



Agencja Oceny Technologii Medycznych Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny
zbytu produktu leczniczego

Levact (bendamustyna)

do stosowania w ramach programu lekowego

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-29/2012

Data ukończenia: 14 luty 2013

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

1. ██████████, Wydział Oceny Technologii Medycznych – ocena problemu decyzyjnego, analizy klinicznej, analizy wpływu na budżet oraz racjonalizacyjnej, koordynacja i nadzór merytoryczny
2. ██████████, Wydział Oceny Technologii Medycznych – ocena analizy ekonomicznej
3. ██████████, Wydział Oceny Technologii Medycznych – ocena problemu decyzyjnego oraz analizy klinicznej

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
██████████	NIE	-	-
██████████	NIE	-	-
██████████ ██████████	NIE	-	-
██████████	TAK – 31.01.2013	NIE	TAK
██████████ ██████████ ██████████	NIE	-	-
██████████ ██████████	██████████ ██████████	-	-
██████████ ██████████ ██████████	TAK – 06.02.2013	NIE	TAK
██████████ ██████████	NIE	-	-

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

Nie dotyczy

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AE – Analiza Ekonomiczna wnioskodawcy

AK – Analiza Kliniczna wnioskodawcy

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego wnioskodawcy

AW – Analiza Wnioskodawcy

AWA – Analiza Weryfikacyjna Agencji

AWB – Analiza Wpływu na Budżet wnioskodawcy

B – Bendamusyna

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

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.)

NHL – ang. Non-Hodgkin Lymphoma – chłoniak nieziarniczy

R – Rytuksymab

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

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

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)


Wykaz oznaczeń

██████████ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	14
2.4.2. Status rejestracyjny	14
2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3. Ocena analizy klinicznej	17
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	17
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	17
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	20
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	22
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	23
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	23
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	23
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	24
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	35
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	37
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	45
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	45
4. Ocena analizy ekonomicznej	47
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	47
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	47
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	53
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	54
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	55
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	55
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	57
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	57
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	58
5. Ocena analizy wpływu na budżet	59
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60

5.3.	Wyniki analizy wpływu na budżet.....	64
5.3.1.	Wyniki analizy wnioskodawcy	64
5.3.2.	Obliczenia własne Agencji.....	69
5.4.	Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	69
6.		
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	70
8.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	71
9.	Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	72
9.1.	Rekomendacje kliniczne	72
9.2.	Rekomendacje refundacyjne.....	72
10.	Warunki objęcia refundacją w innych krajach	72
11.	Opinie ekspertów.....	73
12.	Kluczowe informacje i wnioski	73
13.	Źródła.....	79
14.	Załączniki	80

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

19.11.2012 MZ-PLA-460-16705-5/DJ/12

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Produkt leczniczy:

- Levact (bendamustinum hydrochloridum), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 5 fiolek po 25 mg,
- Levact (bendamustinum hydrochloridum), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 5 fiolek po 100 mg

we wskazaniu:

- zgodnie z pismem zlecającym MZ: w ramach programu lekowego „Leczenie bendamustyną chłoniaków niezziarnicznych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)”,
- zgodnie z wnioskiem refundacyjnym: Chłoniaki niezziarniczne o powolnym przebiegu – w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

██████████

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

████████████████████

████████████████████████████████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

■ █████ █████

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny i wnioskodawca:

Astellas Pharma GmbH
Georg-Brauchle-Ring 64-66
80992 Monachium
Niemcy

Reprezentujący:

Mundipharma Polska Sp. z o.o.
ul. J. Kochanowskiego 49a
01-864 Warszawa

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 19.11.2012 r., znak MZ-PLA-460-16705-5/DJ/12, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Levact (bendamustinum hydrochloridum), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 5 fiolek po 25 mg, EAN 5909990802210
- Levact (bendamustinum hydrochloridum), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 5 fiolek po 100 mg, EAN 5909990802234

w ramach programu lekowego „Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)”. W dołączonym wniosku refundacyjnym, jako wskazanie medyczne, w którym lek ma być refundowany, przedstawiono zapis tożsamy z tym zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Levact: chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu – w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab. Załączono również projekt programu lekowego „Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)” uzgodniony między wnioskodawcą a MZ.

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA datowanych na listopad 2010 roku, oprócz jednej analizy – racjonalizacyjnej z czerwca 2012 roku. Analizy z listopada 2010 roku były identyczne z tymi, jakie przekazano do AOTM celem opracowania w marcu 2011 roku raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej w sprawie usunięcia 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) z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany ich poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków ich realizacji w odniesieniu do świadczeń gwarantowanych, rozumianych jako wchodzących w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej. Analizy te nie odnosiły się do przedmiotu wniosku refundacyjnego (rozpatrywały inny problem decyzyjny).

Kolejno, w dniu 04.12.2012 r., pismem znak: MZ-PLR-460-16562-1/MS/12 Ministerstwo Zdrowia przekazało przesłany przez wnioskodawcę nowy komplet analiz, tym razem odnoszący się do przedmiotu wniosku:

- Levact® (Bendamustyna) w leczeniu indolentnych chłoniaków nieziarniczych, Analiza Ekonomiczna Wersja 1.0, [REDACTED]
- Levact® (Bendamustyna) w leczeniu indolentnych chłoniaków nieziarniczych, Analiza Kliniczna Wersja 1.0, [REDACTED]
- Levact® (Bendamustyna) w leczeniu indolentnych chłoniaków nieziarniczych, Analiza Problemu Decyzyjnego Wersja 1.1, [REDACTED]
- Levact® (Bendamustyna) w leczeniu indolentnych chłoniaków nieziarniczych, analiza racjonalizacyjna Wersja 1.0, [REDACTED]
- Levact® (Bendamustyna) w leczeniu indolentnych chłoniaków nieziarniczych, Analiza Wpływu Na System Ochrony Zdrowia Wersja 1.0, [REDACTED]

Prezes AOTM pismem z dnia 17.12.2012 r., znak AOTM-OT-4351-29(4)/AgB/2012 poinformował MZ o niespełnieniu przez w/w analizy wymagań zawartych w Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań. Pismami z dnia 18.12.2012 r., znak: MZ-PLR-460-16089-11/MS/12 oraz MZ-PLR-460-16089-12/MS/12, MZ przekazało przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego, celem uzupełnienia, uwagi przekazane przez Prezesa AOTM.

W dniu 07.01.2013 r., pismem znak: MZ-PLR-460-14713-11/MS/13, MZ przekazało do AOTM uzupełnienia analiz wnioskodawcy, na podstawie których analitycy Agencji dokonali weryfikacji:

- Levact® (Bendamustyna) w leczeniu indolentnych chłoniaków nieziarniczych, Analiza Ekonomiczna Wersja 1.1 [REDACTED]

- █ Levact® (Bendamustyna) w leczeniu indolentnych chłoniaków nieziarniczych, Analiza Kliniczna Wersja 1.1, █
- Levact® (Bendamustyna) w leczeniu indolentnych chłoniaków nieziarniczych, Analiza Problemu Decyzyjnego Wersja 1.2, █
- █ Levact® (Bendamustyna) w leczeniu indolentnych chłoniaków nieziarniczych, analiza racjonalizacyjna Wersja 1.1, █
- █ Levact® (Bendamustyna) w leczeniu indolentnych chłoniaków nieziarniczych, Analiza Wpływu Na System Ochrony Zdrowia Wersja 1.1, █

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Jak wspomniano powyżej, Levact w obecnie wnioskowanym wskazaniu: 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, był już raz przedmiotem oceny Agencji w 2011 roku. Wówczas oceniany był pod kątem usunięcia go z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji w odniesieniu do świadczeń gwarantowanych, rozumianych jako wchodzących w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej. W Stanowisku Rady Konsultacyjnej nr 29/2011 z dnia 11 kwietnia 2011 r. zawarto zalecenie: „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”. W uzasadnieniu podano: „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.” Analogiczne zalecenia oraz uzasadnienie wydał Prezes AOTM w Rekomendacji nr 21/2011 z dnia 11 kwietnia 2011 r.

Levact był również przedmiotem oceny Agencji w innych jego zarejestrowanych wskazaniach:

- w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim,
- w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tab. 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące Levact w innych niż wnioskowane wskazaniach

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 98/2012 z dnia 29 października 2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 88/2012 z dnia 29 października 2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia „Podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim” z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej. Jednocześnie postulujemy, by bendamustyna znalazła się w katalogu leków cytostatycznych finansowanych w całości ze środków publicznych. Do czasu wprowadzenia zmiany lek ten powinien być finansowany na dotychczasowych zasadach.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej: podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej: podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p>

	<p><u>Uzasadnienie:</u> Rada uważa, że bendamustyna jest skutecznym lekiem w terapii szpiczaka plazmocytozy i jest dobrze tolerowana. Rada nie kwestionuje kosztu leku.</p>	<p>Bendamustyna jest lekiem długo stosowanym i ma dobrze poznany, akceptowalny profil bezpieczeństwa. Wyniki subanalizy post-hoc wyników badania III fazy Poenisch 2006 dla pacjentów powyżej 65. roku życia, w którym porównywano stosowanie bendamustyny w skojarzeniu z prednizonem do melfalanu w skojarzeniu z prednizonem, w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, wskazują, że omawiana terapia pozwala uzyskać statystycznie istotny dłuższy czas do niepowodzenia leczenia (o cztery miesiące) oraz wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji o siedem miesięcy. Jednocześnie, w ślad za sugestią Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa za wskazane umieszczenie bendamustyny w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, sugerując, że do tego czasu, przedmiotowy produkt leczniczy powinien być finansowany na dotychczasowych zasadach.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 30/2011 z dnia 11 kwietnia 2011 r. Rekomendacja nr 22/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 11 kwietnia 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. <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. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej¹ uważa za zasadne umieszczenie substancji czynnej bendamustyna (Levact®), we wskazaniu leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. Prezes Agencji przychyliła 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 wymiernie ułatwi i przyspieszy dostęp pacjentów do niezbędnego leczenia.</p>

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Finansowanie technologii alternatywnych dla bendamustyny, stosowanych w leczeniu chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym o powolnym przebiegu – u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, nie było do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

2.4. Problem zdrowotny

Chłoniaki nieziarnicze (NHL) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). Pierwotnym umiejscowieniem chłoniaków nieziarniczych są najczęściej węzły chłonne. Choroba może również rozwijać się od początku w innych narządach takich jak skóra bądź żołądek.

Przebieg kliniczny chłoniaków nieziarniczych może być powolny, agresywny oraz bardzo agresywny. Chorzy na chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu, nazywane także indolentnymi, cechuje długi czas przeżycia (kilka-kilkanaście lat).

Zgodnie z zapisami ChPL Levact oraz wniosku refundacyjnego, wnioskowany produkt leczniczy stosowany ma być w leczeniu chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.

Z kolei tytuł proponowanego programu lekowego określa populację docelową jako chorych na chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu odporne na rytuksymab klasyfikujące się do kodów ICD10 C82, C85 oraz

C88.0. Jednakże, analizując dokładnie zapisy tego programu uwagę zwraca fakt pewnej niespójności kryteriów kwalifikacji z wyżej wspomnianym tytułem – w pkt. „Kryteria kwalifikacji do leczenia bendamustyną” wymagany jest jedynie ‘potwierdzony histopatologicznie chłoniak nieziarniczy o powolnym przebiegu’ bez wskazania konkretnych kodów ICD10.

W przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii medycznej, konieczne będzie jej rozliczanie przez NFZ za pomocą konkretnych kodów ICD10. W związku z tym w niniejszej analizie za wiodące uznano określenie populacji docelowej takiej, jaką wskazano w tytule proponowanego programu lekowego w celu wskazania konkretnych kodów ICD10 oraz we wniosku refundacyjnym, w tym zakresie tożsamym z ChPL, w celu uściślenia etapu leczenia.

Zgodnie z Systemem Rejestracji Systemów Kodowania i Klasyfikacji Statystyki Resortowej Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia (CSIOZ), do kodu ICD10:

- C82 należą chłoniaki nieziarnicze guzkowe (grudkowe),
- C85 – inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych,
- C 88.0 – Makroglobulinemia Waldenströma¹.

Identyczne rozpoznania w odniesieniu do w/w punktów znajdują się w klasyfikacji WHO z 2010 roku, jednak widoczne są pewne różnice w odniesieniu do konkretnych podpunktów – klasyfikacja WHO jest szersza². Szczegóły przedstawia tabela poniżej – czcionką pochylą zaznaczono podpunkty o tej samej numeracji, ale innym nazewnictwie, czcionką pogrubioną zaznaczono wskazanie obecne w jednej, ale nieobecne w drugiej klasyfikacji.

Tab. 2. Klasyfikacja ICD10 C82, C85 oraz C88.0 wg CSIOZ oraz WHO

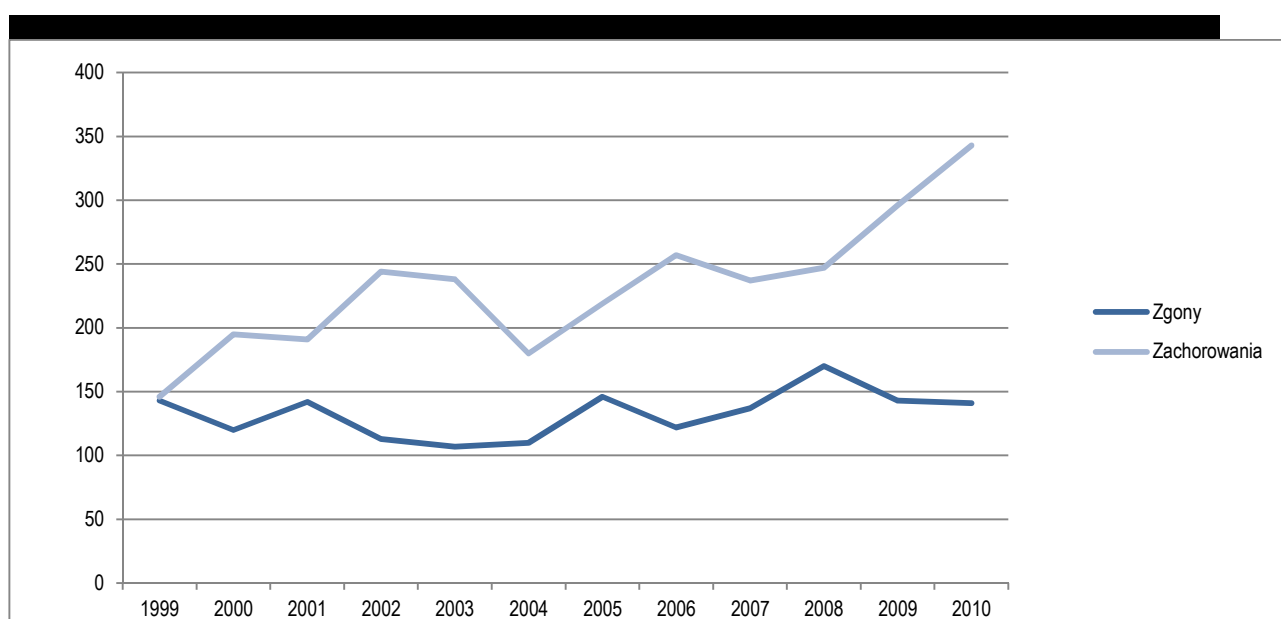
CSIOZ	WHO
C82 Chłoniak nieziarniczy guzkowy [grudkowy] C82.0 <i>Z małych komórek z wpuklonym jądrem, guzkowy</i> C82.1 <i>Mieszany z małych komórek z wpuklonym jądrem i z dużych komórek, guzkowy</i> C82.2 <i>Z dużych komórek, guzkowy</i> C82.7 Inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego C82.9 Chłoniak nieziarniczy guzkowy, nieokreślony	C82. Follicular lymphoma Incl.: follicular lymphoma with or without diffuse areas Excl.: T-cell non-Hodgkin lymphoma (C84.-) C82.0 <i>Follicular lymphoma grade I</i> C82.1 <i>Follicular lymphoma grade II</i> C82.2 <i>Follicular lymphoma grade III, unspecified</i> C82.3 Follicular lymphoma grade IIIa C82.4 Follicular lymphoma grade IIIb C82.5 Diffuse follicle centre lymphoma C82.6 Cutaneous follicle centre lymphoma C82.7 Other types of follicular lymphoma C82.9 Follicular lymphoma, unspecified Nodular lymphoma NOS
C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego C85.0 Mięsak limfatyczny C85.1 Chłoniak z komórek B, nieokreślony C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego C85.9 Chłoniak nieziarniczy, nieokreślony	C85 Other and unspecified types of non-Hodgkin lymphoma C85.1 B-cell lymphoma, unspecified Note: If B-cell lineage or involvement is mentioned in conjunction with a specific lymphoma, code to the more specific description. C85.2 Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma C85.7 Other specified types of non-Hodgkin lymphoma C85.9 Non-Hodgkin lymphoma, unspecified Lymphoma NOS Malignant lymphoma NOS Non-Hodgkin lymphoma NOS
C88.0 Makroglobulinemia Waldenströma	C88.0 Waldenström macroglobulinaemia Lymphoplasmacytic lymphoma with IgM-production Macroglobulinaemia (primary)(idiopathic) Excl.: small cell B-cell lymphoma (C83.0)

¹ http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=listall&id=97 (dostęp 07.02.2013)

² <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C81-C96> (dostęp 07.02.2013)

Chłoniak grudkowy (FL – ang. Follicular Lymphoma) **klasyfikowany do kodu C82** jest związany z wydłużonym przeżyciem komórek, a nie ich nadprodukcją. Dynamika choroby zależy w istotnym stopniu od proporcji subpopulacji komórek nienowotworowych towarzyszącym komórkom FL (monocyty/makrofagi, limfocyty T regulatorowe). Obraz choroby obejmuje zwykle uogólnioną limfadenopatię bez innych objawów klinicznych, w około połowie przypadków zajęty jest szpik. W 10% przypadków choroba jest ograniczona do 1 okolicy (CS I). Mediana przeżycia w ciągu ostatnich lat wynosi 10-14 lat. Charakterystyczny jest przebieg nawrotowy, nawet po uzyskaniu całkowitej remisji. Zwykle choroba pozostaje podatna na kolejne metody leczenia stosowane w czasie nawrotów, jednak w stopniu malejącym i ostatecznie rozwija się oporność. U części chorych następuje transformacja do postaci agresywnej (chłoniak rozlany) w różnych fazach choroby. Większość zachorowań występuje po 50 r.ż., proporcje płci są prawie równe (PTOK 2011).

Poniżej przedstawione są dane epidemiologiczne w odniesieniu do chłoniaków nieziarniczych grudkowych uzyskane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) z lat 1999 - 2010 – roczne liczby zachorowań oraz zgonów. Przy interpretacji tych danych należy mieć na uwadze fakt, że wartości prezentowane przez KRN są często niedoszacowane, ponadto w związku ze specyfiką rozpatrywanej choroby (problemy związane z diagnostyką różnicową), istnieje ryzyko niewłaściwego zakwalifikowania chorego do danego kodu ICD10.



Makroglobulinemia Waldenströma (chłoniak limfoplazmocytowy, MW) **klasyfikowany do kodu C88.0** to choroba charakteryzująca się nawrotowym rozrostem limfoplazmocytów w szpiku, węzłach chłonnych i śledzionie. Głównym czynnikiem predysponującym do rozwoju jest gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu, w przypadku której ryzyko rozwoju tej choroby jest 46 razy większe niż w populacji zdrowej. Roczną zapadalność szacuje się na 1,7/1 mln u kobiet i 3,4/ 1 mln u mężczyzn, mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 64 lata, a mediana przeżycia ogólnego to 5-6 lat. W KRN brak jest danych na temat podpunktu C88.0 (PTOK 2011).

Do kodu **C85** **klasyfikuje się inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego**, zatem w przypadku trudności w ich jednoznacznej klasyfikacji. Trudno więc określić, jakie konkretne rozpoznania tam się znajdują (oprócz jednego – mięsaka limfatycznego wg klasyfikacji CSIOZ oraz chłoniaka śródpiersia wg klasyfikacji WHO). Dane KRN wskazują, że na przestrzeni lat liczba pacjentów przydzielanych do kodu C85 w zachorowaniach malała – z ok. 1100 w 2001 do ok. 700 w 2010, zgony natomiast w latach od 2001 do 2004 wykazywały tendencję wzrostową z ok. 830 do ok. 940, po czym spadały i w roku 2010 wyniosły ok. 680³.

Jak widać, powyższe dane epidemiologiczne dotyczą całej populacji z przedmiotowych kodów ICD10, a nie tylko populacji docelowej rozpatrywanej w niniejszej analizie – takich pacjentów jest mniej ze względu na fakt, że muszą wykazać niepowodzenie po wcześniej przebytej terapii z zastosowaniem rytuksymabu.

³ <http://epid.coi.waw.pl/krn/> (dostęp 07.02.2013)

Etiologia i patogeneza

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

- wirusy (EBV Epstein-Barr virus, HTLV-1 human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1, HIV human immunodeficiency virus, HHC-8 human Hermes virus type 8, HCV hepatitis C virus)
- bakterie (np.: *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdoferi*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia psitaci*)
- choroby autoimmunologiczne
- wrodzone niedobory immunologiczne (zespół Wiskotta i Aldricha, zespół ataksja-telangiektazja)
- nabyte niedobory immunologiczne (AIDS, immunosupresyjny zespół przeszczepowy)
- leki cytostaticzne i immunologiczne
- związki chemiczne (np.: aromatyczne związki cykliczne, związki ochrony roślin)
- czynniki fizyczne (np.: promieniowanie jonizujące)

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

Obraz kliniczny

Chłoniaki nieziarnicze obejmują wiele, znacznie różniących się między sobą pod względem przebiegu klinicznego jednostek chorobowych, dlatego też objawy choroby mogą być zróżnicowane.

Do pierwszych objawów NHL należą powiększone węzły chłonne (szyi, pod pachami lub w pachwinach), oraz objawy ogólne, które świadczą o aktywności procesu nowotworowego: gorączka, utrata masy ciała, obfite pocenie się (szczególnie w nocy). W przypadku umiejscowienia guza w obszarze pozawęzłowym niektóre z objawów mogą dotyczyć: bólów brzucha (na skutek szybkiego powiększania się śledziony lub wątroby), zmian w obrazie morfologii krwi (małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia), żółtaczk, duszności (w następstwie nacieku chłoniakowego tkanki płucnej) i zaburzeń neurologicznych pochodzenia obwodowego. Do objawów naciekania szpiku zalicza się leukocytozę, rzadziej leukopenię, niedokrwistość i małopłytkowość (Szczeklik 2011).

Leczenie i cele leczenia

Chorzy bez leczenia przeżywają od kilku do kilkunastu lat. Obecnie nie ma możliwości wyleczenia NHL powolnych, poza nielicznymi wyjątkami. W 85% przypadków choroba jest od początku zaawansowana (III-IV wg klasyfikacji z Ann Arbor). Nie wszystkie przypadki wymagają natychmiastowego leczenia – z rozpoczęciem leczenia w takich przypadkach należy się wstrzymać do czasu progresji choroby. Lekami pierwszego rzutu są leki alkilujące (chlorambucyl, cyclofosfamid) lub analogi puryn (fludrabina, kładrybina) stosowane w monoterapii lub skojarzeniu. Zastosowanie znajduje także autologiczny lub allogeniczny przeszczep komórek macierzystych. Remisje NHL są częste (>50%) jednak zwykle trwają krótko (od kilku do kilkunastu miesięcy). W celu zwiększenia odsetka pozytywnych odpowiedzi, przedłużenia remisji lub stabilizacji procesu chorobowego stosuje się różne formy immunoterapii – do najczęściej stosowanych należy przeciwciało anti-CD20 (rytuksymab), niekiedy sprzężone z radionuklidem (np. Itr⁹⁰ lub J¹³¹). Niektóre NHL wymagają odrębnego postępowania leczniczego, ze względu na specyfikę przebiegu klinicznego lub powikłań (Szczeklik 2012).

W odniesieniu do leczenia **FL po nawrocie lub w przypadku nieskuteczności wcześniejszego leczenia** Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej stwierdza, że należy rozważyć możliwość:

- leczenia reindukcyjnego analogicznego do poprzednich,
- przeprowadzenia autotransplantacji komórek krwiotwórczych po leczeniu mieloablacyjnym, co jest standardem w postępowaniu konsolidacyjnym w drugiej lub trzeciej remisji choroby (całkowitej lub częściowej) u chorych kwalifikujących się do tej metody, czyli osób młodych, w przypadku wczesnego nawrotu (<6 miesięcy) oraz średniego lub wysokiego ryzyka FLIPI,
- przeprowadzenia allotransplantacji komórek krwiotwórczych po pełnej lub zredukowanej mieloablacji w drugiej lub kolejnej remisji choroby (całkowitej lub częściowej),
- radioimmunoterapię z wykorzystaniem ibritumomabu znakowanego itrem 90 w każdej fazie leczenia drugiej lub kolejnych linii, zwłaszcza, jeśli nie planuje się autotransplantacji komórek krwiotwórczych w FL opornych na leczenie lub nawrotowym po leczeniu rytuksymabem.

W odniesieniu do **MW PTOK wskazuje, że w przypadku oporności na leczenie bądź nawrotu** wykorzystuje się talidomid bądź wielolekową chemioterapię (np. LOP, COP, CHOP) (PTOK 2011).

2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tab. 2. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwy, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Levact (Bendamustinum hydrochloridum), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 5 fiolek po 25 mg, EAN 5909990802210 Levact (Bendamustinum hydrochloridum), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 5 fiolek po 100 mg, EAN 5909990802234
Substancja czynna	Bendamustyny chlorowodorek
Droga podania	Infuzja dożylna
Mechanizm działania	Działanie przeciwnowotworowe i cytobójcze tego leku wynika przede wszystkim z tworzenia wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji. W rezultacie dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy i naprawy DNA.

2.4.2. Status rejestracyjny

Od 1971 r. bendamustyna stosowana była jako lek przeciwnowotworowy w Niemieckiej Republice Demokratycznej. W listopadzie 2007 r. w 13 państwach unijnych firma Astellas Pharma GmbH (aplikant) złożyła wniosek o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Levact w drodze procedury zdecentralizowanej w trzech wskazaniach: leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), leczenie pierwszego rzutu zaawansowanych chłoniaków nieziarniczych (NHL) o mniejszej złośliwości u pacjentów opornych na leczenie rytuksymabem i leczenie zaawansowanego szpiczaka mnogiego (MM).

Podczas oceny rejestracyjnej wszystkie zainteresowane państwa członkowskie uznały wskazanie w CLL, jednak nie osiągnięto porozumienia co do wskazań w MM i NHL. Kilka państw wskazało na potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego związane ze skutecznością tego produktu leczniczego w proponowanych wskazaniach, twierdząc, że nie wykazano takiej samej lub większej skuteczności w porównaniu ze skutecznością dobrze ustalonych schematów chemioterapii zalecanych w międzynarodowych wytycznych. W związku z powyższym wszczęto procedurę arbitrażową zgodnie z art. 29 Dyrektywy 2001/83/EC i ostatecznie sprawę zgłoszono 2 października 2009 r. do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi działającego przy Europejskiej Agencji ds. Leków (CHMP – ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

W toku procedury na poparcie stosowania bendamustyny w NHL opornych na leczenie rytuksymabem aplikant przedstawił badanie główne i badanie pomocnicze bez grupy kontrolnej oraz protokół i wstępne wyniki innego badania bez grupy kontrolnej o podobnym projekcie. Ponadto zaproponował przeprowadzenie badania porównawczego po zatwierdzeniu leku u pacjentów z chorobą oporną na leczenie rytuksymabem (bendamustyna w porównaniu z lekiem uznany za najlepszy wybór przez badacza).

Pierwszoplanowymi punktami końcowymi w przedstawionych badaniach były: ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi. Uzyskano ostatecznie 75% ORR, 58% PR i 14% CR, przy czym mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 40,14 tygodnia. Analiza podgrup pod kątem ORR, częstości choroby i PFS wykazała ogólnie jednolite wyniki. Ponadto, w badaniu pomocniczym u 78% pacjentów obserwowano zmniejszenie guza o ponad 50%.

Aplikant przedstawił także streszczenie końcowej analizy badania StiL dotyczącego oceny leczenia pierwszego rzutu, w którym porównano leczenie skojarzone bendamustyną z rytuksymabem (B-R) z leczeniem R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon), jednak taki schemat postępowania ostatecznie nie został zatwierdzony w ChPL Levact.

CHMP uznał, że brak wystarczających danych dotyczących skuteczności bendamustyny wymaganych przez „Wytyczne w sprawie oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych stosowanych u ludzi” opracowanych przez International Committee for Harmonisation, a polegający głównie na braku badań klinicznych z grupą kontrolną, kompensuje dobrze poznany profil bezpieczeństwa leku z przewidywanymi i możliwymi do opanowania działaniami niepożądanymi. CHMP uznał zatem, że stosunek korzyści do ryzyka we wszystkich proponowanych wskazaniach jest korzystny, aczkolwiek przy różnym stopniu pewności. W odniesieniu do wskazania w NHL opornym na leczenie rytuksymabem **brak badań z grupą kontrolną jest dopuszczalny pod warunkiem, że sformułowanie tego wskazania będzie wyraźnie odzwierciedlać oporny charakter choroby**. Pomimo to CHMP zaznaczył, że w ramach zobowiązania po zatwierdzeniu leku należy przeprowadzić badanie potwierdzające, w którym bendamustyna zostanie porównana z lekiem uznany za najlepszy wybór przez badacza z zastosowaniem oceny czasu do wystąpienia zdarzenia. Na podstawie przedstawionych danych i w świetle odpowiednich zobowiązań CHMP zatwierdził omawiane wskazania.

Ostatecznie, Decyzją Komisji Europejskiej Levact uzyskał **warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu** – w Aneksie do tej decyzji wskazano, że w ramach zobowiązania po dopuszczeniu do obrotu podmiot odpowiedzialny przeprowadzi wielośrodkowe badanie porównawcze **fazy III z randomizacją** w

celu zbadania skuteczności bendamustyny w leczeniu pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym o mniejszej złośliwości opornym na leczenie rytuksymabem⁴.

Podstawowe informacje na temat bendamustyny pochodzące z Charakterystyki Produktu Leczniczego znajdują się w tabeli poniżej.

Tab. 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego (ChPL Levact)

Procedura rejestracyjna	Zdecentralizowana (DCP)
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	09.07.2010 na terenie Unii Europejskiej ⁵
Wnioskowane wskazanie	Zgodnie z pismem zlecającym MZ: w ramach programu lekowego „Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)”, Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym oraz ChPL: chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu – w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	W leczeniu chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (monoterapia) bendamustynę należy podawać w dawce 120 mg/m ² powierzchni ciała w dniach 1 i 2; co 3 tygodnie. Levact należy podawać we wlewie dożylnym przez 30 - 60 minut. Podawanie leku musi odbywać się pod nadzorem lekarza przeszkolonego i doświadczonego w stosowaniu leków cytostatycznych.
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. - Szpiczak mnogi (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Dune-Salmona) – leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u chorych powyżej 65. roku życia, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Okres karmienia piersią. Ciężka niewydolność wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl). Żółtaczka. Ciężkie upośledzenie czynności szpiku i głębokie zmiany morfologii krwi (zmniejszenie liczby leukocytów poniżej 3000/ μl i/lub liczby płytek krwi poniżej 75 000/ μl). Poważny zabieg chirurgiczny wykonany w okresie krótszym niż 30 dni przed rozpoczęciem leczenia. Zakażenia, zwłaszcza przebiegające z leukocytopenią. Szczepienie przeciw żółtej febrze.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Zauważyć należy, że ChPL określa dawkę bendamustyny i odstępy między poszczególnymi jej podaniami, ale nie określa liczby podań tej dawki. Liczba od 6 do 8 obecna w proponowanym programie lekowym wynika prawdopodobnie z badań klinicznych dotyczących bendamustyny (patrz pkt 3.)

2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tab. 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	████████████████████ ████████████████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	████████

4

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Levact/human_referral_000199.jsp&id=WC0b01ac05805c516f (dostęp 07.02.2013)

⁵ <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho16481.htm#EndOfPage> (dostęp 07.02.2013)

Grupa limitowa	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Opis proponowanego programu lekowego

Jak wskazano wcześniej, wraz z wnioskiem refundacyjnym do AOTM przekazano uzgodniony między MZ a wnioskodawcą projekt programu lekowego, w ramach którego lek ma być stosowany i refundowany – podstawowe informacje na jego temat znajdują się w tabeli poniżej.

Tab. 5. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	[REDACTED]
Cel programu	[REDACTED]
Kryteria włączenia do programu	[REDACTED]
Badania przy kwalifikacji	[REDACTED]
Kryteria wyłączenia z programu	[REDACTED]
Dawkowanie i sposób podawania	[REDACTED]
Monitorowanie leczenia	[REDACTED]

Kryteria zakończenia udziału w programie	[Redacted text]
--	-----------------

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Wobec konieczności stosowania wnioskowanej technologii i jej komparatorów u pacjentów cierpiących na chłoniaki nieziarnicze klasyfikowane do kodu C82, C85 oraz C88.0 wykazujących oporność na rytuksymab, należy wskazać, na jakim etapie leczenia rytuksymab jest u takich osób w Polsce stosowany.

Rytuksymab zarejestrowany jest w leczeniu chłoniaków nieziarniczych grudkowych (i rozlanych, które nie podlegają ocenie w niniejszej analizie), ale nie w makroglobulinemii Waldenströma – zgodnie z pkt. 4.1. 'Wskazania do stosowania' w ChPL MabThera wskazana jest:

- w leczeniu indukcyjnym pierwszoliniowym w skojarzeniu z chemioterapią chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania,
- w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne,
- w monoterapii w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii.

Jeśli chodzi o możliwość wykazania oporności na rytuksymab, sytuacja taka może mieć miejsce przede wszystkim po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia indukcyjnego wskazanego powyżej. Wówczas bendamustyna mogłaby być stosowana od linii II leczenia indukcyjnego.

Wprawdzie ChPL MabThera w pkt. 4.1. nie mówi o leczeniu indukcyjnym z zastosowaniem rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią na II i kolejnych liniach leczenia, jednak taki sposób postępowania jest możliwy zgodnie z pkt. 4.2. „Dawkowanie i sposób podawania”, który stwierdza: „zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe lub u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała na cykl, przez nie więcej niż 8 cykli.” Wówczas bendamustyna, po niepowodzeniu takiego leczenia indukcyjnego, mogłaby być stosowana od linii III leczenia indukcyjnego.

Leczenie podtrzymujące za pomocą rytuksymabu stosowane jest u pacjentów odpowiadających na leczenie indukcyjne i podawane jest w celu utrzymania uzyskanej w indukcji odpowiedzi. Możliwe jest jednak, że w czasie stosowania podtrzymania rytuksymabem, które może trwać do dwóch lat, dojdzie do progresji/nawrotu choroby, wówczas możliwe będzie wdrożenie bendamustyny jako kolejnej linii leczenia indukcyjnego.

Leczenie indukcyjne rytuksymabem w monoterapii jest raczej jednym z ostatnich lub nawet ostatnim etapem terapii przyczynowej – stosuje się je po niepowodzeniu drugiej lub kolejnych chemioterapii. Niewykazanie odpowiedzi na rytuksymab wówczas oznaczałoby, że pacjent bendamustynę otrzymałby jeszcze później. Obecnie taki scenariusz wydaje się mało prawdopodobny, ponieważ standardem jest leczenie rytuksymabem na wcześniejszych etapach leczenia, m.in. w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym, a monoterapia rytuksymabem wymaga, aby pacjent wcześniej nie dostawał rytuksymabu, tylko samą chemioterapię (z terapii lekowych).

W odniesieniu do sytuacji refundacyjnej, rytuksymab w chłoniakach klasyfikowanych do kodu C82 refundowany jest w ramach programu lekowego ‘Leczenie chłoniaków złośliwych’⁶. Program ten umożliwia stosowanie leku zgodnie z ChPL na wszystkich wyżej wymienionych etapach poza leczeniem podtrzymującym po pierwszym leczeniu indukcyjnym.

Rytuksymab w chłoniakach klasyfikujących się do kodów C85 oraz C88.0 refundowany jest w ramach leczenia szpitalnego zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego – znajduje się na ‘Wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii’.⁷ W ramach kodu C85 mogą być i najpewniej są ujęci pacjenci cierpiący na chłoniaki grudkowe i wówczas stosowanie rytuksymabu u nich prawdopodobnie jest zgodne z ChPL, jednak trudno wypowiedzieć się o wszystkich sposobach leczenia wszystkich osób z kodu C85 za pomocą rytuksymabu.

Z kolei, jak wskazano powyżej, w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma rytuksymab nie jest zarejestrowany, wobec tego trudno wnioskować, w jakim etapie leczenia i w jaki sposób jest refundowany w Polsce.

Interwencje rekomendowane

W wyniku wykonanego wyszukiwania odnaleziono liczne rekomendacje organizacji medycznych i rządowych przedstawiające wiele różnych możliwości leczenia poszczególnych typów NHL o powolnym przebiegu, stadiów choroby oraz linii leczenia. U pacjentów nawrotowych lub z progresją po wcześniejszym leczeniu wskazuje się na różne schematy chemioterapii, skojarzenie immunoterapii (rytuksymabu) z chemioterapią lub przeszczep komórek macierzystych, a także zabiegi chirurgiczne w celu usunięcia zmian masywnych. Wśród nich tylko dwie – Cancer Care Ontario (CCO) z 2012 roku British Committee for Standards in Haematology (BCSH) z 2011 roku – odnoszą się wprost do rozpatrywanej w niniejszej analizie populacji docelowej, przy czym też nie całej, bo tylko do chłoniaków grudkowych, a już nie do Makroglobulinemii Waldenströma.

Obie rekomendacje wskazują, **że chorzy z chłoniakiem grudkowym w II linii leczenia, oporni na rytuksymab, powinni zostać podani leczeniu radioimmunoterapią 90Y-ibrytumomabem-tiuksetanem** (BCSH 2011, CCO 2012).

⁶ http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zal1_lekref_20121221.pdf (dostęp 08.02.2013)

⁷ <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m491&ms=0&ml=pl&mi=56&mx=0&mt=&my=131&ma=013529> (dostęp 08.02.2013)

Ponadto, jak wskazano w pkt 2.4. niniejszej analizy, w odniesieniu do **leczenia FL po nawrocie lub w przypadku nieskuteczności wcześniejszego leczenia** Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej stwierdza, że należy rozważyć możliwość:

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

Nie ma zatem przy tych interwencjach odniesienia wprost do chorych uprzednio leczonych i opornych na rytuksymab. Takie odniesienie natomiast pojawia się przy **radioimmunoterapii z wykorzystaniem ibritumomabu tiuksetanu znakowanego itrem 90** – PTOK zaleca taki sposób postępowania w każdej fazie leczenia drugiej lub kolejnych linii, zwłaszcza, **jeśli nie planuje się autotransplantacji komórek krwiotwórczych w FL opornych na leczenie lub nawrotowym po leczeniu rytuksymabem.**

W odniesieniu do **MW PTOK wskazuje, że w przypadku oporności na leczenie bądź nawrotu** wykorzystuje się talidomid bądź wielolekową chemioterapię (np. LOP, COP, CHOP) i podobnie jak wcześniej, nie ma wskazania wprost na chorych uprzednio leczonych i opornych na rytuksymab (PTOK 2011).

Interwencje stosowane

Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych przedstawia tabela poniżej.

Tab. 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<ul style="list-style-type: none"> - Obserwacja bez leczenia ~10% - CHOP ~25-30% - Inne programy chemioterapii wielolekowej (fludarabina, kładrybina, ICE, DHAP, EPOCH, mitoksantron, cytarabina) ~40-50% - Kortykosteroidy ± chemioterapia ~10-20% - Chlorambucil ~5-10% - Autotransplantacja ~5-10% - Ibritumomab tiuksetan ~0-5% - Allotransplantacja ~0-5% 	<ul style="list-style-type: none"> - CHOP - FC (fludarabina + cyklofosfamid) - FND (fludarabina, mitoksantron, deksometazon) <p>Jako bardziej toksyczne</p>	Chlorambucil i/lub kortykosteroidy (także w wysokich dawkach np. metyloprednison 1000mg/m ²)	<ul style="list-style-type: none"> U wyselekcjonowanych chorych – allotransplantacja W codziennej praktyce - bendamustyna 	<ul style="list-style-type: none"> - Autotransplantacja lub allotransplantacja w zależności od możliwości klinicznych i dostępności dawcy - Radioimmunoterapia
	<ul style="list-style-type: none"> - Schematy CHOP, CMC - Schematy wielolekowe zawierające analogi puryn - Brak aktywnego leczenia w przypadkach opornych na rytuksymab nie wchodzi w grę, bo taka postawa byłaby możliwa w przypadku zupełnie bezobjawowych (pacjentów – przyp. autora) 	Ograniczy stosowanie rytuksymabu lub schematów zawierających rytuksymab	Przy oporności na rytuksymab wykorzystuje się bardziej agresywne protokoły chemioterapii.	Nie spotkałem randomizowanych badań dotyczących tych okoliczności – mimo wszystko są one tańsze od schematów zawierających rytuksymab ale zdecydowanie bardziej toksyczne	<ul style="list-style-type: none"> - Alemtuzumab+chemia u osób nie kwalifikujących się do Allo-SCT (ESMO) - Wysokodawkowa chemioterapia z auto SCT (dotyczy chłoniaków grudkowych) - Radioimmunoterapia w ośrodkach klinicznych

Uzyskano tylko dwie opinie eksperckie. Wynika z nich, że obecnie w Polsce u pacjentów z rozważanej populacji docelowej stosuje się zazwyczaj różnego rodzaju schematy chemioterapeutyczne, następnie autotransplantacje i allotransplantację komórek macierzystych oraz radioterapię irbitimumabem tiuksetanem.

W odniesieniu do chemioterapeutyków, są one refundowane w ramach leczenia szpitalnego zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego – znajdują się na 'Wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii' lub na 'Wykazie substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonych w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 roku – Prawo farmaceutyczne z rozpoznaniami wg ICD10'.⁸

Przeszczepienie autologicznych i allogenicznych komórek macierzystych również refundowane jest w ramach leczenia szpitalnego zgodnie z w/w Rozporządzeniem – w tzw. Jednorodnych Grupach Pacjentów.^{6,9}

Ibrytomomab tiuksetan refundowany jest zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych finansowany – w ramach programu lekowego 'Leczenie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej'.^{10,11}

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena tego wyboru dokonana przez analityków Agencji znajduje się w tabeli poniżej.

⁸ <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m491&ms=0&ml=pl&mi=56&mx=0&mt=&my=131&ma=013529> (dostęp 07.02.2013)

⁹ <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5232> (dostęp 07.02.2013)

¹⁰ <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m491&ms=0&ml=pl&mi=56&mx=0&mt=&my=131&ma=013524> (dostęp 07.02.2013)

¹¹ <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4622> (dostęp 07.02.2013)

Tab. 6. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Jak wynika z wytycznych PTOK oraz opinii ekspertów, do których zwrócili się analitycy Agencji z prośbą o stanowisko, z zabiegów transplantacyjnych, obok ██████████, możliwe jest, chociaż rzadsze lub u wybranych pacjentów, także przeprowadzenie allotransplantacji (PTOK 2011). Wnioskodawca nie wskazał tej interwencji jako potencjalnego komparatora dla bendamustyny.

Z kolei w odniesieniu do makroglobulinemii Waldenströma PTOK wskazuje, że w przypadku oporności na leczenie bądź nawrotu wykorzystuje się wielolekową chemioterapię (np. LOP, COP, CHOP) bądź talidomid (PTOK 2011). ██████████

Prof. ██████████ w swojej opinii przesłanej do AOTM wskazał, że zgodnie z rekomendacjami European Society for Medical Oncology u osób nie kwalifikujących się do allotransplantacji komórek macierzystych stosuje się alemtuzumab w skojarzeniu z chemioterapią. Analitycy Agencji nie znaleźli takich rekomendacji ESMO w odniesieniu do populacji docelowej rozpatrywanej w niniejszej analizie. Ponadto, alemtuzumab nie jest w Polsce refundowany ani w ramach tzw. katalogu chemioterapii ani specyficznego programu lekowego, zatem jego stosowanie możliwe jest w ramach programu chemioterapii niestandardowej, co ogranicza jego dostępność dla pacjentów.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Poniżej przedstawiono kluczowe informacje i wnioski obecne w jedynym wyszukany przez wnioskodawcę przeglądzie systematycznym dotyczącym bendamustyny. Należy zwrócić uwagę, że przegląd ten nie skupiał się jedynie na efektywności leku w leczeniu chłoniaków nieziarniczych, ale także w innych jego wskazaniach rejestracyjnych. Ponadto, w omawianym przeglądzie, dla populacji chorych z indolentnym NHL, leczonych wcześniej rytuksymabem, włączono jedynie 2 z 3 badań ostatecznie wyszukanych dla bendamustyny – Kahl 2010 i Friedberg 2008 (opisane w dalszej części analizy).

Tab. 9. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną bendamustyny w NHL

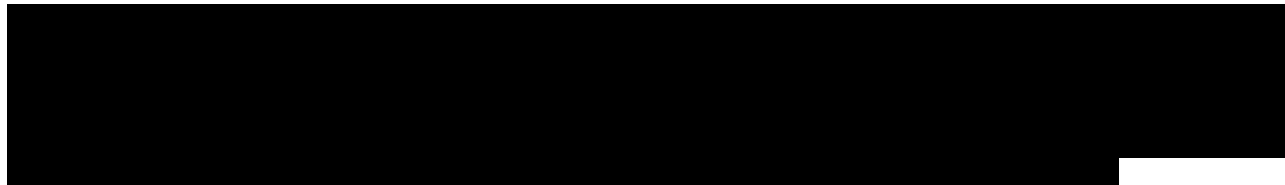
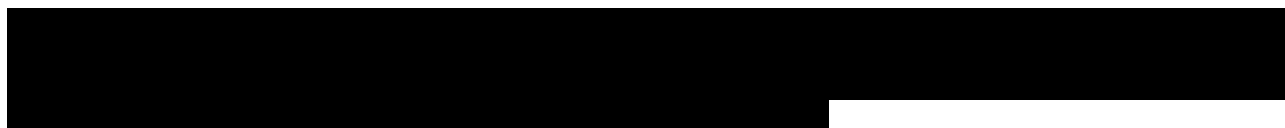
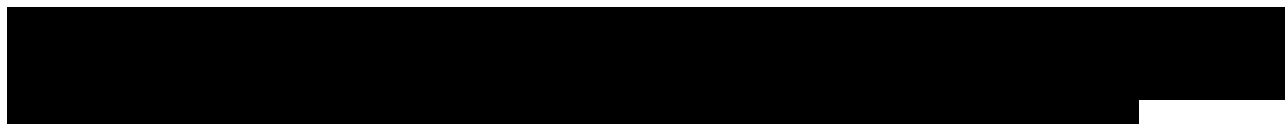
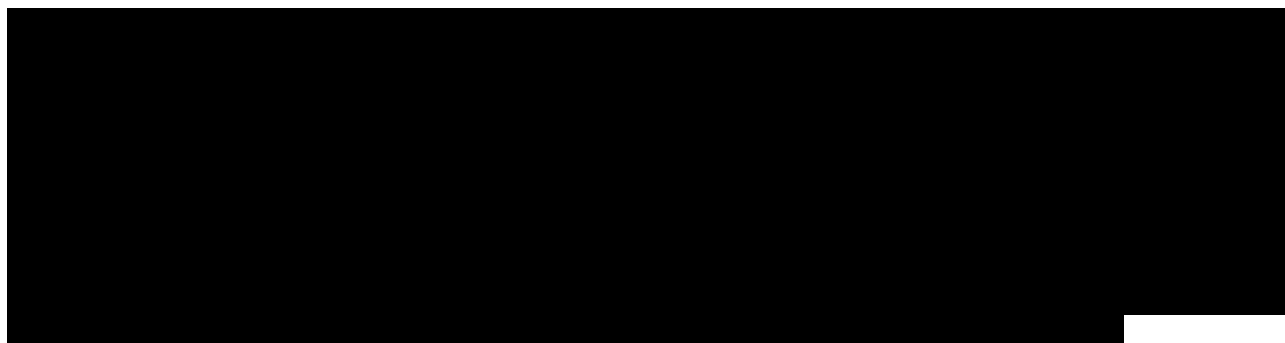
Publikacja	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Tageja 2010</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> b/d</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa bendamustyny w leczeniu nowotworów układu limfoproliferacyjnego.</p> <p>Bazy i przedział czasu objęty wyszukiwaniem: MEDLINE i Pubmed - 1970–2010, American Society of Hematology – 2004–2009, American Society of Clinical Oncology - 1995–2009</p>	<p>Populacja: chorzy na nowotworów układu limfoproliferacyjnego</p> <p>Interwencja: Bendamustyna</p> <p>Komparatory: Dowolny</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia całkowitego (OS); • czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS); • czas trwania odpowiedzi (DOR); • odpowiedź całkowita (CR); • odpowiedź częściowa (PR). <p>Metodyka: badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa bendamustyny, a także badania dotyczące farmakologii, farmakokinetyki oraz badania przedkliniczne</p>	<p>Włączone badania: 4 dla zastosowania bendamustyny zgodnie z rozważanym wnioskiem refundacyjnym.</p> <p>Kluczowe wyniki w odniesieniu do stosowania bendamustyny w rozważanej populacji docelowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bendamustyna indukuje remisję u więcej niż trzech czwartych chorych z opornym na rytuksymab indolentnym NHL. - Bendamustyna była dość dobrze tolerowana w badaniach klinicznych (również na inne wskazania, w których jest zarejestrowana – przyp. autora), rzadko wywołując łysienie.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

W dostarczonym APD, w części dotyczącej problem zdrowotnego i populacji docelowej wnioskodawca stwierdził, że w analizie rozpatrywane będą następujące chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu:

- chłoniak grudkowy (FL),
- makroglobulinemia Waldenströma (MW) oraz
- chłoniak strefy brzeżnej (MZL) z podtypami:
 - i. Pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej (MALT),
 - ii. Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (SMZL),
 - iii. Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (NMZL).



3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Założonym celem przeprowadzonej strategii wyszukiwania dowodów naukowych w bazach medycznych było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa bendamustyny w monoterapii rozważanej w niniejszej analizie populacji docelowej, z wybranymi w ramach analizy problemu decyzyjnego komparatorami.

W pierwszym etapie opracowano i zastosowano strategię wyszukiwania w bazach głównych – Medline i Embase z datą odcięcia 03.09.2012 r. oraz The Cochrane Central Register of Controlled Trials z datą odcięcia 13.09.2012. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do jednostki

chorobowej, komparatorów oraz punktów końcowych – stosowano jedynie zapytania dotyczące bendamustyny i jej synonimów. Hasła były wprowadzane prawidłowo, łączone były też prawidłowymi operatorami Boole'a. Taka szeroka strategia dała bardzo dużo rekordów, szczególnie w bazach Medline oraz Embase (prawie 1800), ale dzięki temu umożliwiała odnalezienie wszelkich badań z zastosowaniem wnioskowanej technologii.

Dodatkowo przeszukano bazę CRD oraz strony internetowe EMA, FDA, WHO w tym Uppsala Monitoring Centre oraz URPLWMIPB, gdzie wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy substancji czynnej i nazw handlowych interwencji badanej.

Zgodnie z deklaracjami wnioskodawcy, odnalezione w wyniku przeszukiwania publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonywało niezależnie dwóch analityków, a w przypadku braku zgodności decyzje podejmowano wraz z trzecim analitykiem na drodze konsensusu. Selekcja została oparta na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia badań (patrz poniżej pkt 3.3.1.2.).

Załączono diagram PRISMA skupiający rekordy z baz głównych i dodatkowych, w tym przeszukanych stron internetowych, który przedstawia wyczerpujący opis selekcji doniesień na poszczególnych jej etapach.

Podsumowując, metodologia przeszukiwania doniesień w pierwszym etapie była zgodna z wytycznymi AOTM.

W etapie pierwszym przeglądu systematycznego odnaleziono jedynie badania jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo bendamustyny w monoterapii w leczeniu rozpatrywanej populacji chorych. Dlatego przeprowadzono analogiczny drugi etap wyszukiwania, który miał na celu odnalezienie badań w w/w bazach głównych dotyczących komparatorów – zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji oraz komparatorów i ich synonimów. W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. Datą odcięcia był 13.09.2012. Hasła były wprowadzane prawidłowo, łączone były też prawidłowymi operatorami Boole'a.

Zgodnie z deklaracjami wnioskodawcy, odnalezione w wyniku przeszukiwania publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonywało niezależnie dwóch analityków, a w przypadku braku zgodności decyzje podejmowano wraz z trzecim analitykiem na drodze konsensusu. Selekcja została oparta na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia (patrz poniżej pkt 3.3.1.2.).

Załączono diagram PRISMA skupiający rekordy z baz głównych i dodatkowych, w tym przeszukanych stron internetowych, który przedstawia wyczerpujący opis selekcji doniesień na poszczególnych jej etapach.

Podsumowując, metodologia przeszukiwania doniesień w drugim etapie była zgodna z wytycznymi AOTM.

W wyniku powtórzenia strategii wyszukiwania przez analityków Agencji w bazie Medline przez Pubmed otrzymano końcowy wynik różny niż w analizie wnioskodawcy dla drugiego etapu wyszukiwania (953 zamiast 934). Baza Embase przez Ovid oraz Cochrane Library nie daje możliwości powtórzenia wyników wyszukiwania dla konkretnej daty, w związku z czym nie było możliwe dokładne zweryfikowanie wykonanego wyszukiwania.

Ze względu na ograniczenia czasowe, analitycy Agencji nie przeprowadzili własnego pełnego przeglądu systematycznego. Przeprowadzili natomiast skrócone wyszukiwanie w bazach Medline przez Pubmed oraz Cochrane z zastosowaniem odpowiednich słów kluczowych i nie zidentyfikowali innych badań niż włączone ostatecznie przez wnioskodawcę.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela poniżej przedstawia kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tab. 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	chorzy z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab (włączano także badania, w których nie podano dokładnego czasu wystąpienia progresji).	Inna niż w kryteriach włączenia.	W odniesieniu do potencjalnie włączonych badań, w których nie podano dokładnego czasu od podania rytuksymabu do wystąpienia progresji, należy zachować ostrożność – ChPL oraz program lekowy dla bendamustyny wymaga maksymalnie 6 miesięcy takiego odstępu

Interwencja	Etap I	[REDACTED]	Inna niż w kryteriach włączenia.	[REDACTED]
	bendamustyna w monoterapii (dawka 120mg/m ² powierzchni ciała);	[REDACTED]		
Komparatory	- dowolny; - brak w przypadku badań jednoramiennych;		nie dotyczy	brak
Punkty końcowe	wszystkie istotne w analizowanym problemie zdrowotnym, m.in. przeżycie całkowite (OS – ang. overall survival), jakość życia (QoL – ang. quality of life), czas wolny od progresji choroby (PFS – ang. progression free survival), wskaźnik odpowiedzi ogółem (ORR – ang. overall response rate), odpowiedź całkowita (CR – ang. complete response), odpowiedź częściowa (PR – ang. partial response) długość trwania odpowiedzi (DOR – ang. duration of response), stabilizacja choroby (SD – ang. stable disease), progresja choroby (PD - progressive disease) oraz profil bezpieczeństwa;		nieistotne dla chorego (surogaty)	brak
Typ badań	badania wtórne: przeglądy systematyczne spełniające kryterium populacji i interwencji badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> • badania eksperymentalne z grupą kontrolną (dwuramiennie), porównujące bendamustynę z którymkolwiek komparatorem lub z jakąkolwiek inną technologią (do potencjalnych porównań pośrednich lub ekstrakcji danych z jednej grupy) lub bez grupy kontrolnej (jednoramiennie) (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa); • badania obserwacyjne z grupą kontrolną (dwuramiennie), porównujące bendamustynę z którymkolwiek komparatorem lub z jakąkolwiek inną technologią (do ekstrakcji danych z jednej grupy) lub bez grupy kontrolnej (jednoramiennie) (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa); 		przeglądy niesystematyczne, opracowania poglądowe.	brak
Inne kryteria	publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.		publikacje w językach innych niż wymienione	Brak

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył **3 badania kliniczne** nad zastosowaniem bendamustyny w monoterapii w dawce 120 mg/m² w rozważanej populacji chorych – badania Kahl 2010, Ohmachi 2010 i Friedberg 2008. Badania te, jak wskazano w pkt. 3.3.1.1., były badaniami **jednoramiennymi**.

W celu umożliwienia zestawienia wyników dla bendamustyny z wynikami dla jej komparatorów, wnioskodawca włączył do przeglądu również jednoramiennie badania, oceniające efektywność kliniczną w rozpatrywanej populacji chorych:

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Tab. 7. Charakterystyka badań nad bendamustyną włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje		Populacja			Punkty końcowe
		Schemat dawkowania	Uwagi	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Liczebność grup	
<p>Kahl 2010, <u>Źródło finansowania:</u> Cephalon, Inc.</p>	<p>Badanie eksperymentalne, jednoramienne, wieloosrodkowe Liczba ośrodków: 28 (Stany Zjednoczone, Kanada) Okres obserwacji: 21 m-cy, jeżeli nie następowała progresja choroby, chorzy byli obserwowani przez okres maksymalnie 2 lat Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej p poniżej 0,05 Klasyfikacja AOTM: w klasyfikacji AOTM nie uwzględniono badania eksperymentalnego jednoramiennego, zatem ocena nie jest możliwa</p>	<p>Bendamustyna 120 mg/m² i.v., przez 60-120 minut dnia 1. i 2., co 3 tygodnie, planowano 6-8 cykli, lek podawany przez dwa pierwsze dni cyklu. W przypadku toksyczności hematologicznej 4 stopnia bądź toksyczności niehematologicznej 3-4 stopnia w którymkolwiek z cykli, w kolejnym cyklu dawkę bendamustyny zmniejszono do 90 mg/m² p.c. Jeśli nadal obserwowano toksyczność hematologiczną 4 stopnia lub toksyczność niehematologiczną 3-4 stopnia, dawkę zmniejszono ponownie, do 60 mg/m² p.c. Jeśli toksyczność nie ustępowała, przerywano leczenie. Zmniejszone dawki nie były zwiększane do końca badania.</p>	<p>Redukcja dawki do 90 mg/m² wystąpiła u 20 chorych, a do dawki 60 mg/m² u 4 chorych z powodu toksyczności hematologicznych i niehematologicznych. Redukcje te utrzymywane były do końca badania; kolejne cykle rozpoczynane były tylko przy toksyczność ≤ 1, całkowita liczba neutrofilii ≥ 1000 komórek/mm³, liczbie płytek ≥ 75 000 komórek/mm³; kolejne dawki mogły być odraczone do 4 tygodni, dopóki powyższe kryteria nie były spełnione – powyżej 4 tyg chorzy byli wykluczani z protokołu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; stan sprawności WHO ≤ 2; zdiagnozowany indolentny NHL; oporność na R, zdefiniowana jako brak obiektywnej odpowiedzi lub udokumentowana progresja w ciągu 6 m-cy od: <ul style="list-style-type: none"> otrzymania pierwszej dawki pierwszego kursu R (≥ 4 x 375 mg/m²/tydzień); zakończenia terapii R lub progresji przed kolejną dawką R; zakończenia pełnego kursu R w połączeniu z chemioterapią; zmiany mierzone dwuwymiarowo, gdzie wielkość co najmniej jednej ze zmian nowotworowych ≥ 2 cm w przynajmniej 1 wymiarze; 1 – 3 wcześniejsze chemioterapie, autologiczny przeszczep komórek macierzystych nie był powodem wykluczenia; kompletna historia choroby, badania lekarskie, tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny, ocena szpiku kostnego, elektrokardiogram, badanie poziomu dehydrogenazy mleczanowej; całkowita liczba neutrofilii ≥ 1000 komórek/mm³; liczba trombocytów ≥ 100 000 komórek/mm³ (lub ≥ 75 000 w trombocytopenii); klirens kreatyniny > 30 mL/min; prawidłowe funkcjonowanie wątroby (<2,5 x przekroczona górna granica normy dla aminotransferazy asparaginowej i alaninowej oraz <1,5 x dla całkowitej bilirubiny). 	<ul style="list-style-type: none"> chemioterapia, immunoterapia, radioimmunoterapia lub terapia bendamustyną w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem leczenia; niepowodzenie terapii z powodu efektów ubocznych związanych z poprzednim leczeniem; leczenie MGF(<i>myeloid growth factor</i>) w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem badania, jednak dozwolone było przewlekłe leczenie erytropoetyną; stosowanie kortykosteroidów w dawce terapeutycznej w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem badania; transformacja choroby; wcześniejsza chemioterapia w połączeniu z allogenicznym przeszczepem komórek macierzystych; jednocześnie aktywne inne nowotwory (z wyjątkiem nieczerniakowego nowotworu skóry, raka szyjki macicy i raka prostaty leczonego terapią hormonalną) chłoniak centralnego układu nerwowego lub chłoniak opon mózgowo - rdzeniowych; poważne zakażenia; fizyczny lub psychiczny stan chorego, mogący kolidować z osiągnięciem celu badania; ciąża lub laktacja; przewidywane przeżycie < 3 miesiące. 	<p>Liczba chorych w badaniu: 100 Liczba chorych odpowiadających populacji docelowej: 79</p>	<p>CR, Cru, PR, SD, PD, profil bezpieczeństwa</p>
<p>Ohmachi 2010 <u>Źródło</u></p>	<p>Badanie eksperymentalne, jednoramienne,</p>	<p>Bendamustyna 120 mg/m² i.v., przez 60 minut 1. i 2. Co 3</p>	<p>Dawkę zmniejszono do 90 mg/m² u chorych: • z neutropenią 4. stopnia</p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek 20-75 lat, zdiagnozowany indolentny nieziarniczy chłoniak B-komórkowy (B-NHL) lub 	<ul style="list-style-type: none"> widoczne zakażenie (w tym wirusowe), inne poważne schorzenia, 	<p>Liczba chorych w badaniu: 58 Liczba chorych</p>	<p>PFS, % chorych z rocznym</p>

<p><u>finansowani</u> a: Symbio Pharmaceu ticals</p>	<p>wieloośrodkowe Liczba ośrodków: 17 (Japonia) Okres obserwacji: 6-8 cykli (cykl – 21 dni) + okres obserwacji (ang. follow-up): mediana 12,6 mies. (zakres: 1,3- 17,9) Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej p poniżej 0,05 Klasyfikacja AOTM: w klasyfikacji AOTM nie uwzględniono badania eksperymentalnego o jednoramiennego, zatem ocenia nie jest możliwa</p>	<p>tygodnie, planowano 6 cykli Profilaktyczne stosowano leki przeciwwymiotne oraz antybiotyki zapobiegające powstawaniu zakażeń oportunistycznych. W ciągu cykli 2.-6. dozwolone było stosowanie G-CSF oraz w ciągu cyklu 1, przy rozpoznaneniu neutropenii min. 3. stopnia. Chorym z dużą masą nowotworu zalecano profilaktyczne stosowanie np. allopuryzolu , aby zapobiec rozpadowi guza.</p>	<p>utrzymującą się dłużej niż 1 tydzień (mimo zastosowania leczenia czynnikami stymulującym tworzenie kolonii granulocytów GCS-F), • z gorączką neutropeniczną (min. 3 stopień neutropenii, przy gorączce min. 38,5 st. C) utrzymującą się co najmniej 3 dni • z liczbą płytek krwi mniejszą niż 10 tys./μL • ze skłonnością do krwotoków wymagającą transfuzji płytek krwi • u których wystąpiły działania niepożądane 3. lub 4. stopnia (wg uznania badacza) W przypadku kolejnego wystąpienia działań niepożądanych dawkę zmniejszono do 60 mg/m². Jeśli działania nie ustąpiły, przerywano leczenie.</p>	<p>MCL; • brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie/nawrót choroby po ukończeniu leczenia (dowolna liczba terapii), • mierzalna zmiana patologiczna większa niż 1,5 cm w jednym wymiarze, • 1. lub 2. stopień wg skali ECOG (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>), • oczekiwana długość życia min. 3 miesiące; • odpowiednie wyniki badań: o krwi: neutrofile – min. 1500/μL, płytki krwi min. 100 tys./μL, o nerek: kreatynina w surowicy: wynik maks. 1,5 x górny granica normy w każdej placówce badawczej, o wątroby: AspAT i ALT: wynik maks. 2 x górna granica normy, bilirubina całkowita: wynik maks. 1,5 x górna granica normy, o układu oddechowego i krążenia: ciśnienie parcjalne tlenu w krwi tętniczej min. 65 mmHg, brak zmian w elektrokardiogramie wymagających leczenia, • brak efektu przeniesienia z poprzedniego leczenia, wymagany okres całkowitej eliminacji leku (wash-out period) (min. 3 miesiące w przypadku leczenia przeciwciałami).</p>	<p>•naciek chłoniakowy w układzie nerwowym, •czynny nowotwór złośliwy, inny niż chłoniak.</p>	<p>odpowiadając h populacji docelowej: 55 <u>W badaniu nie podano informacji o czasie, w którym nastąpiło niepowodzenie leczenia.</u></p>	<p>PFS, CR, Cru, PR, SD, PD, profil bezpieczeńst wa.</p>
<p>Friedberg 2008 <u>Źródło finansowani</u> a: Cephalon, Inc.</p>	<p>Badanie eksperymentalne , jednoramienne, wieloośrodkowe Liczba ośrodków: 14 (Stany Zjednoczone); Okres obserwacji: 18 m-cy, jeżeli nie następowała progresja choroby, chorzy byli obserwowani przez okres maksymalnie 2 lat Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej p</p>	<p>Bendamustyna 120 mg/m² i.v., przez 30-60 minut dnia 1. i 2., co 3 tygodnie, planowano 6 cykli. Chorzy leczeni w 6 cyklach aż do momentu odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby. Dodatkowe 6 cykli mogło być stosowane aż do momentu wystąpienia progresji choroby lub pojawienia się groźnej toksyczności. Dawkę zmniejszono do 90 mg/m² u chorych: z toksycznością</p>	<p>Leczenie nie mogło być kontynuowane w przypadku progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanej toksyczności; możliwa była redukcja dawki do 90 wystąpiła u 15 chorych, a do 60 mg/m² u 4 chorych z powodu toksyczności hematologicznych i niehematologicznych; kolejne cykle rozpoczynane były tylko przy toksyczność \leq 1 (NCI-CTCAE), całkowita liczba neutrofilii \geq 1000 komórek/mm³, liczbie płytek \geq 75 000</p>	<p>• wiek \geq 18 lat; • stan sprawności WHO \leq 2; • zdiagnozowany indolentny NHL (FL, SLL, WM, MZL), lub indolentny NHL transformowany do bardziej agresywnej formy; • rytuksymab we wcześniejszych terapiach, oraz oporność względem niego, definiowana jako brak odpowiedzi lub progresji w ciągu 6 miesięcy od zakończenia terapii; • brak tolerancji względem rytuksymabu; • maksymalnie 3 wcześniejsze unikatowe (nowe kombinacje leków) chemioterapie, włączając autologiczny przeszczep komórek macierzystych; • całkowita liczba neutrofilii \geq 1000 komórek/mm³; • liczba trombocytów \geq 100 000</p>	<p>•wcześniejsza chemioterapia/immunoterapia w ciągu 3 tygodni przed rozpoczęciem leczenia; •niepowodzenie terapii z powodu efektów ubocznych; •eksperymentalne leczenie w ciągu ostatnich 28 dni; •leczenie HGF(<i>hematopoietic growth factor</i>) w ciągu ostatnich 14 dni, jednak dozwolone było przewlekłe leczenie erytropoetyną; •stosowanie kortykosteroidów w dawce terapeutycznej; •transplantacja allogeniczna; •jednocześnie aktywne inne nowotwory (z wyjątkiem nieczerniakowego nowotworu</p>	<p>Liczba chorych w badaniu: 76 Liczba chorych odpowiadając h populacji docelowej: 65</p>	<p>PFS, CR, Cru, PR, SD, PD, DOR, profil bezpieczeńst wa</p>

	poniżej 0,05 Klasyfikacja AOTM: w klasyfikacji AOTM nie uwzględniono badania eksperymentalnego jednoramiennego, zatem ocena nie jest możliwa	hematologiczną 4. stopnia lub toksyczością niehematologiczną min. 3. stopnia. Jeśli przy tej dawce nie ustąpiła toksyczość hematologiczna 4. stopnia lub toksyczość niehematologiczna min. 3. stopnia, dawkę zmniejszono do 60 mg/m ² . W przypadku, gdy toksyczość nadal się utrzymywała, leczenie przerywano.	komórek/mm ³ .	komórek/mm ³ ; • prawidłowe funkcjonowanie nerek i wątroby.	skóry, raka szyjki macicy i pęcherza moczowego); • chłoniak centralnego układu nerwowego; • poważne zakażenia; • fizyczny lub psychiczny stan chorego, mogący kolidować z osiągnięciem celu badania; • ciąża lub laktacja; • przewidywane przeżycie < 3 miesiące.		
--	---	--	---------------------------	---	--	--	--

Tab. 12. Charakterystyka badań nad komparatorami dla bendamustyny włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje		Populacja			Punkty końcowe
		Schemat dawkowania	Uwagi	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Liczebność grup	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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]

--	--	--	--	--	--	--	--

Tab. 13. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Definicja	Badanie
PFS	czas (w miesiącach) od podania pierwszej dawki badanego leku do pierwszego udokumentowanego postępu choroby, śmierci bez względu na przyczynę lub zmiany leczenia ze względu na rozwój choroby, którekolwiek wystąpiło jako pierwsze	██████████
	TTP-time to progression tzn. czas do progresji choroby, definiowany jako czas od podania pierwszej dawki badanego leku do wystąpienia progresji choroby	██████████
	czas od radioimmunoterapii do progresji lub nawrotu choroby	██████████
OS	czas liczony od dnia dokonania przeszczepienia do zgonu	██████████
3-letni OS	odsetek chorych u których wystąpił 3-letni OS, liczony od wystąpienia nawrotu lub progresji choroby do zgonu z dowolnej przyczyny	██████████
Odpowiedź na leczenie	CR, PR, SD i PD oceniane zgodnie z kryteriami IWRC	██
	CR, PR, SD i PD oceniane zgodnie z kryteriami IWRC lub skorygowanymi kryteriami RC	██
CR	zan k wszystkich, mierzalnych nowotworowych zmian skórnych. Odpowiedź ta, jeśli tylko było to możliwe była potwierdzana	██████████

	immunohistologicznie i genetycznie.	
	eliminacja nieprawidłowego wychwytu 18-fluoro-deoksyglukozy badanego za pomocą PET oraz zanik powiązanych struktur w homologicznych skanach uzyskanych metodą tomografii komputerowej (po 12 tygodniach od zastosowania terapii); w badaniu określana jako CR i NED, ang. <i>no evidence of disease</i>)	██████████
CR/CRu	każdy rodzaj odpowiedzi na leczenie inny niż ustalona odrębnymi kryteriami PR	██████████
PR	zmniejszenie się o przynajmniej 25% nowotworowych zmian skórnych, bez jednoczesnego wzrostu pozostałych lub pojawienia się kolejnych, nowych zmian	██████████
	jakakolwiek mierzalna zmiana nowotworowa widoczna dzięki metodom obrazowania lub zajęcie szpiku kostnego stwierdzone za pomocą aspiracyjnej biopsji cienkoigłowej	██████████
	zmniejszenie powierzchni zmian nowotworowych o co najmniej 50% w ciągu 12-tygodniowego okresu (w badaniu znalazło się określenie MR, ang. <i>mixed response</i>)	██████████
SD	brak powiększenia lub zmniejszenia o przynajmniej 25% mierzalnych zmian nowotworowych	██████████
PD	każdy zaobserwowany wzrost o przynajmniej 25% mierzalnych zmian nowotworowych lub wykrycie nowej zmiany	██████████
DOR	liczba miesięcy od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do udokumentowanego postępu choroby, śmierci bez względu na przyczynę lub zmiany leczenia ze względu na rozwój choroby	██████████
	liczony od 1. dnia odpowiedzi na leczenie do dnia progresji	██████████
EFS	czas liczony między pierwszym podaniem leku a stwierdzeniem niepowodzenia leczenia, w tym nawrotu/progresji choroby, rozpoczęcia kolejnego leczenia przeciwnowotworowego, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz zgonu związanego z chorobą	██████████
co najmniej roczny EFS	odsetek osób z EFS dłuższym niż 12 miesięcy	██████████
3-letni EFS	odsetek osób u których wystąpił 3-letni EFS liczony od wystąpienia nawrotu lub progresji choroby do zgonu z dowolnej przyczyny, kolejnego nawrotu/kolejnej progresji lub ostatniego badania kontrolnego	██████████
TTRes	czas od podania terapii do pierwszej odpowiedzi na leczenie (w tygodniach)	██████████
TTRel	czas od podania terapii do pojawienia się nowych objawów choroby	██████████
TTNT	czas liczony od pierwszego podania leku do momentu rozpoczęcia kolejnego leczenia przeciwcłoniakowego)	██████████
FFS	czas liczony od dnia dokonania przeszczepienia do niepowodzenia, które było definiowane jako progresja/nawrót choroby lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny po operacji.	██████████
Przeżycie wolne od choroby	odsetek chorych żywych lub w remisji choroby w momencie dokonywania oceny OS i FFS	██████████

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ograniczenia analizy wg wnioskodawcy są następujące

[Redacted content]

W opinii analityków Agencji przedstawione przez wnioskodawcę ograniczenia badań są słuszne. W pierwszej kolejności na uwagę zwraca fakt niewielkiej wiarygodności badań nad bendamustyną – badania te były badaniami nieporównawczymi, jednoramiennymi, a więc nie można na ich podstawie jednoznacznie zinterpretować efektywności klinicznej ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu wobec innych zamiennych interwencji. Populacyjnie badania te nie były też duże, rozkład cech pacjentów był różny, a w odniesieniu do badania Olmachi 2010 nie ma pewności co do tego, w jakim czasie po lub w trakcie leczenia rytuksymabem doszło do progresji choroby. Uwagę zwraca również spora heterogeniczność pacjentów włączonych do badań pod względem wcześniejszego, przed bendamustyną, zastosowania rytuksymabu – część z nich stosowało go w leczeniu indukcyjnym w skojarzeniu z chemioterapią, część w monoterapii, a część w leczeniu podtrzymującym.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wg wnioskodawcy „

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Takie podejście w analizie wnioskodawcy zbiega się z opinią analityków Agencji.

[Redacted text block]

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Po analizie charakterystyki badań, analitycy Agencji, ze względu na niską wartość dowodową, zdecydowali nie analizować i nie przedstawiać wyników dla badań, w których rozpatrywanej populacji docelowej odpowiedziało mniej niż 30 osób. Liczba 30 została wybrana ze względu na fakt, że w badaniach statystycznych stanowi ona granicę, poniżej której wnioskowanie na temat reprezentatywności wyników jest bardzo niepewne. Dodatkowo, wiarygodność takiego wnioskowania obniżają ograniczenia przytoczone w pkt. 3.3.1.4. Zauważyć również należy, że w 3 włączonych badaniach nad bendamustyną brało udział od 48 do 79 pacjentów odpowiadających rozpatrywanej populacji docelowej, zatem zestawianie wyników dla takiej liczebności z wynikami badań o mniejszej populacji, szczególnie gdy mowa o kilku pacjentów, wprowadzałoby nierównowagę wynikającą z nieporównywalnych prób.

Zatem, badania wykluczone z analizy przez analityków Agencji to badania

Bendamustyna

W dostępnych badaniach nad bendamustyną prezentowano wyniki dla podgrup pacjentów ze względu na typ histopatologiczny chłoniaka, co umożliwiło wyekstrahowanie wyników dla indolentnych chłoniaków nieziarniczych (w badaniu Friedberg 2008 dodatkowo uwzględniona była przewlekła białaczka limfatyczna – postać SLL oraz transformowany chłoniak z komórek B, w badaniu Kahl 2010 przewlekła białaczka limfatyczna – postać SLL), a następnie – wyniki dla postaci grudkowej chłoniaka nieziarniczego, który też występował w przeważającej większości u chorych rekrutowanych do w/w badań.

W badaniu Friedberg 2008 spośród 48 pacjentów z indolentnym NHL 45 było z FL, 2 z chłoniakiem strefy brzeżnej i 1 z MW.

W badaniu Ohmachi 2010 spośród 55 pacjentów z indolentnym NHL 52 było z FL, 1 z MW, 1 z MALT oraz 1 z NMZL.

W badaniu Kahl 2010 spośród 79 pacjentów z indolentnym NHL 62 było z FL, 16 z chłoniakiem strefy brzeżnej i jeden z chłoniakiem limfoplazmatycznym.

Wyniki przedstawiają tabele poniżej.

Tab. 8. Ocena skuteczności bendamustyny w leczeniu chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym (w tym FL) uprzednio leczonych rytuksymabem

Badanie	N	Ok. obs. po terapii [m-ce: mediana, (zakres)]*	Punkty końcowe										
			PFS [m-ce] mediana (95% CI)	roczny PFS [% (liczba chorych)] **	ORR [% (liczba chorych)]	CR/CRu [% (liczba chorych)]		PR [% (liczba chorych)]		SD [% (liczba chorych)]	PD [% (liczba chorych)]	DOR [m-ce] mediana (95% CI)	
<i>Friedberg 2008</i>	48	26	8,3 (6,6; 10,9)	b/d	83,3 (40)	39,6 (19)		43,8 (21)		4,2 (2)	10,4 (5)	9 (5,8; 16,7)	
<i>Ohmachi 2010</i>	55	12,6 (1,3-17,9)	nie osiągnięto	70,7 (41)	90,9 (50)	IWRC	skorygowane RC	IWRC	skorygowane RC	IWRC	skorygowane RC	1,8 (1)***	b/d
						36,4 (20)/30,9 (17)	53,4 (31)	23,6 (13)	37,9 (22)	9,1 (5)	6,9 (4)		
<i>Kahl 2010</i>	79	11,8	b/d	b/d	75,9 (60)	16,5 (13)/3,8 (3)		55,7 (44)		15,2 (12)	7,6 (6)	b/d	

N – liczba chorych, * w publikacji okres obserwacji po terapii podano dla wszystkich chorych z badania, **estymowany, ***po okresie obserwacji 12,6 miesięcy (1,3-17,9), u 19 chorych odnotowano progresję choroby

Tab. 15. Ocena skuteczności bendamustyny w leczeniu chorych z FL uprzednio leczonych rytuksymabem.

Badanie	N	Okr. obs. po terapii [m-ce: mediana, (zakres)]*	Punkty końcowe							
			PFS [m-ce] mediana (95% CI)	roczny PFS [% (liczba chorych)]	ORR [% (liczba chorych)]	CR/CRu [% (liczba chorych)]	PR [% (liczba chorych)]	SD [% (liczba chorych)]	PD [% (liczba chorych)]	DOR [m-ce] mediana (95% CI)
<i>Friedberg 2008</i>	45	26 (b/d)	b/d	b/d	82,2 (37)	37,8 (17)	44,4 (20)	4,4 (2)	11,1 (5)	b/d
<i>Ohmachi 2010</i>	52	12,6 (1,3-17,9)	Nie osiągnięto	b/d	90,4 (47)	36,5 (19)/32,7 (17)	21,2 (11)	9,6 (5)	0	b/d
<i>Kahl 2010</i>	62	11,8 (b/d)	b/d	b/d	74,2 (46)	14,5 (9)/4,8 (3)	54,8 (34)	14,5 (9)	9,7 (6)	b/d

N – liczba chorych, * w publikacji okres obserwacji po terapii podano dla wszystkich chorych z badania

W odniesieniu do wszystkich pacjentów cierpiących na NHL indolentne, u których doszło do progresji po leczeniu rytuksymabem (okres obserwacji po terapii podano dla wszystkich chorych z badania, nie tylko dla pacjentów z NHL indolentnymi, ze względu na brak możliwości ekstrakcji takich danych):

- w badaniu Friedberg 2008, w którym mediana okresu obserwacji była najdłuższa i wynosiła 26 miesięcy, mediana PFS wyniosła 8,3 miesiąca (zakres 6,6 – 10,9), brak było danych dla rocznego PFS, odsetek ORR wyniósł 83,3% (z czego 39,6% CR/CRu i prawie 44% PR), choroba stabilna obserwowana była u nieco ponad 4% osób, a progresje choroby wykazało 10,4% chorych. Było to jedyne badanie, w którym podano wyniki dla parametru DOR – wyniósł on 9 miesięcy (zakres 5,8 – 16,7).

- w badaniu Ohmachi 2010, gdzie mediana okresu obserwacji wynosiła 12,6 miesiąca, nie osiągnięto mediany PFS, natomiast roczny PFS wystąpił u 70,7% chorych, odsetek ORR wyniósł prawie 91% (z czego 36,4% CR, prawie 31% CRu i 23,6% PR ocenianych z zastosowaniem IWRC), choroba była stabilna u 9,1% osób (przy ocenie IWRC), a progresje choroby wystąpiła u 1 pacjenta;

- w badaniu Kahl 2010, gdzie mediana okresu obserwacji wynosiła 11,8 miesiąca, brak jest danych na temat mediany PFS i rocznego PFS, a wartości ocenianych punktów końcowych przedstawiały się następująco: ORR uzyskano u prawie 76% pacjentów (z czego 16,5% CR, prawie 4% CRu i 55,7% PR), choroba była stabilna u nieco ponad 15% osób, a progresje wykazało 7,6% chorych.

W odniesieniu do pacjentów cierpiących na FL (okres obserwacji po terapii podano dla wszystkich chorych z badania, nie tylko dla pacjentów z FL, ze względu na brak możliwości ekstrakcji takich danych):

- w badaniu Friedberg 2008 brak jest danych na temat mediany PFS i rocznego PFS, natomiast odsetek ORR wyniósł nieco ponad 82% (z czego prawie 38% CR/CRu i 44,4% PR), choroba stabilna obserwowana była u 4,4% osób, a progresje choroby wykazało 11% chorych;

- w badaniu Ohmachi 2010 nie osiągnięto mediany PFS i nie podano rocznego PFS, natomiast odsetek ORR wyniósł 90,4% (z czego 36,5% CR, prawie 33% CRu i nieco ponad 21% PR), choroba była stabilna u 9,6% osób, a progresje choroby nie wystąpiła u żadnego pacjenta;

- w badaniu Kahl 2010 brak jest danych na temat mediany PFS i rocznego PFS, natomiast wartości ocenianych punktów końcowych przedstawiały się następująco: ORR uzyskano u nieco ponad 74% pacjentów (z czego 14,5% CR, prawie 5% CRu i prawie 55% PR), choroba była stabilna u 14,5% osób, a progresje choroby wykazało niecałe 10% chorych.

Jak opisano w pkt. 2.4.2., w procesie oceny leku w ramach procedury arbitrażowej Komitetowi do spraw Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi działającemu przy Europejskiej Agencji do spraw Leków, na poparcie stosowania bendamustyny w NHL opornych na leczenie rytuksymabem aplikant przedstawił badanie główne i badanie pomocnicze bez grupy kontrolnej oraz protokół i wstępne wyniki innego badania bez grupy kontrolnej o podobnym projekcie. Pierwszoplanowymi punktami końcowymi w przedstawionych badaniach były: ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi. W jednym z badań uzyskano ostatecznie 75% ORR, 58% PR i 14% CR, przy czym mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 40,14 tygodnia. Jak widać, chodziło zapewne o badanie Kahl 2010, którego wyniki dla całej badanej populacji są zbieżne z tymi zaprezentowanymi Komitetowi. Odnośnie pozostałych dwóch badań ocenianych w procedurze arbitrażowej, brak szczegółowych danych na ich temat w dokumentacji dostępnej na stronie EMA, jednak prawdopodobne jest, że mowa była o badaniach Friedberg 2008 oraz Ohmachi 2010, ponieważ rzeczywiście konstrukcję miały podobną do badania Kahl 2010. Dodatkowo, w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono innych badań poza trzema wyżej wskazanymi.

Skuteczność komparatorów



Badanie	N	Okr. obs. po terapii [m-ce: mediana, (zakres)]*	Punkty końcowe						
			PFS [m-ce] mediana (zakres)	ORR [% (liczba chorych)]	CR [% (liczba chorych)]	PR [% (liczba chorych)]	SD [% (liczba chorych)]	PD [% (liczba chorych)]	DOR [m-ce] mediana (zakres)

■	■	■	■	■	■	■	■	■
---	---	---	---	---	---	---	---	---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Bendamustyna

W badaniach Kahl 2010, Ohmachi 2010 i Friedberg 2008 częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych została określona dla całej próby chorych z NHL bez rozróżnienia na chłoniaki indolentne i nieindolentne – niemożliwe było zatem wyekstrahowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa dla populacji docelowej. Nie sprawia to jednak większych trudności interpretacyjnych ze względu na fakt, że przedmiotowe badania w większości dotyczyły populacji docelowej, ponadto występowanie efektów ubocznych danej terapii zazwyczaj nie zależy od choroby podstawowej, z powodu której jest podawana.

Poniżej przedstawione są tabelarycznie wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania bendamustyny z 3 w/w badań.

Tab. 17. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania bendamustyny dla wszystkich chorych z badań Kahl 2010, Ohmachi 2010, Friedberg 2008

		Działanie niepożądane % (liczba chorych)															
		Anemia					Neutropenia					Trombocytopenia					
Badanie	stopień	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	
Kahl 2010 N=100		84 (84)			7 (7)	3 (3)	94 (94)	22 (22)		38 (38)	23 (23)	83 (83)	63 (63)		19 (19)	6 (6)	88 (88)
Ohmachi 2010 N=69		36 (25)	25 (17)	3 (2)	3 (2)	67 (46)	3 (2)	15 (10)	25 (17)	48 (33)	90 (62)	45 (31)	15 (10)	10 (7)	6 (4)	75 (52)	
Friedberg 2008 N=76		36 (27)	46 (35)	12 (9)	0 (0)	94 (71)	9 (7)	22 (17)	30 (23)	24 (18)	85 (65)	36 (27)	24 (18)	16 (12)	9 (7)	85 (64)	
		Zapalenie płuc					Kandydoza					Kaszel					
Badanie	stopień	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	
Kahl 2010 N=100		7 (7)			2 (2)	9 (9)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ohmachi 2010 N=69		0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Friedberg 2008 N=76		0 (0)	0 (0)	5 (4)	0 (0)	5 (4)	4 (3)	1 (1)	3 (2)	0 (0)	8 (6)	22 (17)	7 (5)	0 (0)	0 (0)	29 (22)	
		Biegunka					Zmęczenie (spadek formy)					Infekcje					
Badanie	stopień	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	
Kahl 2010 N=100		37 (37)			5 (5)	0 (0)	42 (42)	50 (50)		12 (12)	2 (2)	64 (64)	48 (48)		15 (15)	6 (6)	69 (69)

		Działanie niepożądane % (liczba chorych)															
Ohmachi 2010 N=69		16 (11)	7 (5)	0 (0)	0 (0)	23 (16)	51 (35)	12 (8)	0 (0)	0 (0)	62 (43)	-	-	-	-	-	
Friedberg 2008 N=76		18 (14)	11 (8)	1 (1)	0 (0)	30 (23)	22 (17)	20 (15)	7 (5)	0 (0)	49 (37)	-	-	-	-	-	
		Nudności					Wymioty					Gorączka (bez udokumentowanej neutropenii)					
Badanie	stopień	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	
Kahl 2010 N=100		73 (73)			4 (4)	0 (0)	77 (77)	38 (38)		2 (2)	0 (0)	40 (40)	35 (35)		1 (1)	0 (0)	36 (36)
Ohmachi 2010 N=69		54 (37)	32 (22)	0 (0)	0 (0)	86 (59)	20 (14)	17 (12)	4 (3)	0 (0)	42 (29)	22 (15)	9 (6)	0 (0)	0 (0)	30 (21)	
Friedberg 2008 N=76		39 (30)	29 (22)	4 (3)	0 (0)	72 (55)	21 (16)	16 (12)	4 (3)	0 (0)	41 (31)	17 (13)	5 (4)	3 (2)	0 (0)	25 (19)	
		Gorączka neutropeniczna					Ból głowy					Ból pleców					
Badanie	stopień	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	
Kahl 2010 N=100		0 (0)	0 (0)	5 (5)	1 (1)	6 (6)	21 (21)		0 (0)	0 (0)	21 (21)	-	-	-	-	-	
Ohmachi 2010 N=69		0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	20 (14)	3 (2)	0 (0)	0 (0)	23 (16)	-	-	-	-	-	
Friedberg 2008 N=76		-	-	-	-	-	17 (13)	3 (2)	0 (0)	0 (0)	20 (15)	7 (5)	7 (5)	3 (2)	0 (0)	16 (12)	
		Zapalenie jamy ustnej					Zmniejszony apetyt (spadek masy)					Zaparcia					
Badanie	stopień	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	
Kahl 2010 N=100		21 (21)		0 (0)	0 (0)	21 (21)	21 (21)		3 (3)	0 (0)	24 (24)	31 (31)		0 (0)	0 (0)	31 (31)	
Ohmachi 2010 N=69		-	-	-	-	-	25 (17)	9 (6)	1 (1)	0 (0)	35 (24)	38 (26)	9 (6)	0 (0)	0 (0)	46 (32)	
Friedberg 2008 N=76		-	-	-	-	-	24 (18)	10 (8)	0 (0)	0 (0)	34 (26)	20 (15)	5 (4)	1 (1)	0 (0)	26 (20)	
		Odwodnienie					Hipokaliemia					Reakcja na infuzję					
Badanie	stopień	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	
Kahl 2010 N=100		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12 (12)		1 (1)	1 (1)	14 (14)	
Ohmachi 2010 N=69		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	22 (15)	4 (3)	0 (0)	0 (0)	26 (18)	
Friedberg 2008 N=76		4 (3)	5 (4)	3 (2)	0 (0)	12 (9)	0 (0)	1 (1)	4 (3)	0 (0)	5 (4)	-	-	-	-	-	
		Leukopenia					Inne reakcje skórne (zaczerwienienie)					Jadłowstręt					
Badanie	stopień	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	
Kahl 2010 N=100		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Ohmachi 2010 N=69		7 (5)	25 (17)	54 (37)	11 (8)	97 (67)	17 (12)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	19 (13)	39 (27)	19 (13)	3 (2)	0 (0)	61 (42)	
Friedberg 2008 N=76		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Osutka					Zapalenie żyły					Ból naczyniowy					

		Działanie niepożądane % (liczba chorych)														
Badanie	stopień	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem
Kahl 2010 N=100		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ohmachi 2010 N=69		15 (10)	30 (21)	1 (1)	0 (0)	46 (32)	17 (12)	10 (7)	3 (2)	0 (0)	30 (21)	29 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	29 (20)
Friedberg 2008 N=76		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Uczucie dyskomfortu w żołądku					Zaburzenia smaku					Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej				
Badanie	stopień	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem
Kahl 2010 N=100		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ohmachi 2010 N=69		12 (8)	4 (3)	0 (0)	0 (0)	16 (11)	20 (14)	4 (3)	0 (0)	0 (0)	25 (17)	15 (10)	3 (2)	0 (0)	0 (0)	17 (12)
Friedberg 2008 N=76		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Zapalenie jamy ustnej wywołane Candida					Opryszczka					Infekcja górnych dróg oddechowych				
Badanie	stopień	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem
Kahl 2010 N=100		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9 (9)				
Ohmachi 2010 N=69		1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	3 (2)	4 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	6 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Friedberg 2008 N=76		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Infekcja wirusem Varicella/Herpes zoster					Wirusowe zapalenie gardła					Inne infekcje				
Badanie	stopień	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem
Kahl 2010 N=100		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1(1)
Ohmachi 2010 N=69		1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	4 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Friedberg 2008 N=76		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Zapalenie zatok					Sepsa					Infekcja Clostridium difficile				
Badanie	stopień	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem
Kahl 2010 N=100		8 (8)					-	-	-	-	1(1)	-	-	-	-	1(1)
Ohmachi 2010 N=69		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Friedberg 2008 N=76		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Wstrząs septyczny					Zakażenia prątkowe					Gruźlica				
Badanie	stopień	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem	1	2	3	4	razem
Kahl 2010 N=100		8 (8)					-	-	-	-	1(1)	-	-	-	-	1(1)
Ohmachi 2010 N=69		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

		Działanie niepożądane % (liczba chorych)														
Friedberg 2008 N=76		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

„-” – w publikacji brak danych na temat występowania danego działania niepożądanego

W badaniu Kahl 2010 podano, że ogółem 27 pacjentów zostało wycofanych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, a 24 miało z tego powodu zredukowaną dawkę leku. Redukcja ta lub opóźnienie podania wlewu było najczęściej spowodowane neutropenią i trombocytopenią. Publikacja podaje, że jedno lub więcej ciężkich zdarzeń niepożądanych pojawiło się u 39 pacjentów, z tego 7 osób doznało ciężkich zdarzeń niepożądanych, którego wynikiem był zgon. Zdarzeniami prowadzącymi do śmierci były: zapalenie płuc z powodu wirusa CMV (uznane za możliwie związane z bendamustyną), zapalenie płuc z rozległym krwotokiem wewnątrzpręcherzykowym i trombocytopenią (uznane za związane z B), zapalenia płuc i niewydolność oddechowa (uznane za najprawdopodobniej związane z B), zapalenie płuc i sepsa (uznane za najprawdopodobniej związane z B), niewydolność oddechowa (uznana za możliwie związaną z B), pogorsząca się POChP z neutropenią (uznane za możliwie związane z B) oraz zawał mięśnia sercowego (uznane za niezwiązane z B).

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

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

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

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

Ostatecznie, Charakterystyka Produktu Leczniczego do bardzo często występujących działań niepożądanych bendamustyny zalicza: zakażenia, leukopenia, trombocytopenia, nudności, wymioty, zapalenie błon śluzowych, osłabienie, gorączkę, niski poziom hemoglobiny, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika. Często występujące działania to zespół rozpadu guza, krwotok, niedokrwistość, neutropenia, reakcje nadwrażliwości, bezsenność, zaburzenia czynności serca (palpitacje, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu), niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia czynności płuc, biegunka, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, łysienie, zaburzenia skórne, zanik miesiączki, ból, dreszcze, odwodnienie, brak łaknienia, zwiększenie aktywności AspAT/AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, hipokaliemia.

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

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

Komparatory

[Redacted]

[Redacted]

Działanie niepożądane % (liczba chorych)															
	[Redacted]					[Redacted]					[Redacted]				
T	[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]				
T	[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]				
T	[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]				
T	[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]				
T	[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]

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

[Redacted text block]

Okres raportowania	Liczba leczonych chorych	Liczba medycznie potwierdzonych raportów	Liczba medycznie niepotwierdzonych raportów
[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 text block]

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Levact (bendamustyna) jest zarejestrowany w monoterapii 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, od ok. 3 lat. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lek uzyskał w drodze procedury arbitrażowej pod warunkiem przeprowadzenia przez podmiot odpowiedzialny badania klinicznego III fazy porównującego bendamustynę z inną terapią – w chwili obecnej dostępne trzy badania kliniczne z bendamustyną stosowaną w analizowanym wskazaniu: Friedberg 2008,

Ohmachi 2010 oraz Kahl 2010 są badaniami **jednoramiennymi**. Jakość przedstawionych wyników zgodnie z wytycznymi GRADE jest w niską lub bardzo niską.

Wyniki w/w badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przedstawione są poniżej.

Skuteczność bendamustyny

W odniesieniu do wszystkich pacjentów cierpiących na NHL indolentne (z rozpoznaniem głównie FL, w znacznie mniejszym stopniu – MW, MALT), u których doszło do progresji po leczeniu rytuksymabem (okres obserwacji po terapii podano dla wszystkich chorych z badania, nie tylko dla pacjentów z NHL indolentnymi, ze względu na brak możliwości ekstrakcji takich danych):

- w badaniu Friedberg 2008, w którym mediana okresu obserwacji była najdłuższa i wynosiła 26 miesięcy, mediana PFS wyniosła 8,3 miesiąca (zakres 6,6 – 10,9), brak było danych dla rocznego PFS, odsetek ORR wyniósł 83,3% (z czego 39,6% CR/CRu i prawie 44% PR), choroba stabilna obserwowana była u nieco ponad 4% osób, a progresję choroby wykazało 10,4% chorych. Było to jedyne badanie, w którym podano wyniki dla parametru DOR – wyniósł on 9 miesięcy (zakres 5,8 – 16,7).

- w badaniu Ohmachi 2010, gdzie mediana okresu obserwacji wynosiła 12,6 miesiąca, nie osiągnięto mediany PFS, natomiast roczny PFS wystąpił u 70,7% chorych, odsetek ORR wyniósł prawie 91% (z czego 36,4% CR, prawie 31% CRu i 23,6% PR ocenianych z zastosowaniem IWRC), choroba była stabilna u 9,1% osób (przy ocenie IWRC), a progresję choroby wystąpiła u 1 pacjenta;

- w badaniu Kahl 2010, gdzie mediana okresu obserwacji wynosiła 11,8 miesiąca, brak jest danych na temat mediany PFS i rocznego PFS, a wartości ocenianych punktów końcowych przedstawiały się następująco: ORR uzyskano u prawie 76% pacjentów (z czego 16,5% CR, prawie 4% CRu i 55,7% PR), choroba była stabilna u nieco ponad 15% osób, a progresję wykazało 7,6% chorych.

Bezpieczeństwo bendamustyny

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

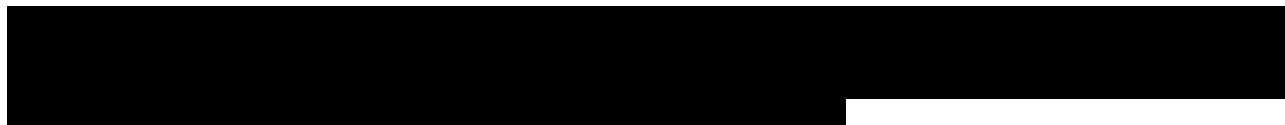
W badaniu Ohmachi 2010 podano że, u 13 pacjentów zredukowano dawkę leku. Zaobserwowano 20 przypadków ciężkich działań niepożądanych u 11 pacjentów, które wymagały hospitalizacji, wszystkie z nich zostały rozwiązane z pomocą lub bez odpowiedniej terapii. Nie raportowano śmierci związanej z podaniem bendamustyny.

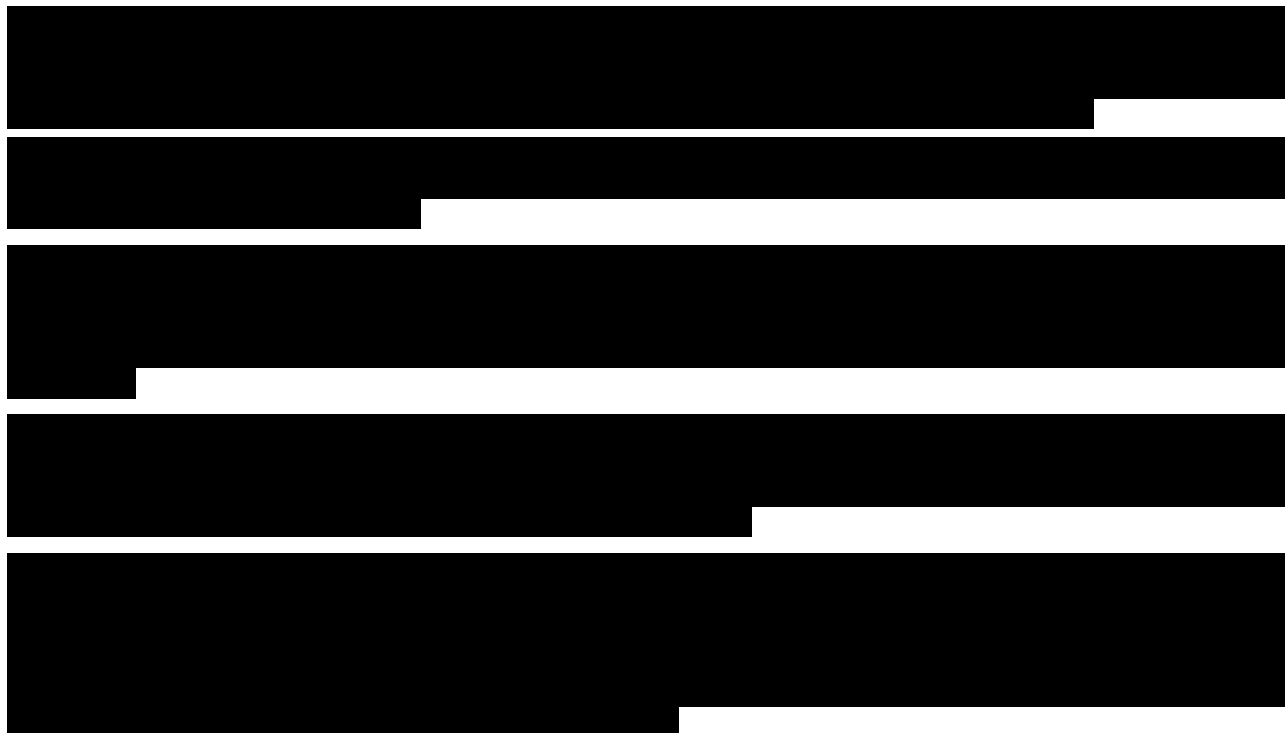
W badaniu Friedberg 2008 u 3 pacjentów trzeba było odstawić bendamustynę ze względu na reakcję na infuzję.

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

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

Skuteczność i bezpieczeństwo komparatorów





4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Przeprowadzono przegląd systematyczny w celu zidentyfikowania opublikowanych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, które dotyczyłyby rozważanego problemu zdrowotnego i oceniały opłacalność stosowania interwencji wnioskowanej względem zdefiniowanych komparatorów.



4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy



Technika analityczna

[Redacted]

Porównywane interwencje

[Redacted]

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (NFZ+pacjent). Ze względu na fakt, że koszty leczenia w ramach programu lekowego są w całości pokrywane przez płatnika publicznego (płatnik publiczny ponosi w pełni koszty kwalifikacji, substancji, podania, badań diagnostycznych), uwzględnione w analizie koszty współdzielone przez płatnika publicznego i pacjentów to stosunkowo niewielkie koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Horyzont czasowy

[Redacted]

Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi, w analizie przyjęto stopę dyskontową w wysokości 3,5% dla efektów zdrowotnych oraz 5% dla kosztów.

Koszty

[Redacted]

[Redacted]

¹² CUR = stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych. Za jednostkę efektu zdrowotnego przyjęto długość życia skorygowaną o jakość (QALY).

¹³ [Redacted]

¹⁴ Różnica w cenie miligrama leku w zależności od wielkości opakowania jest minimalna i wynosi 0,00022 PLN.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Model

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Bendamustyna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

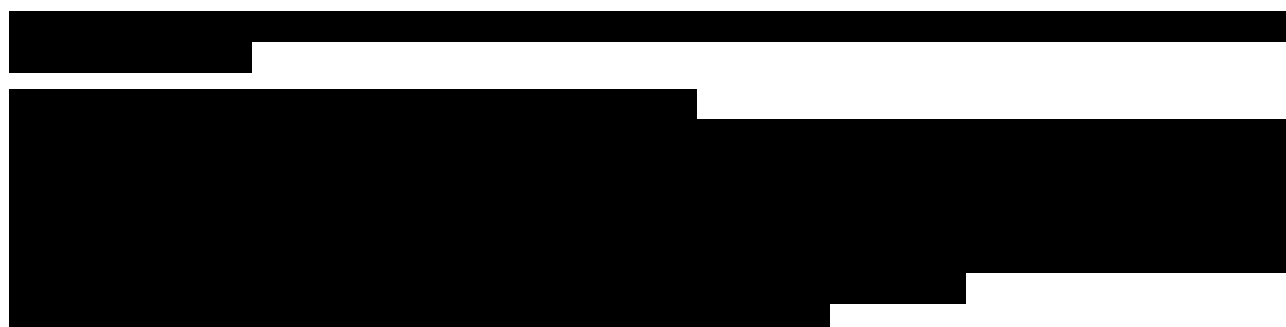
[Redacted text block]

[Redacted text block]

15

[Redacted text block]

¹⁷ Tylko w tych badaniach podawano szukaną wartość. Były to też badania z największą liczbą uczestników.



Parametr	Wartość		Źródło
	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Parametry skuteczności leczenia i czas trwania terapii			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	

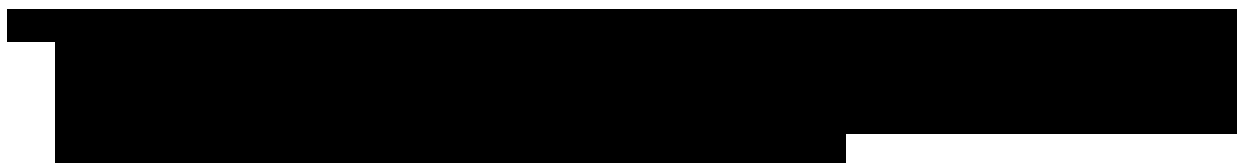
¹⁸ Brytyjska publikacja na temat średniej powierzchni ciała pacjentów cierpiących na nowotwory.

¹⁹ Przyjęto arbitralnie wyższą wartość niż waga wynikająca z ankiety - 72,5 kg, argumentując to obserwowanym od lat tyciem społeczeństwa.

Wartosci użyteczności stanów zdrowia			
Koszt leku/interwencji			
Schemat dawkowania			

Ograniczenia według wnioskodawcy

[Redacted content]



4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tab. 21. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	■	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	■	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	■	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	■	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	■	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	■	■
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	■	■
Czy określono perspektywę analizy?	■	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	■	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	■	■
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	■	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	■	■

Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	■	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	■	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	■	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej? ^{**}	■	

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AWA)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzona została walidacja modelu wnioskodawcy poprzez:

- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne ze stanem faktycznym aktualnym na dzień złożenia wniosku;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

²⁰ Szukane odsetki określano jako iloraz łącznej (z poszczególnych badań) liczby chorych znajdujących się w danym stanie lub u których dane zdarzenie niepożądane wystąpiło i łącznej liczby chorych ze wszystkich badań.



4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]				
Schemat terapii	Perspektywa poszerzona		Perspektywa płatnika publicznego	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[REDACTED]

²¹ W tekście analizy na str. 51 wnioskodawca omyłkowo podał 1 026,09 zł.

²²

[REDACTED]

[Redacted text block]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości dostępne są w AW.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

[Redacted text block]

Schemat terapii	Liczba cykli leczenia (zgodnie z przyjętą w odnalezionych badaniach)	Koszt całkowity [PLN]	
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Levact w leczeniu chorych z indolentnymi chłoniakami nieziarniczymi, w przypadku oporności na rytuksymab, w ramach nowego programu lekowego w odniesieniu do ustalonych komparatorów.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Schemat terapii	Perspektywa poszerzona		Perspektywa płatnika publicznego	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem dostarczonej przez wnioskodawcę AWB była ocena wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce decyzji o zmianie sposobu finansowania produktu leczniczego Levact w leczeniu rozpatrywanej populacji docelowej – obecnie finansowanie terapii leczenia bendamustyną chorych na indolentne chłoniaki nieziarnicze odbywa się w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, a wnioskowana zmiana polega na rozpoczęciu finansowania tej terapii w ramach nowego programu lekowego.

Populacja i wielkość sprzedaży

Chorzy z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab. Podstawą obliczeń były założenia dotyczące liczebności pacjentów dotychczas stosujących bendamustynę oraz rytuksymab.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Ponieważ pacjenci pokrywają część kosztów terapii [redacted] – wyniki przedstawiono także w perspektywie poszerzonej.

Horyzont czasowy

[redacted]

Kluczowe założenia

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Koszty

[Redacted text block]

Ograniczenia według wnioskodawcy

Brak

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tab. 28. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	■	[Redacted]
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	■	[Redacted]
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	■	[Redacted]
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	■	[Redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	■	[Redacted]
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	■	[Redacted]

Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Komentarz 1 – szacowanie populacji docelowej

[Redacted content]

²⁴ <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=&ms=&ml=pl&mi=92&mx=0&ma=10772> (dostęp 12.02.2013)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Komentarz nr 2

[Redacted text block]

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

Przeprowadzona została walidacja arkusza kalkulacyjnego wnioskodawcy poprzez:

- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie AWB;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne ze stanem faktycznym aktualnym na dzień złożenia wniosku;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe są zgodne z deklarowanymi źródłami.

[Redacted text block]

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Populacja docelowa

Wyniki przedstawia tabela poniżej

Populacja	Roczna liczba pacjentów	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Analitycy Agencji przeanalizowali wypowiedzi ekspertów, do których sami zwrócili się z prośbą o stanowisko. Osoby te proszone były o oszacowanie liczby osób w Polsce z rozpatrywanym wskazaniem i liczby nowych przypadków w ciągu roku. Następnie proszone były o określenie przybliżonej liczby pacjentów z tym wskazaniem, u których wnioskowana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją. Proszono także o podanie źródła lub zaznaczenie, że z braku dostępnych danych podana wartość jest oszacowaniem własnym.

Prof. [Redacted] odpowiedział, że „brak jest danych epidemiologicznych. Wg mego szacunku w skali kraju byłoby to ok. 200-300 osób.” Jak widać, w wypowiedzi profesor nie wskazał precyzyjnie, czy chodzi o liczbę pacjentów, u których wnioskowana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją.

Jednak Prof. [Redacted] odniósł się do tej kwestii jednoznacznie: „Chłoniaki przewlekłe z komórek B (grudkowe [C82: liczba zachorowań w 2010 r. – 343 wg KRN], strefy brzeżnej węzłowe i typu MALT, limfoplazmocytozowe [makroglobulinemia Waldenströma]). Zapadalność – prawdopodobnie ok. 1000 chorych rocznie, chorobowość – prawdopodobnie ok. 3000 chorych w okresie 5 lat. **Wymagających leczenia systemowego z zastosowaniem bendamustyny – prawdopodobnie ok. 200 chorych rocznie** [oszacowanie własne na podstawie: <http://epid.coi.waw.pl/krn>; dostęp 14.10.2012]; Chłoniak z komórek płaszczka (C83.1 lub **C85.7**) – zapadalność – ok. 500 chorych rocznie. Chorobowość – ok. 3000 osób w ciągu 5 lat. Wymagających leczenia z zastosowaniem bendamustyny – **ok. 50-100 chorych rocznie** (starsze osoby z nawrotem choroby, niekwalifikujące się do leczenia intensywnego z zastosowaniem autotransplantacji szpiku) (oszacowanie własne).”

[Redacted text block]

[Redacted text block]

	Rok 1 (PLN)	Rok 2 (PLN)
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

	Rok 1 (PLN)	Rok 2 (PLN)
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

	Rok 1 (PLN)	Rok 2 (PLN)
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

	Rok 1 (PLN)	Rok 2 (PLN)
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

	Rok 1 (PLN)	Rok 2 (PLN)
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

	Rok 1 (PLN)	Rok 2 (PLN)
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Koszty inkrementalne

Poniżej przedstawiono tabele z kosztami inkrementalnymi w tylko z perspektywy NFZ ze względu na bardzo niewielkie różnice między wynikami w wyżej przedstawionych scenariuszach między perspektywą NFZ a perspektywą poszerzoną (NFZ + pacjenci).

	Rok 1 (PLN)	Rok 2 (PLN)
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

	Rok 1 (PLN)	Rok 2 (PLN)
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	Rok 1 (PLN)	Rok 2 (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	Rok 1 (PLN)	Rok 2 (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	Rok 1 (PLN)	Rok 2 (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

	Rok 1 (PLN)	Rok 2 (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

	Rok 1 (PLN)	Rok 2 (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

	Rok 1 (PLN)	Rok 2 (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem dostarczonej przez wnioskodawcę AWB była ocena wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce decyzji o zmianie sposobu finansowania produktu leczniczego Levact w leczeniu rozpatrywanej populacji docelowej – obecnie finansowanie terapii leczenia bendamustyną chorych na indolentne chłoniaki nieziarnicze odbywa się w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, a wnioskowana zmiana polega na rozpoczęciu finansowania tej terapii w ramach nowego programu lekowego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i poszerzonej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Jak w pkt. 2.4.3. oraz –

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. *Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

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

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania bendamustyny w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab znajdują się w tabeli poniżej.

Tab. 44. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC 2011 Szkocja	Stosowanie bendamustyny w leczeniu chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarnicznym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab,	Wskazano brak możliwości zalecenia stosowania bendamustyny w leczeniu chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarnicznym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, ze względu na nie dostarczenie przez producenta dowodów potwierdzających skuteczność leku w tym wskazaniu.
NICE 2010 Anglia		
HAS 2010 Francja		

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach



Tab. 45. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Data		Warunki	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Levact jest finansowany w krajach UE i EFTA (na dla których informacje przekazano).

11. Opinie ekspertów

Tab. 46. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania bendamustyny w ramach proponowanego programu lekowego

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	Bendamustyna jest lekiem dobrze tolerowanym i wysoce aktywnym w zastosowaniu u chorych na chłoniaki indolentne oporne na rytuksymab z lub bez chemioterapii. Bendamustyna nie podlega mechanizmowi krzyżowej oporności z innymi lekami alkilującymi, często stosowanymi w pierwszej linii leczenia u chorych na chłoniaki indolentne.	brak	Bendamustyna powinna być dostępna dla chorych w Polsce w tym wskazaniu w ramach finansowania ze środków publicznych, ze względu na wysoki wskaźnik terapeutyczny i możliwość kojarzenia z szeregiem innych aktywnych leków.
	Lek ma wysoki współczynnik skuteczności i jest znacznie tańszy od rytuksymabu.	brak	Uważam, że powinna istnieć możliwość stosowania leku gdyż „pole manewru” przy oporności na rytuksymab jest niewielkie, a bendamustyna stwarza dużą szansę poprawy i ma niski wskaźnik działań niepożądanych.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych: **Levact (bendamustyna)**, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 5 fiolek po 25 mg oraz 5 fiolek po 100 mg (dwa kody EAN) w ramach programu lekowego „Leczenie bendamustyną chłoniaków

²⁵ <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=703> (dostęp 14.02.2013)

nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)". W dołączonym wniosku refundacyjnym, jako wskazanie medyczne, w którym lek ma być refundowany, przedstawiono zapis tożsamy z tym zawartym w ChPL Levact: chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu – w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab. Załączono również projekt programu lekowego. Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA, które po uzupełnieniach ze strony wnioskodawcy zostały poddane weryfikacji w niniejszej analizie.

Problem zdrowotny

Chłoniaki nieziarnicze (NHL) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). Pierwotnym umiejscowieniem chłoniaków nieziarniczych są najczęściej węzły chłonne. Ich przebieg kliniczny może być powolny (tzw. NHL indolentne), agresywny oraz bardzo agresywny. Chorzy na chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu, nazywane także indolentnymi, cechuje długi czas przeżycia (kilka-kilkanaście lat). Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, bendamustyna ma być stosowana u pacjentów z indolentnymi NHL zaliczanymi do kodów ICD10 C82 (chłoniaki nieziarnicze grudkowe/FL), C85 (inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych) oraz C88.0 (makroglobulinemia Waldenströma/MW).

Alternatywne technologie medyczne



Efektywność kliniczna

Levact (bendamustyna) jest zarejestrowany 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, od ok. 3 lat. Pozwolenie na dopuszenie do obrotu lek uzyskał w drodze procedury arbitrażowej pod warunkiem przeprowadzenia przez podmiot odpowiedzialny badania klinicznego III fazy porównującego bendamustynę z inną terapią – w chwili obecnej dostępne trzy badania kliniczne z bendamustyną stosowaną w analizowanym wskazaniu: Friedberg 2008, Ohmachi 2010 oraz Kahl 2010 są badaniami **jednoramiennymi**. Jakość ich wyników zgodnie z wytycznymi GRADE jest niska lub bardzo niska. Wyniki w/w badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przedstawione są poniżej.

Skuteczność bendamustyny

W odniesieniu do wszystkich pacjentów cierpiących na NHL indolentne (z rozpoznaniem głównie FL, w znacznie mniejszym stopniu – MW, MALT), u których doszło do progresji po leczeniu rytuksymabem (okres obserwacji po terapii podano dla wszystkich chorych z badania, nie tylko dla pacjentów z NHL indolentnymi, ze względu na brak możliwości ekstrakcji takich danych):

- w badaniu Friedberg 2008, w którym mediana okresu obserwacji była najdłuższa i wynosiła 26 miesięcy, mediana PFS wyniosła 8,3 miesiąca (zakres 6,6 – 10,9), brak było danych dla rocznego PFS, odsetek ORR wyniósł 83,3% (z czego 39,6% CR/CRu i prawie 44% PR), choroba stabilna obserwowana była u nieco ponad 4% osób, a progresję choroby wykazało 10,4% chorych. Było to jedyne badanie, w którym podano wyniki dla parametru DOR – wyniósł on 9 miesięcy (zakres 5,8 – 16,7).
- w badaniu Ohmachi 2010, gdzie mediana okresu obserwacji wynosiła 12,6 miesiąca, nie osiągnięto mediany PFS, natomiast roczny PFS wystąpił u 70,7% chorych, odsetek ORR wyniósł prawie 91% (z czego 36,4% CR, prawie 31% CRu i 23,6% PR ocenianych z zastosowaniem IWRC), choroba była stabilna u 9,1% osób (przy ocenie IWRC), a progresję choroby wystąpiła u 1 pacjenta;
- w badaniu Kahl 2010, gdzie mediana okresu obserwacji wynosiła 11,8 miesiąca, brak jest danych na temat mediany PFS i rocznego PFS, a wartości ocenianych punktów końcowych przedstawiały się następująco:

ORR uzyskano u prawie 76% pacjentów (z czego 16,5% CR, prawie 4% CRu i 55,7% PR), choroba była stabilna u nieco ponad 15% osób, a progresję wykazało 7,6% chorych.

Bezpieczeństwo bendamustyny

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

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

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

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

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

[Redacted content]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego bendamustyna w leczeniu chorych z indolentnymi chłoniakami nieziarniczymi, w przypadku oporności na rytuksymab, w ramach nowego programu lekowego w odniesieniu do ustalonych komparatorów.

[Redacted content]

Schemat terapii	Perspektywa poszerzona		Perspektywa płatnika publicznego	
[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]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i poszerzonej.

Uwagi do zapisów programu lekowego



Rekomendacje

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dotyczących bendamustyny w leczeniu rozpatrywanej populacji chorych. W odniesieniu do rekomendacji refundacyjnych, agencje szkocka SMC w 2011 i brytyjska NICE w 2010 roku stwierdziły, że nie ma możliwości zalecenia stosowania bendamustyny w leczeniu chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, ze względu na niedostarczenie przez producenta dowodów potwierdzających skuteczność leku w tym wskazaniu. Z kolei agencja francuska HAS w 2010 roku rekomendowała włączenie bendamustyny na listę leków zatwierdzonych do stosowania, aczkolwiek wskazała na znacznie ograniczone dowody z dostępnych badań klinicznych nad tym lekiem.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Problem zdrowotny, opisy interwencji

- PTOK 2011** Krzakowski M. et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Gdańsk 2012
- Szczeklik 2012** Interna Szczeklika – Podręcznik chorób wewnętrznych, 2012, Szczeklik k Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011
- Szczeklik 2010** Szczeklik A. red. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.
- Provan 2008** Provan D., Singer C R J, Baglin T, Lilleyman J. red. naukowy tłumaczenia Hołowiecki J. Hematologia kliniczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008
- Wróbel 2010** Wróbel T. Chłoniaki strefy brzeżnej Acta Haematologica Polonica 2010, 41, Nr 2, str. 223–227
- PTOK 2009** Krzakowski M., Herman K., Jassem J. i in., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2009 r. część II. Wydawnictwo Via Medica, Gdańsk 2009.
- ChPL Zevalin** http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000547/WC500049469.pdf (dostęp 07.02.2013)
- ChPL Mabthera** http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf (dostęp 07.02.2013)

Rekomendacje kliniczne

- BCSH 2011** British Committee for Standards in Haematology (BCSH). *Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma*, 2011. http://www.bcshguidelines.com/documents/FL_BCSH_Sept_2011_FINAL.pdf (dostęp 07.02.2013)
- CCO 2012** Cancer Care Ontario (CCO). *Drug Formulary for Health Professionals*. <https://www.cancercare.on.ca/cms/One.aspx?portalId=1377&pageId=10760> (dostęp 07.02.2013)

Badania wtórne

- Tageja 2010** Tageja N, Nagi J. Bendamustine: something old, something new. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 2010, 66 (3): 413-423.

Badania pierwotne

- Friedberg 2008** Friedberg JW, Cohen P, Chen L i in. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed Non-Hodkin's Lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. *Journal of Clinical Oncology* 2008, 26 (2): 204-210.
- Kahl 2010** Kahl BS, Bartlet NL, Leonard JP i in. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell Non-Hodkin Lymphoma. *Cancer* 2010, 1: 106-114.
- Ohmachi 2010** Ohmachi K, Ando K, Ogura M i in. Multicenter phase II study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. *Cancer Science* 2010, 101 (9): 2059-2064.

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[REDACTED]

Analiza wpływu na budżet

Raport
AOTM-OT-
0392 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), Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=375>

14. Załączniki

Załącznik 1. Levact® (Bendamustyna) w leczeniu indolentnych chłoniaków nieziarniczych, Analiza Problemu Decyzyjnego Wersja 1.1, [REDACTED]

Załącznik 2. Levact® (Bendamustyna) w leczeniu indolentnych chłoniaków nieziarniczych, Analiza Kliniczna Wersja 1.0, [REDACTED]

Załącznik 3. Levact® (Bendamustyna) w leczeniu indolentnych chłoniaków nieziarniczych, Analiza Ekonomiczna Wersja 1.0, [REDACTED]

Załącznik 4. Levact® (Bendamustyna) w leczeniu indolentnych chłoniaków nieziarniczych, Analiza Wpływu Na System Ochrony Zdrowia Wersja 1.0, [REDACTED]

Załącznik 5. Levact® (Bendamustyna) w leczeniu indolentnych chłoniaków nieziarniczych, analiza racjonalizacyjna Wersja 1.0, [REDACTED]