porady na temat możliwości przechowywania nasienia ze względu na ryzyko wywołania przez lek nieodwracalnej bezpłodności.

Wynacznienie – jeśli dojdzie do pozanaczyniowego podania produktu, należy natychmiast przerwać wlew i po krótkiej aspiracji wycofać igłę. Następnie schłodzić okolicę, w której doszło do wynacznienia leku. Zalecane jest także uniesienie kończyny górnej. Dodatkowe zabiegi lecznicze, np. podanie kortykosteroidów nie przynoszą jednoznacznych korzyści.

Źródło: ChPL Levact

Tapan 2011

Publikacja dokumentuje reaktywację HBV prowadzącą do niewydolności wątroby u 64-letniego pacjenta ze szpiczakiem mnogim leczonym bendamustyną. Pacjent otrzymał rozległe cytotoksyczne i immunosupresyjne leczenie (m. in. napromieniowanie+deksametazon, talidomid+deksametazon, bortezomib+tanespimycin, lenalidomid+deksametazon, cyklofosfamid+deksametazon,) zanim rozpoczęto podawanie bendamustyny (bendamustyna 70 mg/m², 1 i 2 dzień 28-dniowego cyklu; deksametazon 20mg/d przez 2 dni pierwszego cyklu i 10 mg/d przez 2 dni drugiego cyklu), jednak nie wykazywał zaburzeń czynności wątroby aż do drugiego cyklu bendamustyny. Reaktywacja HBV u pacjentów otrzymujących bendamustynę nie była wcześniej zgłaszana, a może stanowić dodatkowe zagrożenie dla pacjentów leczonych tym lekiem. Lekarze powinni pamiętać o możliwości reaktywacji HBV po leczeniu bendamustyną a stałe monitorowanie leku po dpuszczeniu do obrotu jest konieczne w celu wyjaśnienia związku między terapią bendamustyną a reaktywacją HBV.

Cheson 2009

Do czasu ukazania się publikacji zgłaszane działania niepożądane związane ze stosowaniem bendamustyny były ograniczone głównie do powikłań hematologicznych i żołądkowo-jelitowych w 3 i 4 stopniu, jednakże analogi puryn są przyczyną neurotoksyczności, które mogą ujawniać się z opóźnieniem. Nie znane były żadne sprawozdania neurologicznych skutków ubocznych stosowania bendamustyny w istniejącej literaturze. Publikacja opisuje przypadek 63-letniego pacjenta ze zdiagnozowanym chłoniakiem nieziarnicznym w IV stadium choroby. Pacjent nie cierpiał na inne choroby poza zespołem jelita wrażliwego i zespołem Gilberta. Poddany był 6-ciu cyklom terapii R-CHOP, które były dobrze tolerowane i pacjent uzyskał częściową odpowiedź na leczenie. Następnie stwierdzono progresję choroby i pacjent otrzymał 7 cykli bendamustyny (cykle 1-5 120 mg/m², w 1 i 2 dniu 21-dniowego cyklu; dawka w cyklu 6 i 7 została zmniejszona do 90 mg/m² ze względu na zdiagnozowaną anemię). W 2 miesiące po ostatnim cyklu bendamustyny u pacjenta pojawiło się drętwienie kończyny dolnej, które szybko postępowało na całe nogi, pośladki, krocze, związane inkontynencją jelit i pęcherza moczowego, rozwinęła się paraplegia i pacjent nie był w stanie samodzielnie funkcjonować. W świetle wyników laboratoryjnych symptomy te uznano jako działania niepożądane terapii bendamustyną. Stan pacjenta ulegał powolnej poprawie i po około 2 latach odzyskał wagę początkową, zmniejszyło się nasilenie neuropatii, odzyskał kontrole nad jelitem i pęcherzem moczowym, siedł bez pomocy, uzyskał wynik 1 w skali ECOG. Warto zauważyć, że wykonywane potem tomografia komputerowa i cytometria przepływowa krwi obwodowej nie wykazały oznak chłoniaka.

Kalaycio 2009

Na podstawie 3 badań klinicznych odnośnie stosowania bendamustyny w nHL określono toksyczność bendamustyny na niskim poziomie. Raportowano głównie toksyczność hematologiczną: leukopenia w 3 i 4 stopniu wystąpiła u 16-30% pacjentów w zależności sposobu jej oceny. Zdarzenia niehematologiczne były powszechne jednak na ogół łagodne: nudności w 1 i 2 stopniu u 68% pacjentów, zmęczenie w 1 i 2 stopniu u 42% pacjentów. Łysienie i zapalenie błon śluzowych nie występowały często. Do czasu publikacji pracy jedynie łagodne nerotoksyczności zostały opisane w literaturze. W badaniu II fazy bendamustyny w leczeniu pacjentów z nawrotem mięsaka tkanek miękkich, u 11% pacjentów wystąpiła neutropenia obwodowa klasy 1 i 2. W badaniach I/II fazy monoterapii bendamustyną w nawrotowym CLL zaraportowano przypadek łagodnego niedosłuchu oraz parestezji, lecz dolegliwości te mogły mieć związek z chorobami współistniejącymi. Doktorzy Cheson i Kroll zgłosili poważne zaburzenia neurologiczne, które rozwinęły się 2 miesiące po zakończeniu terapii nHL bendamustyną (patrz wyżej).

Według autorów publikacji opis pojedynczego przypadku nie jest jednoznaczny z tym, że bendamustyna bezpośrednio odpowiedzialna jest za paraliż pacjenta, jednak świadczy o czujności wymaganej podczas badania nowych leków i ostrzeżenia przed używaniem nowych leków poza kontekstem badań klinicznych, w sytuacjach gdzie nie były one wcześniej zbadane.

6.2. Analiza ekonomiczna

6.2.1. Skrócona analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów wtórnych)

6.2.1.1. Inne odnalezione informacje

Tabela 27. Wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych

Publikacja	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki	Uwagi
CAMHDA 2011	Hiszpania	Bendamustyna -Prednizon vs. Melfalan- Prednizon	Analiza kosztów efektywności. Miara efektu: TTF – Czas do niepowodzenia leczenia Ocenianą populacją byli pacjenci > 65 r. ż., nie kwalifikujący się do autotransplantacji, u których stwierdzono neuropatię. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego	ICER: 191 282,58 - 207 088,68 €	W obliczeniach uwzględniono jedynie koszty poszczególnych leków, użyto kosztu harpii MP na poziomie 4 Euro (około 16 PLN) za cykl (z obliczeń analityków AOTM wynika, że w Polskich warunkach koszt jednego cyklu terapii MP wynosi od około 310 do 450 PLN). Koszt jednego cyklu BP przyjęto na poziomie około 1 120 – 1 380 Euro (4 700 – 5 700 PLN), wg analityków w warunkach polskich koszt cyklu BP wynosi od około [REDACTED]. O ile koszt terapii BP jest na zbliżonym poziomie, to przyjęty koszt terapii MP jest ponad 20 razy mniejszy, co może wpłynąć na wyniki końcowe. Różnice wynikają z przyjęcia odmiennych od Polskich cen poszczególnych substancji: średnia cena 1 mg bendamustyny przyjęta w obliczeniach – 2,8 Euro (ok. 11,5 PLN), natomiast średnia cena za 1 mg wg danych podmiotu odpowiedzialnego w warunkach polskich wynosi [REDACTED]. Średnia cena Melfalanu przyjęta w obliczeniach – 0,036 Euro (ok. 0,15 PLN), natomiast cena za 1 mg Melfalanu w Polsce wynosi (zgodnie z obwieszczeniem MZ z 28 sierpnia 2012r.) 6,66 PLN. W przeliczeniach cen na PLN uwzględniono kurs Euro na poziomie 4,1 PLN / 1 Euro.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego

Poniższe cytaty pochodzą z analizy problemu decyzyjnego podmiotu odpowiedzialnego:

„W swoim stanowisku z dn. 28 września 2011 r. Polska Grupa Szpiczakowa zwraca uwagę na problemy z dostępnością do terapii, na jakie napotykać chorzy na szpiczaka mnogiego. [] Zgodnie z informacjami w nim zawartymi, wielokrotne aplikacje ośrodków, w których leczeni są chorzy na szpiczaka, o zwiększenie budżetów na leczenie w ramach chemioterapii niestandardowej pozostają bez odpowiedzi.

Problemy z realizacją chemioterapii niestandardowej (ChNS) polegają m.in. na tym, że fundusze na leki stosowane w ramach terapii niestandardowych są rozliczane w ramach kontraktów szpitali z NFZ. Ponieważ często ceny stosowanych w ramach tych terapii leków.

są wysokie, a środki finansowe pozostające w dyspozycji szpitali są ograniczone w stosunku do zawartego kontraktu z NFZ, szpitale zadłużają się, aby móc realizować świadczenia z zakresu ChNS lub niejednokrotnie dyrektorzy szpitali podejmują decyzje o nie finansowaniu procedur ChNS.

Co istotne z punktu widzenia pacjenta, dostęp do chemioterapii niestandardowej często bywa utrudniony, gdyż ograniczany jest procedurami biurokratycznymi – każdy wniosek wymaga przygotowania pełnej dokumentacji (elektronicznej i drukowanej), a uchybienie formalne zwykle jest powodem opóźnień w rozpatrzeniu wniosku. Istotą problemu z dostępem do terapii realizowanej w ramach chemioterapii niestandardowej stanowi także fakt, iż znaczna ilość wniosków zostaje odrzucona. Poważny problem stanowią również rozbieżności występujące pomiędzy regionalnymi oddziałami NFZ przy podejmowaniu decyzji o finansowaniu w ramach chemioterapii niestandardowej terapii przy zastosowaniu tego samego leku w analogicznych sytuacjach klinicznych. Jednocześnie, jak wynika z zapisów ustawy refundacyjnej, świadczenia chemioterapii niestandardowej mogą być realizowane jedynie do 31 grudnia 2013 r.

Podsumowując, należy stwierdzić, że w Polsce, pomimo istniejących możliwości terapeutycznych w leczeniu chorób hematologicznych zgodnie z najnowszymi światowymi standardami, najnowsze (i często najbardziej skuteczne) schematy terapeutyczne są wciąż niedostępne.”

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Według ekspertów wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych ze względu na jej aktywność terapeutyczną u chorych na szpiczaka mnogiego oraz nowy mechanizm działania. [REDAKTOR] „Najlepiej aby lek został wpisany do katalogu chemioterapii, gdyż tworzenie odrębnego programu lekowego zajmie dużo czasu, a z kolei wykorzystanie programu chemioterapii niestandardowej, gdzie w najbliższym czasie może dojść do konieczności sporządzania tysięcy wniosków na podstawowe leki, będzie dodatkowym utrapieniem dla lekarzy, pacjentów i NFZ.”

7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot wniosku

W dniu 06.12.2011 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 05.12.2011 r., pismo znak MZ-PLA-460-12509-64/GB/11, z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 31e ust. 2 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), w związku z wnioskiem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, „w przedmiocie 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**”.

W dniu 16.07.2012 r. (AOTM-OT-431-18(28)/AKP/2011) wystąpiono do Ministerstwa Zdrowia z **prośbą o zgodę na ograniczenie zakresu analiz** do: analizy efektywności klinicznej i bezpieczeństwa, przeprowadzonej w oparciu o wyniki odnalezionych opracowań wtórnych, rekomendacje kliniczne i finansowe, stanowiska eksperckie oraz dane NFZ, dotyczące wielkości populacji i finansowania przedmiotowej technologii medycznej w latach 2009-2011 (o ile zostaną przekazane przez Fundusz).

W piśmie z dnia 27.07.2012 znak MZ-PLA-460-15386-10/JS/12 Ministerstwo Zdrowia **zaakceptowało zaproponowany przez Agencję sposób realizacji zlecenia**.

Pismem znak MZ-PLA-460-13943-12/MM/12 z dnia 10.09.2012 Ministerstwo Zdrowia przesunęło termin realizacji zlecenia na **31 października 2012 r.**

Produkt Levact (bendamustyna) został zarejestrowany w procedurze niecentralnej w dniu 03.09.2010 w trzech wskazaniach. **Wskazanie odpowiadające wskazaniu wnioskowanemu:**

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:

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 zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.

W dniu 07.07.2010 r. Europejska Agencja Leków zakończyła procedurę arbitrażu. Podstawą do jej przeprowadzenia było niezatwierdzenie wskazania do stosowania w chłoniaku nieziarniczym przez jedno państwo członkowskie, Wielką Brytanię, oraz niezatwierdzenie wskazania do stosowania w szpiczaku mnogim przez dwa państwa członkowskie, Belgię i Francję, z powodu braku wystarczających danych dotyczących skuteczności leku na poparcie tych wskazań. Działający przy Agencji Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że korzyści ze stosowania preparatu Levact przewyższają ryzyko oraz że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu można przyznać w Niemczech i w następujących państwach członkowskich: w Austrii, Belgii, Danii, Finlandii, Francji, Hiszpanii, Irlandii, Luksemburgu, Norwegii, Polsce, Wielkiej Brytanii i we Włoszech.

Alternatywne technologie medyczne

W populacji docelowej dla bendamustyny w przypadku wystąpienia polineuropatii opcję terapeutyczną stanowi schemat MP (melfalan w skojarzeniu z prednizonem).

Populacja

Według danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem C90.0 (szpiczak mnogi) we wszystkich rodzajach świadczeń w 2011 r. wynosiła 5 986. W III kwartale 2011 r. liczba pacjentów przyjmujących bendamustynę 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).

Według analizy podmiotu odpowiedzialnego populacja docelowa dla preparatu Levact (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) wynosi [REDAKTOWANE]

Skuteczność kliniczna

Odnaleziono jedno badanie 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 r.ż. 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 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. m-cu ($p < 0,05$).

Wyniki subanalizy post-hoc wyników badania III fazy Poenisch 2006 dla pacjentów > 65 r.ż. wykazały u pacjentów przyjmujący 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, $p=0,017$.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu III fazy Poenisch 2006 obejmującym pacjentów ze szpiczakiem mnogim od 38 r.ż. do 80 r.ż. u pacjentów przyjmujący 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.

Koszt

Według pisma przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego z dnia 27.07.2012 r. cena hurtowa przy 7% marży liczona w oparciu o minimalną cenę zbytu producenta w 2011 i 2012 roku wynosi: dla preparatu Levact 5 fiolek po 25 mg: [REDAKTOWANE] dla preparatu Levact 5 fiolek po 100 mg [REDAKTOWANE], co daje cenę hurtową za 1 mg: [REDAKTOWANE]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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.

8. Piśmiennictwo

1.	APD	[REDACTED] Bendamustyna (Levact®) w skojarzeniu z prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. [REDACTED] lipiec 2012
2.	AWMSG 2010	All Wales Medicines Strategy Group Statement of Advice Regarding, "Bendamustine (Levact®) for the front line treatment of multiple myeloma (Durie-Salmon stage II with progress or stage III) in combination with prednisone for patients older than 65 years who are not eligible for autologous stem cell transplantation and who have clinical neuropathy at time of diagnosis precluding the use of thalidomide or bortezomib containing treatment", November 2010. http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Statement%20of%20Advice%20(MM).pdf
3.	CAMHDA 2011	Bendamustina Indicació avaluada: Leucèmia limfocítica crònica en pacients no candidats a quimioteràpia combinada amb fludarabina. Limfoma no Hodgkinià indolent refractari a rituximab o quimioteràpia que contingui rituximab. Mieloma múltiple en combinació amb prednisona en pacients no candidats a auto-TPH i amb neuropatia clínica. Informe tècnic de Consell Assessor de Medicació Hospitalària de dispensació Ambulatoria (CAMHDA). 26 de juliol de 2011 http://www10.gencat.cat/catsalut/archivos/farmacia/PHFMHDA/Informe-CAMHDA/informe_tecnic_bendamustina.pdf
4.	CCO 2012	Cancer Care Ontario "Optimal Therapy for Patients Diagnosed with Multiple Myeloma and the Role of High-Dose Chemotherapy and Stem Cell Support", Evidence-based Series 6-6 Version 2, 2012. https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=14148
5.	Cheson 2009	Cheson BD, Kroll ML. Bendamustine Induced Neurotoxicity. Clinical Advances in Hematology & Oncology Volume 7, Issue 11 November 2009
6.	ChPL Levact	Charakterystyka Produktu Leczniczego Levact
7.	Dmoszyńska 2009	Dmoszyńska A: Szpiczak plazmocytowy i inne dyskracje plazmocytowe, w: Krzakowski M., Herman K., Jassem J., Jędrzejczak W., Kowalczyk J.R., Podolak-Dawidziak M: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, część II, 2009. www.onkologia.zalecenia.med.pl/darmowy_pdf.phtml?indeks=4&indeks_art=181
8.	EMA 2010	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Levact/human_referral_000199.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
9.	EMA 2010	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Levact/human_referral_000199.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
10.	ESMO 2010	Harousseau J-L., Dreyling M. "Multiple myeloma: ESMO Clinical Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". 2010. Annals of Oncology, 21: 155-157 http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v155_full.pdf+html
11.	HAS 2010	Saute Autorite' de Sante' Recommendation Regarding "LEVACT 2.5.mg/ml, poudre pour solution à diluer pour perfusion", 6 octobre 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/levact_-_ct-8297.pdf
12.	Hoy 2012	Hoy SM. Bendamustine: A Review of its Use in the Management of Chronic Lymphocytic Leukaemia, Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma and Multiple Myeloma. Drugs. 2012 Oct 1;72(14):1929-50
13.	Hus 2011	Hus I et al Bendamustyna w terapii nowotworów układu chłonnego. Hematologia 2011, tom 2, nr 3, 220–232
14.	IMWG 2009	International Myeloma Working Group. "IMWG Guidelines for the Management of Multiple Myeloma Patients Ineligible for Standard High-Dose Chemotherapy with Autologous Stem Cell Transplantation." 2009. Leukemia 1-15 http://myeloma.org/pdfs/IMWG_guidelines_ineligible.pdf
15.	Jurszczyzna 2010	Jurszczyzna A, Skotnickiego A. B. „Szpiczak mnogi, kompleksowa diagnostyka i terapia” Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka Kraków 2010 http://szpiczak.org/lang/hematologia/ksiazki/pdf/szpiczak_mnogi_t1_new.pdf
16.	Kalaycio 2009	Kalaycio M, Wendtner CM. What Causes Neurotoxicity After Exposure to Purine Analogs? Clinical Advances in Hematology & Oncology Volume 7, Issue 11 November 2009
17.	KRN	http://85.128.14.124/krn/
18.	LBI-HTA 2010	Geiger-Gritsch S. Bendamustine (Ribomustin/Treanda/ Levact) for indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL), chronic lymphocytic leukaemia (CLL) and multiple myeloma Vienna: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBI-HTA). Decision Support Document: Horizon Scanning in Oncology No.10. 2010 http://eprints.hta.lbg.ac.at/884/1/DSD_HSO_Nr.10.pdf
19.	Levact SmPC 2011	Levact SmPC March 2011 http://www.napponcology.co.uk/pdfs/Levact%20product%20monograph%20March%202011.pdf

20.	NCCN v1.2013	National Comprehensive Cancer Network. NCCN “Clinical Practice Guidelines In Oncology. Multiple Myeloma. Version 1.2013”. 16.08.2012 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf
21.	PGSz 2012	Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego na rok 2012, Acta Haematologica Polonica vol. 43, nr 1, 2012. http://pthit.pl/Acta_Haematologica_Polonica.plazmocytowy_rozpoznanie_nowe_leki_rozwazaniabr_lecznicze.658.html
22.	Poenisch 2006	Poenisch W, Mitrou PS <i>et al.</i> Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone – a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). J Cancer Res Clin Oncol 2006; 132: 205-212
23.	SIE/ SIES/ GITMO –Barosi 2012	SIE, SIES, GITMO. Barosi G., Merlini G., Billio A., Boccadoro M., Corradini P., Marchetti M., Massaia M., Tosi P., Palumbo A., Cavo M., Tura S. “Evidence-based guidelines on novel agents (thalidomide, bortezomib, and lenalidomide) in the treatment of multiple myeloma. 2012”. Ann Hematol 91: 875-888. http://www.siematologia.it/lineeguidafile/f21_PDFlineeguida.pdf
24.	SMC 2011	Scottish Medicines Consortium Statement of Advice Regarding “Bendamustine 2.5mg/mL powder for concentrate for solution for infusion (Levact®) (No: 700/11)” 04 marzec 2011. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/bendamustine_Levact_MM_NON_SUBMISSION_FINAL_MA_RCH_2011_for_website.pdf http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Drug-Specific-Reviews/SMC-unable-to-recommend-bendamustine-Levact-for-front-line-treatment-of-multiple-myeloma-or-non-Hodgkins-lymphomas-due-to-non-submission/
25.	Tapan 2011	Tapan U et al. Reactivation of hepatitis B virus following bendamustine-containing chemotherapy in a patient with multiple myeloma. Leukemia & Lymphoma, May 2011; 52(5): 916–918
26.	UKMF/BCSH 2010	British Committee for Standards in Haematology in conjunction with the UK Myeloma Forum „Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma” UKMF/BCSH 2010 http://www.bcshguidelines.com/documents/MYELOMA_Mngmt_GUIDELINE_REVISION_Sept_2010.pdf
27.	UKMF/BCSH 2011	UK Myeloma Forum (UKMF) i British Committee for Standards in Haematology (BCSH): “Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011”. http://www.ukmf.org.uk/documents/August-2011/MM-tx-guidelines-2011.pdf