



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia

Wniosek o objęcie refundacją
leku Levact (*bendamustinum hydrochloridum*)
we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki
limfocytowej (CLL)
Analiza weryfikacyjna

Nr: DS-433-06-2012

Data ukończenia: 2012-11-16

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię	Konflikt interesów	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[REDACTED]	NIE	nd	nd
[REDACTED]	NIE	nd	nd
[REDACTED]	NIE	nd	nd
[REDACTED]	TAK (2012-08-10)	NIE	TAK
[REDACTED]	TAK (2012-08-20)	NIE	TAK
[REDACTED]	TAK (2012-08-22)	TAK	TAK

[REDACTED]

Wykaz skrótów

AE - analiza ekonomiczna,
AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*),
Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych,
AKL - analiza efektywności klinicznej,
ALM – alemtuzumab,
AP- analiza podstawowa,
AR - analiza racjonalizacyjna,
AW – analiza wnioskodawcy,
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji,
bd - brak danych,
BEN – bendamustyna,
CBR – współczynnik korzyści klinicznej (ang. *clinical benefit rate*),
CHLO – chlorambucyl,
CHOP – schemat cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon lub prednizolon,
ChPL – charakterystyka produktu leczniczego,
CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*),
CR - odpowiedź całkowita na leczenie (ang. *complete response*),
CHB – cena hurtowa brutto,
CVP – schemat cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon,
CZN – cena zbytu netto,
FCR – schemat fludarabina, cyklofosfamid, rituksymab,
FLU - fludarabina
HDMP – duże dawki metylprednizolonu,
Hyper CVAD – schemat cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon, metotreksat cytarabina,
i.v. - dożylnie (łac. *in venae*),
IS - wynik istotny statystycznie,
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.),
MD – (ang. *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe),
MZ – Ministerstwo Zdrowia,
N – liczebność populacji,
n - liczba pacjentów u których obserwowano dany punkt końcowy,
nd - nie dotyczy,
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia,
NNH – Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast porównywanej spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego (ang. *Number Needed to Harm*),
NNT – (ang. *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
NS – wynik nieistotny statystycznie,

OR – iloraz szans (ang. *Odds Ratio*),

ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate*),

OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*),

p – wartość p,

PD - progresja choroby (ang. *progression disease*),

PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*),

p.o. – doustnie (łac. *per os*),

PLC – placebo,

PR – odpowiedź częściowa na leczenie (ang. *partial response*),

RB – korzyść względna (ang. *Relative Benefit*),

RCT - randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*),

RTX - rytuksymab

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora,

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji,

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),

SAEs - ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*),

SD - stabilizacja choroby (ang. *stable disease*),

RTX – rituksymab,

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji,

TTF – czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*),

TTP- czas do wystąpienia progresji (ang. *time to progression*),

UCZ – urzędowa cena zbytu,

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.),

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	7
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	13
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	13
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	15
2.5.2. Status rejestracyjny	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
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	21
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy... zdefiniowano zakładki.	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy..... 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy..... zdefiniowano zakładki.	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy..... zdefiniowano zakładki.	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy..... zdefiniowano zakładki.	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	22
4. Ocena analizy ekonomicznej	39
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	40
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	41
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	55
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	56
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	57
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	57
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	59
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	60
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	61

5. Ocena analizy wpływu na budżet	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	67
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	67
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	71
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	71
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	71
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	72
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	72
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii	74
9.1. Rekomendacje kliniczne	74
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	74
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	75
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	76
11. Opinie ekspertów	76
12. Kluczowe informacje i wnioski	78
13. Źródła	78
14. Załączniki	83

<nazwa wnioskowanego produktu>
<wnioskowane wskazanie>

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z MZ przekazującego kopię wniosku wraz z analizami: **pismo z dnia 29 czerwca 2012 r.;**
znak: MZ-PLA-460-15020-120/ISU/12

Data wpływu do Agencji: **4 lipca 2012 r.**

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o: **objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku**

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem): **EAN 5909990802210 (25 mg), 5909990802234 (100 mg)**

Lek: **Levact (bendamustinum hydrochloridum),**

Wnioskowane wskazanie: **C91.1 Przewlekła białaczka limfocytowa.**

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): **bezpłatnie**

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem):

- 5 fiolek po 25 mg, kod EAN 5909990802210: XXXXXXXXXX
 - 5 fiolek po 100 mg, kod EAN 5909990802234: XXXXXXXXXX
-

XXXXXXXXXX

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: brak.
-

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca: **Astellas Pharma GmbH, Georg-Brauchle-Ring 64-66, 80992, Monachium, Niemcy.**

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego: **Astellas Pharma GmbH, Georg-Brauchle-Ring 64-66, 80992, Monachium, Niemcy.**

Przedstawiciel w Polsce: **Mundipharma Polska Sp. z o.o., Kochanowskiego 45A, 01-864 Warszawa, Polska**

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną: **brak.**

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN
Alemtuzumab	GENZYME EUROPE B.V., HOLANDIA	MabCampath, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 0,03 g/ml	5909990010578 5909990949212
Chlorambucilum	INPHARM SP Z O.O., POLSKA	Leukeran, tabletki powlekane 2 mg	5909997198019 5909997205441 5909990345618

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2012 r. znak: MZ-PLA-460-15020-120/ISU/12 (data wpływu do AOTM 4 lipca br.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego:

- Levact® (*bendamustinum hydrochloridum*); proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, pudełko kartonowe, 5 fiolek po 25 mg, kod EAN 5909990802210.
- Levact® (*bendamustinum hydrochloridum*); proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, pudełko kartonowe, 5 fiolek po 100 mg, kod EAN 5909990802234.

w ramach **chemioterapii** we wskazaniu **C91.1 przewlekła białaczka limfocytowa (CLL)**.

Pierwotnie do wniosku refundacyjnego dołączono następujące analizy:

- **Analiza problemu decyzyjnego:**

listopad 2010 Aktualizacja: grudzień 2010;

- **Analiza kliniczna:**

października 2010, Wersja 1.0,

- **Analiza ekonomiczna:**

– listopad 2010,

- **Analiza wpływu na system ochrony zdrowia:**

listopad 2010

- **Analiza racjonalizacyjna:**

15 maja 2012,

Pismem z dnia 13 lipca 2012 r., znak: AOTM-DS-433-6(10)/AW/2012 Prezes Agencji zwrócił się do Prezesa NFZ z prośbą o przekazanie danych dotyczących realizacji świadczeń lekowych we wskazaniu wg ICD-10 C91.1 przewlekła białaczka limfocytowa (CLL). Do chwili obecnej nie otrzymano odpowiedzi na wskazane pismo. Zwrócono się także o opinie do ekspertów klinicznych.

Pismem z dnia 13 lipca 2012 r., znak: AOTM-DS-433-6(3)/EJ/2012 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia informację na temat niezgodności przedłożonych analiz dla preparatu Levact® względem wymagań określonych w rozporządzeniu 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).

Pismami z dnia 23 lipca 2012 r. (znak: MZ-PLR-460-16089-1/MS/12 oraz MZ-PLR-460-16089-1/MS/12) Minister Zdrowia zwrócił się do podmiotu wnioskującego o objęcie refundacją preparatu Levact® w ocenianym wskazaniu, firmy Astellas Pharma GmbH z prośbą o uzupełnienie wniosku w kontekście wskazanych przez Prezesa Agencji nieprawidłowości.

Pismami z dnia 8 sierpnia 2012 r. (znak: MZ-PLR-460-14491-78/MP/12 oraz MZ-PLR-460-14491-77/MP/12) Minister Zdrowia przekazał częściowe uzupełnienie wniosku dla preparatu Levact®, przedłożone przez firmę MundiPharma Polska Sp. z o.o., przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego preparatu Levact®, firmy Astellas Pharma GmbH.

Pismami z dnia 9 sierpnia 2012 r. (pisma o znakach: MZ-PLR-460-13882-89/MP/12 oraz MZ-PLR-460-13882-90/MP/12) zawiesił na wniosek strony postępowanie w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Levact®.

W dniu 12 października 2012 r. Minister Zdrowia (pismami o znakach: MZ-PLR-460-15918-5/MS/12 oraz MZ-PLR-460-15918-6/MS/12) podjął postępowanie w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Levact®. W tym samym dniu Minister Zdrowia (pisma o znakach: MZ-PLR-460-14713-6/MS/12 oraz MZ-PLR-460-14713-7/MS/12) przekazał uzupełnienie wniosku dla preparatu Levact®, przedłożone przez firmę MundiPharma Polska Sp. z o.o., przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego preparatu Levact®, firmy Astellas Pharma GmbH, które ostatecznie są przedmiotem oceny niniejszej analizy weryfikacyjnej.

Dokumentacja zawierała nowy, aktualny zestaw analiz:

- **Analiza problemu decyzyjnego:**

listopad 2012;

- **Analiza kliniczna:** [redacted], listopad 2012, Wersja 1.00, [redacted]
- **Analiza ekonomiczna:** [redacted] – listopad 2010, [redacted]
- **Analiza wpływu na system ochrony zdrowia:** [redacted] wrzesień 2012 r. [redacted]
- **Analiza racjonalizacyjna:** [redacted] 5 październik 2012, [redacted]

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

Wnioskowane świadczenie – bendamustyna w leczeniu pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium Binet B/C) u pacjentów, u których zastosowanie schematów z fludarabiną jest niewłaściwe - jest po raz drugi przedmiotem oceny Agencji.

Bendamustyna była także oceniana w Agencji w innych wskazaniach: szpiczak mnogi oraz indolentny chłoniak niezziarniczny.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RP Nr 98/2012 z dnia 29 października 2012 r</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 88/2012 z dnia 29 października 2012 r.</p> <p>w sprawie <u>usunięcia</u> z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej a bo dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RP uważa za niezasadne usunięcie świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej. Postuluje o umieszczenie bendamustyny 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>Uzasadnienie:</u> Bendamustyna jest skutecznym lekiem w terapii szpiczaka plazmocytoowego i jest dobrze tolerowana. Rada nie kwestionuje kosztu leku.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Brak rekomendacji w sprawie usunięcia świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej. 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><u>Uzasadnienie:</u> Bendamustyna jest lekiem długo stosowanym i ma dobrze poznany, akceptowalny profil bezpieczeństwa. Wyniki badania 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 4 miesiące) oraz wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji o 7 miesięcy.</p>
<p>Stanowisko RK Nr 30/2011 z dnia 11 kwietnia 2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 22/2011 z dnia 11 kwietnia 2011 r.</p> <p>w sprawie <u>usunięcia</u> z wykazu świadczeń gwarantowanych albo <u>zmiany</u> poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Zmiana sposobu finansowania świadczenia, poprzez umieszczenie go w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 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</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Zmiana sposobu finansowania świadczenia, poprzez umieszczenie bendamustyny w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii w omawianym wskazaniu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Korzyść kliniczna ze stosowania bendamustyny w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową jest istotna (w porównaniu z terapią chlorambucylem, stanowiącą standard u chorych, u których nie należy stosować fludarabiny) i została wiarygodnie udokumentowana, a stosunek efektów zdrowotnych do ryzyka jest korzystny. Rekomendowana zmiana sposobu finansowania wymiennie ułatwi i przyspieszy dostęp pacjentów do niezbędnego leczenia.</p>

<p>(bendamustyna)", rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.</p>	<p>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>Stanowisko RK Nr 29/2011 z dnia 11 kwietnia 2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 21/2011 z dnia 11 kwietnia 2011 r.</p> <p>w sprawie <u>usunięcia</u> z wykazu świadczeń gwarantowanych albo <u>zmiany</u> poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, przy użyciu produktu leczniczego Levact® (bendamustyna)", rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Zmiana sposobu finansowania świadczenia, poprzez umieszczenie go w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dowody naukowe w zakresie efektywności klinicznej bendamustyny w omawianym wskazaniu są słabej jakości. 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.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Zmiana sposobu finansowania świadczenia, poprzez umieszczenie bendamustyny w omawianym wskazaniu, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dowody naukowe w zakresie efektywności klinicznej bendamustyny u chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym w progresji po leczeniu rytuksymabem są słabej jakości. Ze względu na niewielką liczebność i heterogeniczność populacji docelowej oraz zindywidualizowane postępowanie, uzyskanie dowodów wysokiej jakości jest mało prawdopodobne. Zgodnie ze wskazaniami, bendamustyna jest stosowana po wyczerpaniu innych możliwości terapeutycznych. Zaprzestanie finansowania bendamustyny może doprowadzić do wzrostu wydatków NFZ ponieważ alternatywna chemioterapia stosowana w omawianym wskazaniu jest droższa.</p>

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Ofatumumab		
<p>Stanowisko RK/RP Nr 5/2012 z dnia 23 stycznia 2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 5/2012 z dnia 23 stycznia 2012 r.</p> <p>w sprawie <u>usunięcia</u> świadczenia opieki zdrowotnej „podanie ofatumumabu we wskazaniu leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) odpornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem" z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Usunięcie świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zastosowanie ofatumumabu stanowi nową opcję w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem. Dostępne dowody naukowe, sugerujące skuteczność ofatumumabu w analizowanym wskazaniu, są jednak skąpe i niskiej jakości (jedno badanie bez grupy kontrolnej, nieopublikowane wyniki końcowe). Nie ma obecnie możliwości porównania efektywności klinicznej rozpatrywanej interwencji z innymi dostępnymi metodami leczenia. Ofatumumab nie jest jedyną opcją terapeutyczną dla analizowanej grupy pacjentów, a efektywność kosztu uzyskania dodatkowego efektu klinicznego, nie została wykazana w przedstawionej analizie ekonomicznej. Na wątpliwą efektywność kosztów stosowania ofatumumabu zwróciły uwagę inne Agencje HTA, uwzględniające w rekomendacjach koszty uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego – NICE i SMC. Agencja HAS, nie kierująca się kryteriami opłacalności, wydała jedynie</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Usunięcie świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Skuteczność ofatumumabu oparta jest na dowodach o niskiej jakości, a określenie efektywności klinicznej w porównaniu do innych metod terapii nie jest możliwe. Ofatumumab został zarejestrowany jako lek sierocy. Terapia skierowana jest do wąskiej grupy pacjentów z PBL oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem. Istnieją inne metody terapeutyczne stosowane w przedmiotowym wskazaniu, a prognozowane koszty refundacji leku dla płatnika publicznego są wysokie. Efektywność kosztowa leku nie została udowodniona, co uwzględniły również inne agencje HTA – NICE i SMC. Podobnie francuska HAS wydała jedynie rekomendację warunkową ze względu na brak danych dotyczących efektywności klinicznej. Prezes Agencji przychyliła się również do informacji zawartej w Stanowisku RK, iż w przypadku obniżenia ceny produktu leczniczego Arzerra® (ofatumumab) zasadność finansowania tego leku mogłaby zostać ponownie rozpatrzona.</p>

	<p>rekomendację warunkową, w oczekiwaniu na dalsze dane dotyczące efektywności klinicznej. Prognozowane koszty dalszej refundacji ofatumumabu dla płatnika publicznego są wysokie, a w związku z prawdopodobnym wzrostem dostępności do alemtuzumabu mogą być jeszcze wyższe od oszacowanych w przedstawionej analizie. W przypadku obniżenia ceny produktu leczniczego Arzerra zasadność finansowania tego leku mogłaby zostać ponownie rozpatrzona.</p>	
Rytuksymab		
<p>Stanowisko RK/RP Nr 110/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 90/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r.</p> <p>w sprawie <u>usunięcia</u> z wykazu świadczeń gwarantowanych albo <u>zmiany</u> poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej zawartego w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów „podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne utrzymanie sposobu finansowania świadczenia w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zastosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu PBL wiąże się ze znamienym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Rytuksymab jest zalecany w wielu wytycznych i rekomendacjach klinicznych jako składnik terapii I oraz II linii przewlekłej białaczki limfocytowej. Jego stosowanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych i z tego powodu powinien być podawany jedynie pod nadzorem specjalistów w placówkach, gdzie dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji. Rytuksymab jest lekiem o udowodnionej skuteczności i dlatego powinien być finansowany w leczeniu I i II linii PBL.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej zawartego w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów. Nie jest również rekomendowana zmiana poziomu lub sposobu finansowania wyżej wymienionego świadczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rytuksymab jest produktem leczniczym o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa oraz udowodnionej skuteczności w I i II linii leczenia PBL. Rekomendacje i wytyczne międzynarodowe zalecają rytuksymab w większości schematów terapeutycznych w leczeniu pacjentów wcześniej nieleczonych oraz pacjentów z nawrotem choroby lub opornych na leczenie. Zastosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z fludarabiną oraz cyklofosfamidem w leczeniu pierwszej linii u chorych na PBL stanowi opcję terapeutyczną, która w porównaniu do terapii fludarabiną z cyklofosfamidem istotnie wpływa na poprawę skuteczności terapii (wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, czasu przeżycia całkowitego pacjentów oraz wzrost prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie i całkowitej remisji choroby). W leczeniu drugiej linii u chorych na PBL rytuksymab w skojarzeniu z fludarabiną oraz cyklofosfamidem w stanowi skuteczną opcję terapeutyczną, która w porównaniu do terapii fludarabiną z cyklofosfamidem również istotnie wpływa na poprawę skuteczności terapii przeciwnowotworowej (m.in. wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz wzrost prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie).</p>
Alemtuzumab		
<p>Stanowisko RK/RP Nr 13/2011 z dnia 28 lutego 2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 8/2011 z dnia 28 lutego 2011 r.</p> <p>w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo <u>zmiany</u> poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabCampath (alemtuzumab)” rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego, poprzez utworzenie programu zdrowotnego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej opornej na leczenie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Alemtuzumab jest opcją terapeutyczną, przeznaczoną dla wąskiej grupy pacjentów onkologicznych, cierpiących na oporną białaczkę limfocytową B-komórkową. Ze względu na ograniczone wskazania do stosowania, liczne działania niepożądane oraz wysoki koszt terapii, Rada uznała, iż alemtuzumab powinien być finansowany we wnioskowanym wskazaniu w ramach nowo utworzonego programu zdrowotnego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej opornej na leczenie”.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia, polegającą na usunięciu przedmiotowego świadczenia z listy świadczeń wchodzących w skład programu chemioterapii niestandardowej i na utworzeniu terapeutycznego programu zdrowotnego realizowanego w ograniczonej liczbie ośrodków w kraju. Prezes Agencji uważa za zasadne, aby do czasu utworzenia odpowiedniego programu zdrowotnego lek był finansowany na dotychczasowych zasadach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Alemtuzumab jest opcją terapeutyczną, przeznaczoną dla wąskiej grupy pacjentów onkologicznych, cierpiących na oporną białaczkę limfocytową B-komórkową. Kontynuowanie finansowania przedmiotowej terapii na dotychczasowych zasadach, do czasu utworzenia odpowiedniego programu zdrowotnego, zapewni</p>

terapeutycznego chemioterapii niestandardowej		pacjentom z przewlekłą białaczką limfocytową B-komórkową, u których skojarzona chemioterapia zawierająca fludarabinę nie jest właściwa odpowiedni dostęp do wpływającej na poprawę stanu ich zdrowia terapii.
Fludarabina		
Stanowisko RK/RP Nr 6/2011 z dnia 31 stycznia 2011r. sprawie zasadności zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego leku Fludara Oral® (fludarabini phosphas) w leczeniu początkowym chorych z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego oraz u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego, u których po zastosowaniu co najmniej jednego standardowego cyklu leczenia zawierającego lek alkilujący, nie osiągnięto poprawy po leczeniu lub nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po tym leczeniu	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Fludara Oral (fludarabini phosphas), wydawanego bezpłatnie, we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie początkowe chorych z przewlekłą białaczką limfocytową typu Bkomórkowego (z wyłączeniem monoterapii) • oraz u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego, u których po zastosowaniu co najmniej jednego standardowego cyklu leczenia zawierającego lek a kilujący, nie osiągnięto poprawy po leczeniu lub nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po tym leczeniu. <p><u>Uzasadnienie:</u> Fludara Oral – to lek doustny, którym można zastąpić formę dożylną, powszechnie stosowaną. Umożliwia leczenie ambulatoryjne bez konieczności hospitalizacji.</p>	

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*; ICD-10: C91.1) chorobą nowotworową, w przebiegu której dochodzi do zahamowania apoptozy limfocytów B, co w rezultacie prowadzi do ich akumulacji z naciekaniem szpiku kostnego, węzłów chłonnych, śledziony oraz rzadziej innych narządów.

Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia CLL to postać białaczkowa chłoniaka limfocytowego (SLL, *small lymphocytic lymphoma*), a jedyną różnicę stanowi pierwotne zajęcie szpiku kostnego z obecnością krążących we krwi małych limfocytów.

Epidemiologia

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęściej występującą białaczką u ludzi dorosłych w Europie i Ameryce Północnej (25–30% białaczek, 2,5/100 000/rok). Średnia wieku w momencie rozpoznania wynosi 65 lat, mężczyźni chorują dwukrotnie częściej (PUO 2009).

Wg Krajowego Rejestru Nowotworów¹ liczba zachorowań w 2009 roku na białaczki limfatyczne wśród mężczyzn wynosiła 959 przypadków, a wśród kobiet 669. Wartości te odpowiadają standaryzowanym współczynnikom zachorowalności na poziomie 4,3/100 tys. u mężczyzn oraz 2,5/100 tys. u kobiet. Najwięcej zachorowań (zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet) odnotowano w przedziale wiekowym między 60 a 64 rokiem życia (138 przypadków) oraz pomiędzy 70 i 74 rokiem życia (125 przypadków).

W 2010 roku liczba zgonów z powodu białaczek limfocytowych wynosiła 689 wśród mężczyzn i 527 wśród kobiet. Standaryzowany współczynnik zgonów z powodu białaczek limfatycznych w 2010 roku dla mężczyzn wynosił 2,5/100 tys., natomiast dla kobiet osiągnął 1,2/100 tys.

Etiologia i patogeneza

CLL powstaje w wyniku skumulowania się nabytych (nie dziedzicznych) uszkodzeń DNA (w obrębie genów kodujących łańcuchy ciężkie immunoglobulin (IgHV) w komórkach macierzystych typu B w szpiku. Efektem tych mutacji jest zahamowanie apoptozy i niekontrolowany wzrost liczby limfocytów w szpiku, co w konsekwencji prowadzi do wzrostu ich liczby we krwi oraz naciekania szpiku kostnego, węzłów chłonnych, śledziony oraz innych narządów. Komórki białaczkowe gromadzące się w szpiku w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej nie upośledzają produkcji prawidłowych krwinek tak bardzo, jak w ostrej białaczce limfocytowej, dlatego przebieg CLL w jej początkowym stadium jest łagodniejszy (Pluta 2002).

¹ Rejestr Nowotworów: <http://85.128.14.124/krn/>

Klasyfikacja

Najstarszymi i nadal bardzo przydatnymi systemami rokowniczymi są dwie klasyfikacje Rai i Bineta (opisane poniżej), uwzględniające parametry kliniczne (limfadenopatia i hepatosplenomegalia) oraz laboratoryjne (niedokrwistość i małopłytkowość).

Klasyfikacja zaawansowania klinicznego przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej wg Rai

Okres	Objawy	Czas przeżycia
0	limfocytoza krwi obwodowej ($> 15\ 000/\text{mm}^3$) i szpiku (> 40 proc.)	> 120 miesięcy
I	limfocytoza jak w stadium 0 i powiększenie węzłów chłonnych	
II	limfocytoza jak w stadium 0 i powiększenie wątroby i/lub śledziony i/lub powiększenie węzłów chłonnych	72–96 miesięcy
III	limfocytoza jak w stadium 0 i niedokrwistość ($\text{Hb} < 11\ \text{g/dl} - 6,83\ \text{mmol/l}$)	
IV	limfocytoza jak w stadium 0 i małopłytkowość ($\text{Pt} < 100\ 000/\text{mm}^3$)	17–19 miesięcy

Klasyfikacja zaawansowania klinicznego przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej wg Bineta

Okres	Objawy	Czas przeżycia
A	< 3 powiększone narządy dostępne w badaniu (węzły chłonne, wątroba, śledziona), bez niedokrwistości ($\text{Hb} \geq 10\ \text{g/dl}$) i małopłytkowość	> 120 miesięcy
B	≥ 3 powiększone narządy dostępne w badaniu (węzły chłonne, wątroba, śledziona), bez niedokrwistości ($\text{Hb} \geq 10\ \text{g/dl}$) i małopłytkowość	60 miesięcy
C	niedokrwistość ($\text{Hb} < 10\ \text{g/dl}$) i/lub małopłytkowość ($\text{Pt} < 100\ \text{tys.}/\text{mm}^3$)	24 miesiące

(Lewandowski 2003)

Obraz kliniczny

CLL początkowym okresie przebiega bezobjawowo i często jest wykrywana przypadkowo, podczas rutynowej kontroli morfologii krwi. Pierwszym klinicznym symptomem choroby mogą być objawy ogólne (utrata masy ciała $> 10\%$ w ciągu 6 miesięcy, podwyższona temperatura ciała bez cech infekcji utrzymująca się > 2 tygodnie, poty, osłabienie). Podczas badania przedmiotowego u części chorych na CLL można stwierdzić różnego stopnia limfadenopatię obwodową, rzadziej powiększenie śledziony i/lub wątroby. Rzadko obserwuje się nacieki w skórze, tkance chłonnej, pierścienia Waldeyera. Mogą występować wtórne zaburzenia regulacji układu odpornościowego, objawiające się obecnością różnych procesów autoimmunizacyjnych oraz skłonnością do oportunistycznych infekcji (PUO 2009). U chorych na CLL częściej występują infekcje wirusowe oraz bakteryjne skóry, płuc, nerek i innych narządów. (Hellmann 2001)

Diagnostyka

Rozpoznanie CLL opiera się na następujących kryteriach zaproponowanych przez *National Cancer Institute*:

- limfocytoza krwi obwodowej większa niż $5,0\ \text{G/l}$;
- limfocyty morfologicznie dojrzałe, odsetek prolimfocytów i komórek limfoplazmocytowych
- nie przekracza 5% ;
- limfocyty w biopsji aspiracyjnej stanowią powyżej 30% komórek (komórkowość szpiku prawidłowa);
- monoklonalna ekspresja łańcuchów lekkich immunoglobulin na limfocytach CLL;
- ekspresja antygenów pan-B;
- ekspresja CD5 i CD23.

Diagnostyka obejmuje pełne i dokładne badanie internistyczne łącznie z zaleceniem biopsji aspiracyjną szpiku kostnego, morfologię krwi obwodowej.

Leczenie i cele leczenia

Decyzja o leczeniu stanowi wypadkową stopnia zaawansowania CLL, obecności objawów choroby utrudniających funkcjonowanie chorego oraz jej aktywności, ocenianej w pewnym okresie, minimum 2 miesięcy. Ocenia się, że około $1/3$ chorych na CLL wymaga leczenia w chwili rozpoznania, $1/3$ po dłuższym okresie obserwacji, natomiast pozostali pacjenci w okresie Rai 0–II lub Bineta A lub B nie wymagają terapii.

Do niedawna zasadniczym celem leczenia CLL było utrzymywanie pod kontrolą limfocytozy oraz eliminowanie objawów ogólnych. Obecnie, wraz z wprowadzeniem nowych metod terapii, celem stało się, szczególnie u osób młodszych, uzyskanie całkowitej remisji (a nawet eradykacji choroby resztkowej), co istotnie wydłuża czas wolny od choroby oraz czas całkowitego przeżycia, a także poprawia jakość życia z utrzymaniem aktywności zawodowej.

Wskazaniami do rozpoczęcia leczenia CLL są:

- objawy ogólne;
- naciekanie szpiku kostnego (postępująca niedokrwistość i/lub małopłytkowość);
- masywna splenomegalia (> 6 cm);
- masywna limfadenopatia (> 10 cm w największym wymiarze);
- ponad 50-procentowy wzrost limfocytozy w okresie krótszym niż 2 miesiące (lub czas podwojenia limfocytozy < 6 miesięcy);
- powikłania autoimmunizacyjne: niedokrwistość hemolityczna i/lub małopłytkowość immunizacyjna (PUO 2009).

Według wytycznych ESMO 2011 strategia leczenia CLL powinna być opracowywana przy rozpoznaniu choroby indywidualnie dla każdego chorego. W doborze schematu leczenia uwzględnia się: wiek i stan ogólny pacjenta, stopień zaawansowania klinicznego choroby (na podstawie klasyfikacji Rai lub Binet) oraz obecność czynników rokowniczych.

U pacjentów w dobrym stanie fizycznym, bez większych problemów zdrowotnych, z zachowaną funkcją nerek zaleca się stosowanie schematu FCR (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab). Natomiast u chorych z istotnymi schorzeniami towarzyszącymi wytyczne ESMO zalecają stosowanie chlorambucylu w I linii leczenia (poziom II, B), przy czym wskazują również na możliwość wykorzystania następujących terapii alternatywnych.

Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg naturalny CLL charakteryzuje się dużą heterogennością. Pomimo że jest to choroba łagodna, to jednak tylko u około 30% chorych obserwuje się długie, nawet 10–20-letnie przeżycie, zwykle bez leczenia. U pozostałych chorych białaczka wykazuje od początku agresywny przebieg lub wczesną progresję po zastosowanej terapii. Dlatego bardzo istotne dla precyzyjnej oceny rokowania i wyboru optymalnego leczenia jest określenie czynników prognostycznych (PUO 2009).

Rokowanie pogarsza się w przypadku wystąpienia zespołu Richtera (ok. 10% chorych)-transformacji CLL do rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*). Jest to postać chłoniaka o dużym stopniu złośliwości, pierwotnie opornego na leczenie.

Rzadko transformacja przyjmuje obraz chłoniaka z komórek płaszczka lub chłoniaka Hodgkina (PUO 2009).

W przebiegu CLL stosunkowo często dochodzi do rozwoju powikłań autoimmunizacyjnych, takich jak niedokrwistość autoimmunohemolityczna (ok. 10–20% chorych), aplazja czysto czerwono krwinkowa, małopłytkowość autoimmunizacyjna i granulocytopenia autoimmunizacyjna. Wydaje się, że zespoły te nie pogarszają rokowania w CLL i zwykle dobrze reagują na leczenie.

Odrębnym problemem zaburzeń odpornościowych w CLL stanowi obniżenie odporności, powodujące u niektórych chorych znaczącą podatność na infekcje (zarówno wirusowe, jak i bakteryjne), które są u nich częstą przyczyną zgonów (PUO 2009).

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Levact 2,5 mg/ml, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 5 fiolek po 25 mg, EAN13: 5909990802210 Levact 2,5 mg/ml, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 5 fiolek po 100 mg, EAN13: 5909990802234
Substancja czynna	Chlorowodorek bendamustyny
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania	Tworzenie wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze a kilacji. Dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy i naprawy DNA.

Oprócz wnioskowanych prezentacji dopuszczone do obrotu jest również opakowanie: Levact 2,5 mg/ml, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 20 fiolek po 25 mg, EAN13: 5909990802227

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych, I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w stadium B lub C wg klasyfikacji Bineta uzależniona jest od ogólnej kondycji pacjenta i obecności chorób towarzyszących. U pacjentów młodych, w dobrym stanie ogólnym i bez chorób towarzyszących stosuje się schemat oparty na fludarabinie lub innym analogu puryn. Najczęściej jest to schemat fludarabina – cyklofosfamid – rytuksymab. Pacjenci starsi, z chorobami towarzyszącymi, nietolerujący puryn otrzymują najczęściej chlorambucyl w monoterapii lub np. w połączeniu z rytuksymabem. Stosowanie bendamustyny, często razem z rytuksymabem, zalecane jest jako alternatywa dla chlorambucylu.

II linia leczenia zależy od czasu odpowiedzi na leczenie po I linii terapii. Jeżeli nawrót choroby następuje później niż w ciągu pierwszych 12-24 miesięcy najczęściej powtarza się terapię I linii. W przypadku wcześniejszego nawrotu choroby uznaje się, że choroba jest oporna na zastosowane leczenie i należy je zmienić.

Wymienione schematy leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej są najczęściej stosowane. W leczeniu CLL stosuje się także: kladrybinę, pentostatynę, kortykosteroidy, alemtuzumab, ofatumumab, etopozyd, cytarabinę, doksorubicynę, winblastynę, winkrystynę i związki platyny.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	NCCN 2012	<p>CLL bez delecji 11q lub 17p:</p> <p>1. Pacjenci w złym stanie ogólnym z chorobami towarzyszącymi (nietolerujący analogów puryn)</p> <ul style="list-style-type: none"> –Chlorambucyl +/- rituksimab –Rituksimab –Pulsacyjne podawanie kortykosteroidów <p>2. I linia terapii - pacjenci > 70 r.ż lub pacjenci młodzi z chorobami towarzyszącymi</p> <ul style="list-style-type: none"> –Chlorambucyl +/- rituksimab –BR (bendamustyna + rituksimab) –Cyklofosfamid, prednizon +/- rituksimab –Alemtuzumab –Rituksimab –Fludarabina +/- rituksimab –Kladrybina <p>3. I linia terapii – pacjenci < 70 r.ż. lub pacjenci starsi bez poważnych chorób towarzyszących.</p> <ul style="list-style-type: none"> –FCR –FR –PCR –BR <p>4. Nawrót/choroba oporna na leczenia</p> <p>Długa odpowiedź na leczenie: powtórzyć I linię terapii</p> <p>Krótką odpowiedź, wiek > 70 r.ż.</p> <ul style="list-style-type: none"> –FCR w zredukowanej dawce –PCR w zredukowanej dawce –Bendamustyna +/- rituksimab –HDMP (high-dose methylprednisone)+rituksimab –Chlorambucyl +/- rituksimab (jeżeli był stosowany w I linii) –Ofatumumab –Alemtuzumab +/- rituksimab –Rituksimab w gęstej dawce <p>Krótką odpowiedź, wiek < 70 r.ż. lub starsi pacjenci bez poważnych chorób towarzyszących</p> <ul style="list-style-type: none"> –FCR –PCR –BR –Fludarabina + alemtuzumab –CHOP (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon na zmianę z metotreksatem w wysokiej dawce i cytarabiną) + rituksimab –EPOCH w odpowiednio dostosowanej dawce (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna) + rituksimab –HyperCVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon na zmianę z metotreksatem w wysokiej dawce i cytarabiną)

		<ul style="list-style-type: none"> -OFAR (oksalipiatyna, fludarabina, cytarabina, rituksimab) -Ofatumumab -Alemtuzumab+/- rituksimab -HDMP + rituksimab <p>CLL z delecją 17p:</p> <p>1.1 linia terapii</p> <ul style="list-style-type: none"> -FCR -FR -HDMP + rituksimab -Alemruzumab +/- rituksimab <p>2.Nawrót/choroba oporna na leczenie</p> <ul style="list-style-type: none"> -Alemtuzumab +/- rituksimab -CHOP -CFAR (cyklofosfamid, fludarabina, alemtuzumab, rituksimab) -HDMP +/- rituksimab -HyperCVAD + rituksimab -Ofatumumab -OFAR <p>CLL z delecją 11q:</p> <p>1.1 linia terapii - pacjenci > 70 r.ż lub pacjenci młodzi z chorobami towarzyszącymi</p> <ul style="list-style-type: none"> -Chlorambucyl +/- rituksimab -BR -Cyklofosfamid, prednison +/- rituksimab -FCR w zredukowanej dawce -Alemtuzumab -Rituksimab <p>2.1 linia terapii – pacjenci < 70 r.ż. lub pacjenci starsi bez poważnych chorób towarzyszących</p> <ul style="list-style-type: none"> -FCR -BR -PCR <p>3.Nawrót/choroba oporna na leczenia</p> <p>Długa odpowiedź na leczenie</p> <ul style="list-style-type: none"> -Powtórzyć I linię terapii <p>Krótką odpowiedź, wiek > 70 r.ż.</p> <ul style="list-style-type: none"> -FCR w zredukowanej dawce -PCR w zredukowanej dawce -Bendamustyna +/- rituksimab -HDMP (high-dose methylprednisone)+rituksimab -Chlorambucyl+/-rituksimab (jeżeli był stosowany w I linii) -Ofatumumab -Alemtuzumab+/- rituksimab -Rituksimab w gęstej dawce <p>Krótką odpowiedź, wiek<70 r.ż. lub starsi pacjenci bez poważnych chorób towarzyszących</p> <ul style="list-style-type: none"> -FCR -PCR -BR -Fludarabina + alemtuzumab -CHOP (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon na zmianę z metotreksatem w wysokiej dawce i cytarabina) + rituksimab -EPOCH w odpowiednio dostosowanej dawce (etopozyd, prednison, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna) + rituksimab -HyperCVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon na zmianę z metotreksatem w wysokiej dawce i cytarabina) -OFAR (oksalipiatyna, fludarabina, cytarabina, rituksimab) -Ofatumumab -Alemtuzumab+/- rituksimab -HDMP + rituksimab
<p>Wielka Brytania</p>	<p>BCSH 2011</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci fizycznie sprawni bez defektu TP53 <ul style="list-style-type: none"> - FCR jest terapią I linii 2. Pacjenci fizycznie nie sprawni bez defektu TP53 <ul style="list-style-type: none"> - Chlorambucyl (10 mg/m² przez 7 dni co 4 tygodnie przez 6-12 miesięcy) - Fludarabina - Skuteczność FC w zredukowanej dawce i FCR wymaga dalszych badań 3. Pacjenci z nawrotem CLL bez defektu TP53: <ul style="list-style-type: none"> - Pacjenci leczeni co najmniej 2 wcześniej FC, FCR lub podobnym schematem, w wystarczająco dobrej kondycji do stosowania leczenia opartego na fludarabinie, powinni otrzymać FCR - Skuteczność bendamustyny podawanej z przeciwciałem anti-CD20 u pacjentów w dobrej kondycji wymaga dalszych badań. 4. Nawrót lub brak odpowiedzi na chlorambucyl: <ul style="list-style-type: none"> - Pacjenci mogą być ponownie leczeni chlorambucylem - Rekomendowane jest podawanie bendamustyny lub chlorambucylu z przeciwciałem anti-CD20 w

		<p>ramach badań klinicznych</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pacjenci w dobrej kondycji fizycznej mogą być leczeni FCR – Inne opcje terapeutyczne dla pacjentów, którzy nie odpowiadają na chlorambucyl i nie tolerują terapii mielosupresyjnej to steroidy podawane w dużych dawkach, w monoterapii lub skojarzone z rituksymabem oraz alemtuzumab <p>5. CLL wysokiego ryzyka</p> <ul style="list-style-type: none"> – Rekomendowane jest leczenie w ramach badania klinicznego – Poza badaniami klinicznymi leczeniem z wyboru jest alemtuzumab skojarzony z pulsacyjną terapią wysokimi dawkami glukokortykosteroidami – Stosowanie alemtuzumabu podawanego z innymi lekami niż steroidy powinno być prowadzone w ramach badania klinicznego – Podskórne podawanie alemtuzumabu jest preferowane, z uwagi na podobną skuteczność i mniejsze działania niepożądane – Ofatumumab jest leczeniem z wyboru u pacjentów, u których alemtuzumab jest nieskuteczny – Inne opcje to glukokortykosteroidy w standardowych lub wysokich dawkach, lenalidomid lub radioterapia <p>6. Terapia podtrzymująca przeciwciałami monoklonalnymi powinna być oferowana jedynie w ramach badań klinicznych, ponieważ stosunek korzyści i ryzyka działań niepożądanych jest wciąż niezny</p>
Europa	ESMO 2011	<p>Stadium wg Binet A i B z aktywną chorobą; Binet C; Rai 0–II z objawami choroby, Rai III–IV:</p> <p>I linia leczenia :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci fizycznie sprawni, bez większych problemów zdrowotnych, z normalną funkcją nerek – w I linii terapii standardem jest FCR. Schematy oparte na kladrybinie lub pentostatynie wykazują podobną aktywność, ale nie określono czy mogą zastąpić fludarabinę w FCR [II wg Binet , B wg Rai] 2. U pacjentów z chorobami towarzyszącymi standardową terapią jest chlorambucyl [II,B]. Alternatywne leczenie to podawanie analogów puryn w zredukowanych dawkach (FCR, PCR) [III,B] lub bendamustyny [II,B] 3. U pacjentów z defektem chromosomu 17 lub mutacją p53, młodych i fizycznie sprawnych zalecany jest alemtuzumab i allogeniczny przeszczep szpiku <p>II linia leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. I linia leczenia może być powtórzona jeżeli nawrót lub progresja choroby występuje przynajmniej 12-24 miesiące po monoterapii lub 24-36 miesięcy po chemioimmunoterapii. [III,B] 2. Jeżeli nawrót wystąpi wcześniej lub nie pojawia się odpowiedź na I linię leczenia należy zmienić schemat terapii na jeden z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> –Alemtuzumab i allogeniczny przeszczep szpiku –FCR u pacjentów leczonych w I linii lekami alkilującymi –Schemat zawierający bendamustynę lub alemtuzumab u pacjentów ze złą ogólną sprawnością bez defektu genu 17. W kolejnych nawrotach zalecany jest ofatumumab w dużych dawkach lub rituksimab z dużą dawką steroidów –Alemtuzumab u pacjentów z defektem chromosomu 17.
Polska	PUO 2009	<p>Aktualnie dostępne metody leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leki alkilujące ± prednison (chlorambucil, cyklofosfamid) 2. Złożona chemioterapia zawierająca leki alkilujące ± antracykliny (COP, CHOP) 3. Analogi puryn (kladrybina, fludarabina, pentostatyna) 4. Leczenie skojarzone z uwzględnieniem analogów puryn (FC, CC, FCM, CMC) 5. Przeciwciała monoklonalne (alemtuzumab, rituksimab) 6. Chemioimmunoterapia (FCR, RCC, FluCam) 7. Procedury przeszczepowe (auto, allo, RIC) <p>Spośród leków alkilujących najczęściej stosuje się chlorambucyl, szczególnie u osób starszych. W przypadku nietolerancji chlorambucylu stosuje się cyklofosfamid.</p> <p>Spośród analogów nukleozydów purynowych najczęściej stosowane są kladrybina, fludarabina i pentostatyna. Fludarabina i kladrybina wykazują większą skuteczność w skojarzeniu z innymi lekami niż w monoterapii. Standardem jest skojarzenie tych leków z cyklofosfamidem, zwłaszcza u młodych osób.</p> <p>Alemtuzumab jest lekiem z wyboru u chorych pierwotnie opornych na chemioterapię z mutacją p53. Skuteczność rituksimabu w monoterapii jest niezadowalająca, stąd stosuje się go w połączeniu z fludarabiną lub kladrybiną i cyklofosfamidem.</p>
Kanada	ASH 2009	<p>I linia terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w dobrej kondycji powinni otrzymać FCR. • Pacjenci z chorobami towarzyszącymi powinni otrzymać chlorambucyl lub schemat z fludarabiną w zredukowanej dawce. • Pacjenci z delecją 17p lub defektem p53 nie uzyskują zadowalającej odpowiedzi na fludarabinę lub FC. 50% pacjentów uzyskuje odpowiedź na alemtuzumab w monoterapii lub terapii skojarzonej lub na FCR. <p>II linia terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia terapii może być powtórzona jeżeli nawrót wystąpił później niż w ciągu 12 miesięcy po leczeniu chemioterapią i 24 miesięcy po leczeniu chemioimmunoterapią. • W innych przypadkach schemat leczenia należy zmienić. Możliwości: <ul style="list-style-type: none"> - Alemtuzumab (monoterapia lub terapia skojarzona) - Flavopiridol - Lanalidomid - Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych • Pacjenci oporni na leczenie powinni być włączani do badań klinicznych jeśli jest to możliwe.

Włochy	SIES, GITMO 2006	<p>I linia terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> - U pacjentów w dobrej kondycji i bez chorób towarzyszących zalecana jest terapia FC (fludarabina + cyklofosfamid). Dawki fludarabiny powinny być dobrane z zależności od funkcji nerek. - Podawanie kortykosteroidów z fludarabiną powinno być ograniczone do nielicznych przypadków, m.in. pacjentów z autoimmunologiczną cytopenią. - Młodszy pacjenci z niekorzystnymi prognozami powinni być leczeni chemioterapią w wysokich dawkach i autologicznym/alogenicznym przeszczepem szpiku. - Pacjenci, u których terapia fludarabiną jest niewskazana powinni otrzymać chlorambucyl. Dodatkowe stosowanie sterydów rekomendowane jest tylko w przypadku komplikacji autoimmunologicznych lub wystąpienia objawów systemowych. - Terapie skojarzone nie zawierające analogów puryn nie są rekomendowane w I linii leczenia (CHOP, COP, CAP). - Alemtuzumab nie jest rekomendowany w I linii terapii. <p>Terapia podtrzymująca:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Terapia interferonem α nie jest rekomendowana u pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na chemioterapię. - Na podstawie aktualnych badań alemtuzumab lub rituksimab nie jest rekomendowany jako terapia podtrzymująca <p>II linia terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacjenci z nawrotem choroby występującym w ciągu 6 miesięcy powinni być leczeni jak w przypadku oporności na leczenie. - Pacjenci z nawrotem później niż po 6 miesiącach mogą być leczeni zgodnie z zaleceniami dla I linii terapii. - U młodych pacjentów opornych na leczenie FC należy rozważyć przeszczep komórek macierzystych. - Pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedzi w I linii terapii powinni otrzymać leczenie schematem opartym na fludarabinie.
Kanada	CCO 2006	Terapia alemtuzumabem jest rozsądną możliwością dla pacjentów z progresją choroby, która jest oporna na leczenie środkami alkilującymi i schematami opartymi na fludarabinie.
Kanada	CCO 2005	Obecne dane są niewystarczające aby ocenić skuteczność rituksimabu w monoterapii lub terapii skojarzonej.
Wielka Brytania	BJH 2004	<p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacjenci nie kwalifikujący się do przeszczepu szpiku i nie mający przeciwwskazań do stosowania fludarabiny mogą wziąć udział w badaniu MRC CLL4 (pacjenci randomizowani do 3 grup: fludarabina, chlorambucyl, fludarabina i cyklofosfamid) - Poza badaniami stosowany jest chlorambucyl lub fludarabina - Nie ma korzyści ze stosowania antracykliny z chlorambucylem - Stosowanie chlorambucylu w wysokich dawkach wymaga dalszych badań - Alemtuzumab nie jest rekomendowany w I linii leczenia - Monoterapia rituksimabem nie jest rekomendowana w I linii leczenia - Rituksimab skojarzony z fludarabiną (z lub bez cyklofosfamidu) wymaga dalszych badań <p>II linia leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacjenci, którzy uzyskali dobrą odpowiedź na leczenie chlorambucylem mogą być nim ponownie leczeni - Pacjenci z CLL oporną na leczenie chlorambucylem powinni być leczeni fludarabiną. CHOP jest leczeniem z wyboru pacjentów, u których fludarabina jest niewskazana - Pacjenci, u których progresja choroby wystąpiła później niż rok po leczeniu fludarabiną i u których wystąpiła odpowiedź na leczenie mogą być ponownie leczeni fludarabiną - Pacjenci z CLL oporną na fludarabinę mogą być leczeni: HDMP, alemtuzumabem, rituksimab+fludarabina - Przeszczep autogeniczny powinien być rozważony u pacjentów z przynajmniej częściową remisją mogących tolerować wysokie dawki chemioterapii. - Przeszczep allogeniczny powinien być rozważony u pacjentów młodych, w dobrej kondycji, po I linii leczenia

Aktualna praktyka kliniczna leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w Polsce, według ekspertów klinicznych, opiera się w I linii na schemacie FCR oraz chlorambucylu. Inne możliwości to schemat cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon, oraz cyklofosfamid w monoterapii lub alemtuzumab.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) (pacjenci u których zastosowanie fludarabiny jest niewłaściwe) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu w Polsce				
	Schematy stosowane obecnie w praktyce klinicznej* (%)	Mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia	Najszybsza w danym wskazaniu	Zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej
	I linia leczenia: CHLO	CHLO zastąpiony w	CHLO	CHLO	CHLO

	(90%), CVP (8%), cyklofosfamid (2%), II linia leczenia: CVP (80%), cyklofosfamid (15%), steroidy (5%), III linia leczenia: cyklofosfamid (90%), steroid (5%), obserwacja (5%).	ok. 20-30% Jedynie w niewielkim odsetku przypadków (ok. 10%) lek ten znalazłby zastosowanie u pacjentów w młodszych grupach wiekowych, u których występują przeciwwskazania do podania fludarabiny.			
	I linia leczenia: FCR (70-80%), CVP (15- 20%), CHLO (10- 15%). II linia leczenia: CHOP, BEN, ALM + ofantumumab. III linia leczenia: sterydy, hyper-CVAD, EPOCH.	CVP CHOP CHLO	CVP CHOP CHLO	BEN	BEN
	I linia leczenia: CHLO (bd), analogii puryn (bd), ALEM (bd). II linia leczenia: RTX (bd), analogii puryn (bd), CHOP (bd). III linia leczenia: HDMP + RTX (bd), ALM (bd), RTX + analogii puryn (bd).	CHLO	CHLO	BEN	bd

*- trzy z najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej; ** - zgłoszono konflikt interesów; % - odsetek chorych korzystających z leczenia.

W aktualnie obowiązujących Obwieszczeniach MZ z dnia 26 października 2012 r. w wykazie leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem, znajdują się takie substancje czynne jak: *Asparaginasum, Bleomycini sulphas, Carboplatinum, Chlorambucilum, Cisplatinum, Cladribinum, Cyclofosfamidum, Cytarabinum, Dacarbazineum, Doxorubicinum, Epirubicini hydrochloridum, Etoposidum, Fludarabini phosphas, Idarubicini hydrochloridum, Ifosfamidum, Interferonum alfa-2b, Mercaptopurinum, Methotrexatum, Pegaspargasum Rituximabum, Tioguaninum, Vinblastini sulphas, Vincristini sulphas*, które mogą być stosowane w ocenianym wskazaniu.

W wykazie leków dostępnych w ramach programu lekowego znajdują się takie substancje czynne jak: *Interferonum alfa-2b, Methotrexatum, Rituximabum*, które mogą być stosowane w ocenianym wskazaniu. Pełen wykaz produktów handlowych, wraz z cenami znajduje się w załączeniu.

Podsumowując, najlepszym komparatorem dla ocenianej interwencji we wskazaniu I linia leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, w przypadku, gdy niewłaściwe jest podawanie fludarabiny, tj. u pacjentów starszych, z chorobami towarzyszącymi wydaje się być chlorambucyl w monoterapii – zalecany przez wytyczne kliniczne, stanowiący aktualną praktykę kliniczną w Polsce i spełniający warunek finansowania ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla bendamustyny w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, u pacjentów, u których niewłaściwe jest zastosowanie fludarabiny, w analizie wnioskodawcy wskazano monoterapię chlorambucylem oraz alemtuzumabem. Kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór komparatora wraz z komentarzem Agencji przedstawiono w poniższej Tabeli.

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
chlorambucil	Wnioskodawca powołuje się na wytyczne kliniczne, które zalecają w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej stosowanie: schematu FCR, chlorambucylu i alemtuzumaby.	Wybór zasadny i zgodny z minimalnymi wymogami dla analiz.
alemtuzumab	Ze względu jednak na szczególną populację docelową, u której niewłaściwe jest podawanie fludarabiny, opcja FCR została odrzucona.	Alemtuzumab nie jest refundowaną opcją terapeutyczną dla pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową.

Wybór komparatora w postaci chlorambucylu należy uznać za prawidłowy w kontekście minimalnych wymagań. Alemtuzumab jest także uzasadnionym wyborem, ale w drugiej kolejności, ze względu na brak finansowania ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne



Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono ostatecznie [REDACTED]

Celem analizy klinicznej było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa bendamustyny z chlorambucylem oraz alemtuzumabem w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) u pacjentów, u których stosowanie fludarabiny nie jest właściwe. Ponieważ przedmiotem oceny w przeglądzie [REDACTED] nie było porównanie skuteczności bendamustyny z alemtuzumabem, dlatego też przegląd ten nie został włączony do analizy weryfikacyjnej i jego wyniki nie będą prezentowane w niniejszym opracowaniu.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję, mającego na celu weryfikację strategii wnioskodawcy, odnaleziono dodatkowo jeden przegląd systematyczny (Vidal 2012) oceniający schematy leczenia zawierające bendamustynę w terapii indolentnych B-komórkowych nowotworów układu chłonnego.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę opublikowanych przeglądów systematycznych włączonych do analizy weryfikacyjnej przeprowadzonej przez Agencję.

Tabela 9. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną bendamustyny w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Terasawa 2012</p>  <p>Źródła finansowania: AHRQ (częściowo)</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa wszystkich dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu I linii CLL, które zostały ocenione w ramach randomizowanych badań klinicznych.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Pubmed – do 30.06.2011 SCOPUS – do 06.2011 Cochrane Central Register of Controlled Trials – przez drugi kwartał 2011 roku Abstrakty z konferencji, które nie zostały opublikowane w pełnym tekście – od 2004 do 2010 roku</p>	<p>Populacja: osoby dorosłe z chorujący na CLL B-komórkową (stadium B/C w skali Bineta, stadium pośrednie/ zaawansowane wg klasyfikacji Rai)</p> <p>Interwencja: dostępne opcje terapeutyczne w leczeniu I linii CLL (patrz: kolumna wyniki i wnioski, włączone badania)</p> <p>Komparatory: dostępne opcje terapeutyczne w leczeniu I linii CLL (patrz: kolumna wyniki i wnioski, włączone badania)</p> <p>Punkty końcowe: całkowite przeżycie; przeżycie wolne od progresji; śmiertelność związana z leczeniem</p> <p>Metodyka: badania RCT oceniające zastosowanie co najmniej dwóch chemio-/chemioimmunoterapii w I linii leczenia zaawansowanej postaci CLL</p>	<p>Włączone badania: 25 RCT, w tym: 10 badań CHLO vs standardowa terapia złożona (N = 1983); 3 badania CHL vs FLU w monoterapii (N=1479); 1 badanie CHL vs kladrybina w monoterapii (N=229); 1 badanie CHLO vs ALM (N= 297); 1 badanie CHLO vs BEN (N=319); 1 badanie standardowa terapia złożona vs FLU w monoterapii (N = 938); 2 badania standardowa terapia złożona vs terapia oparta na FLU (N=149); 1 badanie FLU w monoterapii vs terapia oparta na FLU (N=629); 1 badanie terapia oparta na FLU vs terapia oparta na FLU oraz RTX (N=817); 1 badanie terapia oparta na FLU vs terapia oparta na kladrybinie (N=423); 1 badanie terapia oparta na FLU vs terapia oparta na pentostatynie oraz RTX (N=184); 1 badanie kladrybina w monoterapii vs terapia oparta na kladrybinie (N=479)</p> <p>Kluczowe wyniki: W przeprowadzonym porównaniu pośrednim stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do przeżycia całkowitego pomiędzy BEN a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CHLO (HR = 0,77 [0,47; 1,27]), • ALM (HR=0,77 [0,34; 1,70]); • kladrybina (HR = 0,80 [0,44; 1,46]), • FLU (HR = 0,77 [0,45; 1,29]), • szeregiem innych terapii skojarzonych. <p>BEN z kolei prowadziła do istotnej statystycznie poprawy przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z takimi interwencjami jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CHLO (HR = 0,23 [0,14; 0,36]), • ALEM (HR=0,4 [0,21; 0,74]); • FLU (HR = 0,28 [0,16; 0,44]), • a także szereg innych terapii skojarzonych. <p>Wnioski autorów przeglądu: Przeprowadzana analiza wykazała, że bendamustyna charakteryzuje się najwyższą spośród wszystkich monoterapii skutecznością w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji. Porównanie pośrednie, które zostało przeprowadzone w oparciu i wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykazało, że bendamustyna istotnie statystycznie wydłużyła przeżycie wolne od progresji choroby w porównaniu z: chlorambucylem, alemtuzumabem oraz fludarabiną, a także innymi terapiami skojarzonych. Nie wykazano różnic pomiędzy bendamustyną a pozostałymi analizowanymi interwencjami w odniesieniu do przeżycia całkowitego.</p>
<p>Cheng 2012</p> 	<p>Cel: ocena skuteczności opcji terapeutycznych zalecanych przez NCCN w leczeniu I linii CLL.</p>	<p>Populacja: pacjenci wcześniej nieleczeni na CLL</p> <p>Interwencja: terapie stosowane w I linii leczenia CLL zalecane przez NCCN</p>	<p>Włączone badania: 5 RCT</p> <p>Kluczowe wyniki: przeżycie wolne od progresji choroby dla poszczególnych opcji terapeutycznych wynosiło:</p>

<p>Źródła finansowania: Pharmaceutical Research and Manufactures of America (PhRMA), AHRQ</p>	<p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do listopada 2011</p>	<p>Komparatory: terapie stosowane w I linii leczenia CLL zalecane przez NCCN</p> <p>Punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji</p> <p>Metodyka: badania RCT</p>	<ul style="list-style-type: none"> Fludarabina z cyklofosfamidem oraz rytuksymabem (FCR): średnia 76 m-cy. CI 95% [60;91], Fludarabina z cyklofosfamidem (FC): 60 m-cyCI 95% [46;73], Fludarabina: 38 m-cy CI 95% [27;49], Alemtuzumab: 24 m-cy. CI 95% [15;32], Chlorambucil: 23 m-cy CI 95% [15;32] <p>Wnioski autorów przeglądu: Terapia skojarzona FCR wykazuje relatywnie wyższą skuteczność w zapobieganiu progresji choroby u młodszych, zdrowszych pacjentów dotychczas nieleczonych na CLL i powinna być rozważana jako terapia inicjująca w tej grupie chorych.</p>																														
<p>Vidal 2012 Nie uwzględniono w raporcie wnioskodawcy</p> <p>Źródła finansowania: Finansowanie niezależne</p>	<p>Cel: ocena skuteczności stosowania bendamustyny w leczeniu indolentnych B-komórkowych nowotworów układu chłonnego, włączając w to CLL</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny, ze względu na wysoką heterogeniczność badań odstąpiono od wykonania metaanalizy</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE (od 1966 d maja 2012) EMBASE (od 1974 do listopada 2011) LILACS (od 1982 do maja 2012) CENTRAL (b/d)</p>	<p>Populacja: Pacjenci z indolentnymi B-komórkowymi nowotworami układu chłonnego, w tym CLL</p> <p>Interwencja: BEN, BEN+prednizolon+winkrystyna, BEN + rytuksymab</p> <p>Komparatory:</p> <ul style="list-style-type: none"> chlorambucyl, cyklofosfamid-doksarubicyna-winkrystyna-prednizolon (CHOP) + rytuksymab (RTX) fludarabina (FLU) fludarabina (FLU) +rytuksymab (RTX) cyklofosfamid+prednizolon+winkrystyna (CVP) <p>Punkty końcowe: Pierwszorzędowe punkty końcowe: przeżywalność ogólna (OS), wszystkie przyczyny śmiertelności (dodane ad-hoc ze względu na niestarczającą ilość danych o OS) Drugorzędowe punkty końcowe: Przeżycie wolne od progresji (PFS), Całkowita odpowiedź na leczenie (CR), ogólna odpowiedź na leczenie (ORR),jakość życia, śmiertelność związana z leczeniem, zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia, zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia, zdarzenia niepożądane związane z infekcjami</p> <p>Metodyka: Badania RCT</p>	<p>Włączone badania: 5 badań RCT</p> <p><u>Pacjenci wcześniej nieleczeni z chłoniakami grudkowym, chłoniakami strefy płaszczka lub chłoniakami limfoplazmocytozowymi (stadium III/IV):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Herold 2006:</i> BEN+prednizolon+winkrystyna vs CVP <i>Rummel 2009:</i> BEN + RTX vs CHOP + RTX, <i>Rummel 2010:</i> BEN + RTX vs FLU + RTX: <p><u>Pierwsza linia leczenia CLL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Knauf 2009:</i> BEN vs CHLO, <p><u>Pacjenci z nawrotem CLL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Niederle 2012:</i> BEN vs FLU, <p>Kluczowe wyniki: Wyn ki istotne statystycznie wyróżniono czcionką bold (w przypadku ORR brak informacji o istotności statystycznej).</p> <table border="1" data-bbox="1249 995 2163 1369"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>OS, HR(95% CI),</th> <th>PFS, HR(95% CI),</th> <th>CR, RR (95% CI)</th> <th>ORR, RR (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Herold 2006</td> <td>0,93 [0,61; 1,44]</td> <td>b/d</td> <td>0,93 [0,61; 1,44]</td> <td>0,86 [0,71; 1,05]</td> </tr> <tr> <td>Knauf 2009</td> <td>0,69 [0,43; 1,11]</td> <td>0,28 [0,19; 0,42]</td> <td>16,15 [5,14; 50,72]</td> <td>2,22 [1,72; 2,88]</td> </tr> <tr> <td>Niederle 2009</td> <td>0,82 [0,47; 1,42]</td> <td>0,90 [0,50; 1,42]</td> <td>b/d</td> <td>b/d</td> </tr> <tr> <td>Rummel 2009</td> <td>b/d</td> <td>0,58 [0,43; 0,77]</td> <td>1,30 [1,02; 1,64]</td> <td>1,0 [0,96; 1,05]</td> </tr> <tr> <td>Rummel 2010</td> <td>b/d</td> <td>0,51 [0,37; 0,71]</td> <td>2,38 [1,44; 3,96]</td> <td>1,59 [1,29; 1,95]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wyn ki dla śmiertelności niezależnie od przyczyny dla pacjentów I linią leczenia CLL:</p>	Badanie	OS, HR(95% CI),	PFS, HR(95% CI),	CR, RR (95% CI)	ORR, RR (95%CI)	Herold 2006	0,93 [0,61; 1,44]	b/d	0,93 [0,61; 1,44]	0,86 [0,71; 1,05]	Knauf 2009	0,69 [0,43; 1,11]	0,28 [0,19; 0,42]	16,15 [5,14; 50,72]	2,22 [1,72; 2,88]	Niederle 2009	0,82 [0,47; 1,42]	0,90 [0,50; 1,42]	b/d	b/d	Rummel 2009	b/d	0,58 [0,43; 0,77]	1,30 [1,02; 1,64]	1,0 [0,96; 1,05]	Rummel 2010	b/d	0,51 [0,37; 0,71]	2,38 [1,44; 3,96]	1,59 [1,29; 1,95]
Badanie	OS, HR(95% CI),	PFS, HR(95% CI),	CR, RR (95% CI)	ORR, RR (95%CI)																													
Herold 2006	0,93 [0,61; 1,44]	b/d	0,93 [0,61; 1,44]	0,86 [0,71; 1,05]																													
Knauf 2009	0,69 [0,43; 1,11]	0,28 [0,19; 0,42]	16,15 [5,14; 50,72]	2,22 [1,72; 2,88]																													
Niederle 2009	0,82 [0,47; 1,42]	0,90 [0,50; 1,42]	b/d	b/d																													
Rummel 2009	b/d	0,58 [0,43; 0,77]	1,30 [1,02; 1,64]	1,0 [0,96; 1,05]																													
Rummel 2010	b/d	0,51 [0,37; 0,71]	2,38 [1,44; 3,96]	1,59 [1,29; 1,95]																													

			<ul style="list-style-type: none">• BED vs CHLO: RR 0,86 (95% [0,66; 1,12]) <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Ze względu na wykazaną w początkowych badaniach poprawę wskaźnika PFS, porównywalną przeżywalność oraz porównywalny lub niższy wskaźnik występowania zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia dla schemat leczenia BEN + FLU w porównaniu do schematu leczenia CHOP + FLU, bendamustyna może być rozważana w terapii pacjentów z indolentnymi B-komórkowymi nowotworami układu limfatycznego.</p> <p>Bendamustyna nie jest rekomendowana do stosowania u pacjentów z oporną na leczenie lub nawracającą CLL, którym można zaproponować jedynie terapię chlorambucylem. Bendamustyna charakteryzuje się częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych i brakiem dodatkowych korzyści związanych z przeżywalnością w porównaniu do chlorambucylu.</p> <p>Efekty zastosowania schematu BEN + RTX powinny zostać ocenione w badaniach RCT z bardziej homogeniczną populacją oraz z uwzględnieniem bardziej specyficznych wyników zdrowotnych w zależności od rodzaju nowotworu występującego w danej podgrupie. Badania realizowane w przyszłości powinny oceniać wpływ bendamustyny na jakość życia, której poprawa jest jednym z najważniejszych wyników u pacjentów z indolentnymi chłoniakami B-komórkowymi.</p> <p>Schemat leczenia BEN + RTX powinien zostać porównany ze schematem leczenia zawierającym FLU dla pierwszej linii leczenia CLL.</p> <p><u>Komentarz analityka</u></p> <p>Wyniki dla PFS i OS przedstawione w przeglądzie dla porównania BEN vs. CHLO w I linii leczenia są inne niż te z publikacji Knauf 2009 (badanie pierwotne). Nieznane są przyczyny takiej rozbieżności.</p>
--	--	--	---

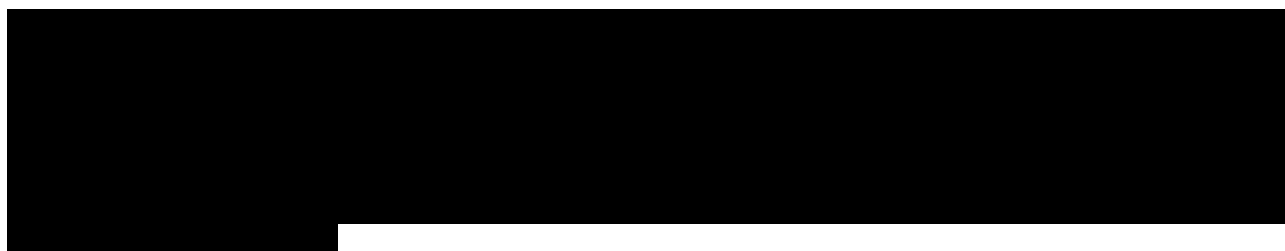
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Celem analizy klinicznej było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa bendamustyny z chlorambucylem oraz alemtuzumabem w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) u pacjentów, u których stosowanie fludarabiny nie jest właściwe. Odnaleziono jedno badanie RCT bezpośrednio porównujące bendamustynę z chlorambucylem oraz jedno porównanie pośrednie z alemtuzumabem przeprowadzone przez wspólną grupę referencyjną (chlorambucyl).

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

AKL wnioskodawcy zawiera opis procesu wyszukiwania i selekcji przeprowadzonych w ramach przeglądu systematycznego razem z predefiniowanymi kryteriami włączenia i wykluczenia. Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bendamustyny w porównaniu do chlorambucylu i alemtuzumabu.



Pierwsze wyszukiwanie zostało przeprowadzone w maju 2010 roku, a następnie zaktualizowane przy wykorzystaniu tej samej strategii na przełomie sierpnia i września 2012, wyszukiwanie obejmowało wszystkie w/w bazy danych i źródła informacji medycznej.

Strategie wyszukiwania dla poszczególnych baz danych oraz innych źródeł informacji medycznej zostały zbudowane poprawnie dla postawionego celu analizy.

Wszystkie te założenia służyły zwiększeniu czułości strategii wyszukiwania i odnalezieniu wszelkich badań dla analizowanych interwencji.

Wyszukiwanie kontrolne Agencji miało miejsce 11 lipca 2012 roku i obejmowało 3 główne bazy bibliograficzne Medline oraz Embase (via Ovid) i Cochrane Library. Wyszukiwanie miało na celu potwierdzenie wyników wyszukiwania dokonanego przez wnioskodawcę oraz odnalezienie nowych badań, które spełniłyby kryteria włączenia/wykluczenia do przeglądu systematycznego. Wyniki wyszukiwania Agencji pokrywały się z wynikami wnioskodawcy, co potwierdza, że strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które spełniały kryteria włączenia do analizy. Nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, które powinny a nie zostały opisane w analizach HTA wnioskodawcy. Odnaleziono jeden przegląd systematyczny (Vidal 2012), który został włączony do niniejszej analizy weryfikacyjnej (rozdz. 3.2)

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono badania spełniające wszystkie kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki, a także uwzględniające przynajmniej jeden, z wymienionych w tabeli poniżej, punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

Należy zwrócić uwagę na aspekty przedstawione w tabeli poniżej dotyczące zdefiniowania kryteriów selekcji z zastosowaniem schematu PICOS.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	pierwsza linia terapii przewlekłej białaczki limfocytowej	pacjenci wcześniej leczeni	W kryterium kwalifikacji nie uwzględniono pacjentów u których nie jest możliwe zastosowanie

			fludarabiny, jak przedstawiono to w celu analizy klinicznej.
Interwencja	bendamustyna		
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> •chlorambucyl; •alemtuzumab 	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 80%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 60%; height: 15px;"></div>	
Punkty końcowe	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100px;"></div>		Brak uwag
Typ badań	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 80%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 60%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 40%; height: 15px;"></div>	
Inne kryteria		<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 80%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 60%; height: 15px;"></div>	

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Należy jednak zaznaczyć, że do badania [REDAKTOWANE] została włączona populacja pacjentów inna niż ta wnioskowana o objęcie refundacją. Do analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę włączono również [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Z uwagi na fakt, że wyniki tego badania posłużyły jedynie do jakościowego zestawienia wyników porównania BEN vs. CHLO [REDAKTOWANE] w niniejszej analizie weryfikacyjnej Agencji nie przedstawiono charakterystyki, jak również wyników badania [REDAKTOWANE], z powodu obniżonej jakości ww. porównania. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną BEN vs ALM.

Ponadto w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, zidentyfikowano 16 badań klinicznych z czego ostatecznie do analizy włączono 5 badań (Aivado 2002, Bergmann 2005, Kath 2001, Lissitchnikov 2006 oraz Niederle 2008). Badań tych nie uwzględniono w analizie weryfikacyjnej przeprowadzonej przez Agencję z uwagi na niską jakość tych badań oraz fakt, że niektóre z nich oceniały bezpieczeństwo bendamustyny stosowanej w skojarzeniu z innymi lekami.

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Knauf 2009 Knauf 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Ribosepharm GmbH, Mundipharma International.</p>	<p>Badanie międzynarodowe, wielośrodkowe (45 ośrodków w całej Europie), randomizowane ze stratyfikacją (brak opis sposobu randomizacji), niezaślepienie badanie III fazy, w grupach równoległych, zawarte informacje o utracie pacjentów</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>Jadad AOTM: 1/5, brak pełnej informacji o utracie pacjentów z badania</p> <p>Podtyp: IIA</p> <p><u>Hipoteza badawcza:</u> superiority;</p> <p><u>Analiza wyników:</u> dla skuteczności – ITT dla bezpieczeństwa - mITT</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Knauf 2009 - mediana to 35 miesięcy (od 1 do 68 miesięcy) Knauf 2012 - mediana 54 miesiące</p> <p><u>Utrata z badania:</u> 23 pacjentów zostało wyłączonych z badania ze względu na nieakceptowalny poziom toksyczności leku, innych przyczyn utraty pacjentów nie</p>	<p>BEN Dawka: 100mg/m²/dobę i.v. Czas podania: 1 oraz 2 dzień cyklu Długość cyklu: 28 dni (max. 6 cykli)</p> <p>CHLO Dawka: 0,8 mg/ kg/ dobę (lub 0,4 mg/ kg/ dobę) p.o. Czas podania: 1 oraz 15 dzień cyklu (1.,2. Oraz 14., 15. dzień cyklu) Długość cyklu: 28 dni (max. 6 cykli)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> brak wcześniejszej chemioterapii; wiek do 75 lat; stadium zaawansowania wg Bineta B (tj. zajęcie co najmniej 3 węzłów chłonnych z towarzyszącą hepatomegalią oraz splenomegalią) lub C (tj. z towarzyszącą anemią lub/i trombocytopenią, niezależnie od liczby zajętych węzłów chłonnych); potwierdzona ekspresja antygenów: CD5, CD23, CD19, CD20 lub obu typów na powierzchni komórek białaczkowych; konieczność zastosowania leczenia; stan sprawności ogólnej wg WHO 0-2; oczekiwana długość życia co najmniej 3 miesiące; w przypadku kobiet w okresie reprodukcyjnym konieczność stosowania środków antykoncepcyjnych w okresie nie krótszym niż 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> wystąpienie innych typów nowotworów, z wyjątkiem wyleczonej postaci raka podstawnomórkowego oraz raka szyjki macicy; objawowa immunologiczna hemoliza lub trombocytopenia klasyfikująca się do leczenia kortykosteroidami (monoterapia); zespół Richtera; transformacja do białaczki prolimfocytowej; nieprawidłowa funkcja wątroby (def. jako: poziom bilirubiny >2,0 mg/dL lub/i poziom transaminaz > 3 ULN); niewydolność nerek (def. jako: klirens kreatyniny: < 30 ml/min); poważne schorzenia medyczne oraz psychiczne; infekcja wirusem HIV; ciąża lub laktacja;</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> ogólna odpowiedź na leczenie, przeżycie wolne od progresji,</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> czas przeżycia bez progresji, czas pozostawania w remisji klinicznej, całkowite przeżycie</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Zdarzenia niepożądane, Wskaźn k infekcji</p>

	<p>wymieniono</p> <p><u>Komentarz analityka</u> Odnaleziono opracowanie FDA, w którym zostały opisane przyczyny utraty pacjentów z badania, należą do nich: Odchylenia od protokołu: BEN - 1, CHLO -1, Nieakceptowalna toksyczność: BEN – 14, CHLO – 5, Decyzja badacza: BEN – 1, CHLO – 6, Subiektywna decyzja o rezygnacji: BEN -7, CHLO – 6, Brak compliance; BEN - 1, CHLO -1, Przerwanie obserwacji pacjenta: BEN - 0, CHLO -1, Zgon: BEN – 1, CHLO – 3, Nieakceptowalny stosunek korzyści do ryzyka: BEN - 3, CHLO-0, Inne: BEN - 5, CHLO – 6, Łącznie: BEN – 33 (20%), CHLO – 29 (18%)</p> <p>Publikacja FDA opisuje wyniki uzyskane wcześniej niż te opisane w publikacji Knauff 2009, dlatego też liczba pacjentów wykluczonych z badania z powodu toksyczności różni się pomiędzy obydwoma publikacjami.</p>		<p>nadwrażliwości na leki stosowane w badaniu; uczestnictwo w innym badaniu w okresie 4 tygodni przed włączeniem do badania; przebyta poważna operacja chirurgiczna w okresie 30 dni poprzedzających rozpoczęcie badania.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> BEN N= 162, CHLO N = 157</p> <p><u>Komentarz analityka</u> Z informacji odnalezionych w opracowaniu FDA wynika, że wstępnie randomizowano 301 pacjentów (BEN – 153, CHLO-148), o kolejnych 17 pacjentach włączonych do badania (BEN – 9, CHLO – 8) jest niewiele informacji.</p>	
--	---	--	--	--

Tabela 12. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie <i>Knauf 2009/ Knauf 2012</i>	Komentarz analityka
<p>Odpowiedź na leczenie ogółem (<i>overall response rate, ORR</i>)</p>	<p>Knauf 2009: Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) + Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) + Częściowa guzkowa odpowiedź na leczenie (nPR) Knauf 2012: Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) + Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)</p>	<p>Prawdopodobnie w publikacji <i>Knauf 2012</i> nPR zostało włączone do PR natomiast nie można tego jednoznacznie stwierdzić na podstawie sposobu przedstawienia definicji i wyników.</p>
<p>Przeżycie wolne od progresji (<i>progression free survival, PFS</i>)</p>	<p>Okres od randomizacji do stwierdzenia progresji choroby (PD) lub zgonu pacjenta, w zależności od tego które zdarzenie wystąpi pierwsze</p>	
<p>Czas do progresji choroby (<i>time to progression</i>)</p>	<p>Brak definicji</p>	<p>Wskaźniki określone jako drugorzędowe punkty końcowe, przy czym nie przedstawiono dla nich ani definicji, a dla czasu do progresji choroby również wyników.</p>
<p>Czas pozostawania w remisji klinicznej (<i>duration of remission</i>)</p>	<p>Brak definicji</p>	<p>Czas pozostawania w remisji prawdopodobnie mógł być definiowany jako czas od osiągnięcia remisji (CR, PR, nPR) do wystąpienia progresji albo czas od podania leku do wystąpienia</p>

		odpowiedzi.
Całkowite przeżycie (overall survival, OS)	Definicja: czas od randomizacji do zgonu pacjenta bez względu na przyczynę	
Czas do alternatywnego leczenia (time to next treatment, TTNT)	Definicja: od zakończenia terapii przypisanej w wyniku randomizacji (terapia I linii) do rozpoczęcia leczenia II linii.	Wskaźnik pojawia się dopiero po okresie follow-up (wyniki w Knauf 2012) .
Całkowita odpowiedź na leczenie (complete response, CR)	Zdefiniowano zgodnie z kryteriami NCI-WG, jako brak klinicznych objawów choroby przez co najmniej 2 miesiące z prawidłowymi wynikami morfologii (hemoglobina > 11 g/dl bez transfuzji, neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$, limfocyty $\leq 4 \times 10^9/l$, płytki krwi > $100 \times 10^9/l$), brak obecnych ogólnoustrojowych objawów, brak wykrywalnej limfadenopatii, brak hepatomegalii oraz splenomegalii oraz liczba limfocytów w szpiku kostnym wynosząca nie więcej niż 30% komórek jądrzastych.	
Częściowa odpowiedź na leczenie (partial response –PR)	Zgodnie z przyjętymi definicjami, częściową odpowiedź na leczenie definiowano jako: co najmniej 50% redukcję liczby limfocytów we krwi oraz przynajmniej 50% redukcję limfadenopatii, 50% redukcję hepatomegalii, splenomegalii lub obydwu łącznie (o ile były nieprawidłowe przed terapią) w okresie przynajmniej 2 miesięcy oraz dodatkowo spełnienie co najmniej jednego z poniższych: hemoglobina >11 g/dl lub 50-procentowa poprawa (bez transfuzji), płytki krwi >100 x 10 ⁹ /l lub 50-procentowa poprawa, neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$ lub 50-procentowa poprawa.	
Częściowa guzkowa odpowiedź na leczenie (nodular partial response – nPR)	Pacjenci spełniający kryteria dla CR z liczbą limfocytów w szpiku kostnym wynoszącą mniej niż 30%, ale wciąż obecnymi ogniskami naciekowymi.	Definicja nie została umieszczona w badaniach Knauf 2009 i Knauf 2012. Również autorzy analizy nie umieścili definicji w AKL. Definicja pochodzi z opracowania FDA: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/22249s000_StatR.pdf , dostęp 14.11.2012 Według informacji umieszczonych w w/w opracowaniu pacjenci z nPR wydają się mieć krótszy PFS niż pacjenci z potwierdzonym CR i dlatego powinni być analizowani oddzielnie.
Stabilna choroba (SD)	Zgodnie z przyjętą definicją pacjenci ze stabilną chorobą określani byli jako chorzy, u których nie wystąpiła jakakolwiek odpowiedź na leczenie przy jednoczesnym braku progresji choroby.	Obydwa te parametry nie były zakładane ani jako pierwszorzędowe ani jako drugorzędowe punkty końcowe w trakcie projektowania badania.
Progresja choroby (PD)	Zgodnie z przyjętą definicją progresję choroby definiowano jako spełnienie co najmniej jednego z poniżej przedstawionych warunków: co najmniej 50-procentowy wzrost wielkości węzłów chłonnych (mierzony w odstępie 2 tygodni) lub pojawienie się kolejnych wyczuwalnych węzłów chłonnych; co najmniej 50-procentowy wzrost liczby limfocytów we krwi (poziom $\geq 5.000/\mu l$); co najmniej 50-procentowy wzrost hepatomegalii, splenomegalii lub obydwu łącznie, wystąpienie bardziej agresywnych form białaczki, m.in. syndromu Richtera lub PLL.	

Tabela 13. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
Skala Bineta	System klasyfikacji klinicznej na podstawie stopnia zaawansowania CLL, wyróżnia 3 etapy choroby: wczesny (Binet A), pośredni (Binet B) i zaawansowany (Binet C). Stadium A: <3 powiększone narządy dostępne badaniu (węzły chłonne, wątroba, śledziona), bez niedokrwistości (Hb ≥ 10 g/dl) i małopłytkowości (Pt > $100 \times 10^9/L$); czas przeżycia: > 120 miesięcy	

	<p>Stadium B: ≥ 3 powiększone narządy dostępne badaniu (węzły chłonne, wątroba, śledziona), bez niedokrwistości ($Hb \geq 10$ g/dl) i małopłytkowości ($Pt > 100 \times 10^9/L$); czas przeżycia: 96 miesięcy</p> <p>Stadium C: niedokrwistość ($Hb < 10$ g/dl) i małopłytkowość ($Pt < 100 \times 10^9/L$); czas przeżycia: 78 miesięcy</p>																			
Skala Rai	<p>System klasyfikacji klinicznej na podstawie oceny stopnia zaawansowania CLL, wyróżnia 5 stadiów:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stadium</th> <th>Kryteria</th> <th>Czas przeżycia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>Liczba limfocytów we krwi obwodowej $15 \times 10^9/L$ Limfocyty $> 40\%$ tkanka szpikowego</td> <td>> 120 miesięcy</td> </tr> <tr> <td>I</td> <td>Objawy jak w stadium 0 wraz z powiększeniem węzłów chłonnych</td> <td>72–96 miesięcy</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>Objawy jak w stadium 0 lub I oraz powiększenie wątroby i/lub śledziona</td> <td></td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Objawy jak w stadium 0, I lub II oraz stężenie hemoglobiny < 110 g/dl</td> <td>17–19 miesięcy</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>Objawy jak w stadium 0, I, II lub III oraz liczba płytek krwi $< 100 \times 10^9/L$</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Stadium	Kryteria	Czas przeżycia	0	Liczba limfocytów we krwi obwodowej $15 \times 10^9/L$ Limfocyty $> 40\%$ tkanka szpikowego	> 120 miesięcy	I	Objawy jak w stadium 0 wraz z powiększeniem węzłów chłonnych	72–96 miesięcy	II	Objawy jak w stadium 0 lub I oraz powiększenie wątroby i/lub śledziona		III	Objawy jak w stadium 0, I lub II oraz stężenie hemoglobiny < 110 g/dl	17–19 miesięcy	IV	Objawy jak w stadium 0, I, II lub III oraz liczba płytek krwi $< 100 \times 10^9/L$		
Stadium	Kryteria	Czas przeżycia																		
0	Liczba limfocytów we krwi obwodowej $15 \times 10^9/L$ Limfocyty $> 40\%$ tkanka szpikowego	> 120 miesięcy																		
I	Objawy jak w stadium 0 wraz z powiększeniem węzłów chłonnych	72–96 miesięcy																		
II	Objawy jak w stadium 0 lub I oraz powiększenie wątroby i/lub śledziona																			
III	Objawy jak w stadium 0, I lub II oraz stężenie hemoglobiny < 110 g/dl	17–19 miesięcy																		
IV	Objawy jak w stadium 0, I, II lub III oraz liczba płytek krwi $< 100 \times 10^9/L$																			
NCI-WG	<p>Wytyczne dotyczące wskazań dla leczenia CLL, obecność co najmniej jednego z czynników: zaawansowany stan kliniczny (Rai III-IV, Binet C), obecność objawów ogólnych choroby, cytopenie wtórne do nacieczenia szpiku, niedokrwistość i małopłytkowość o podłożu autoimmunologicznym, oporne na terapię kortykosteroidami, masywna (>6 cm poniżej lewego łuku żebrowego) lub narastająca splenomegalia, narastająca limfocytoza w stopniu $>50\%$ przez okres krótszy niż 2 miesiące lub przewidywane podwojenie limfocytozy w okresie krótszym niż 6 miesięcy.</p>																			
EORTC: QLQ C30, QLQ-CLL25	<p>Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 został opracowany w celu oceny ogólnych aspektów dotyczących jakości życia u pacjentów chorych na nowotwory. Ograniczeniem EORTC QLQ-C30 jest niewystarczająca dokładna ocena aspektów związanych z leczeniem konkretnych chorób, dlatego też zaczęły powstawać moduły oceniające poszczególne typy nowotworów. Moduł QLQ-CLL25 ocenia jakość życia u pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę limfatyczną (CLL). (EORTC QLQ-C30: http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/slider/specimen_qlq-c30_english.pdf, dostęp 7.11.2012).</p>	<p>Zgodnie z informacją podaną na stronie internetowej EORTC http://groups.eortc.be/qol/eortc-modules, moduł CLL jest w trakcie opracowywania i nie został jeszcze odpowiednio zwalidowany (status: sierpień 2012).</p>																		

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy wnioskodawcy włączono jedno badanie [REDAKTOWANE] porównujące skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania bendamustyny i chlorambucylu w I linii leczenia CLL. Jakość badania została oceniona przez wnioskodawcę w [REDAKTOWANE] Zdaniem Agencji z uwagi na niepełną informację o utracie pacjentów z badania w odnalezionych publikacjach należało by ocenić ww. badanie na 1 pkt. w 5 stopniowej skali Jadad. Pacjenci w grupie interwencji ocenianej (BEN) oraz w grupie kontrolnej (CHLO) byli w zbliżonym wieku i uzyskali porównywalne wartości w ocenie stanu sprawności ogólnej wg. WHO, liczebność obydwu grup również była zbliżona. Podobny był także rozkład płci oraz stopień zaawansowania CLL (wg. skali Bineta) w obydwu grupach. W badaniu zastosowano hipotezę typu *superiority*.

Ograniczenia badania zidentyfikowane przez wnioskodawców:

Znacznym ograniczeniem jest fakt, że niniejszy przegląd systematyczny został oparty na wynikach dwóch badań randomizowanych, bez zaślepienia i o niewielkiej liczebności.

W badaniach włączonych do analizy w części dotyczącej bezpieczeństwa istniały pewne rozbieżności zarówno w sposobie definiowania punktów końcowych, jak i zbierania danych (zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów w badaniu Hillmen 2007 oraz $\geq 5\%$ w badaniu Knauf 2009), dlatego też interpretacja porównawcza powinna uwzględniać istniejące różnice.

Pomiędzy badaniami uwzględnionymi w poszerzonej analizie bezpieczeństwa były pewne różnice w odniesieniu do raportowania działań niepożądanych, w związku z czym synteza wyników była utrudniona. W części badań podano zdarzenia niepożądane we wszystkich stopniach nasilenia, w niektórych

ograniczono się tylko do zdarzeń w stopniach 3/4. Ponadto, w zależności od badania, wyniki zaprezentowano w przeliczeniu na cykle lub na pacjentów. Dodatkowo w badaniach włączonych stosowano różne skale do oceny nasilenia toksyczności (CTC, WHO).

Cztery badania włączone do poszerzonej analizy bezpieczeństwa – Cortelezzi 2011, Guenther 2011, Kolibaba 2011, Niederle 2008 – opublikowano wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych, co znacznie utrudnia ocenę ich wiarygodności oraz umniejsza ilość danych w nich zawartych.

W 10 badaniach włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa bendamustynę stosowano w terapii skojarzonej z rytuksymabem i/lub mitoksantronem (Dzietchenia 2011, Fischer 2011, Fischer 2012, Guenther 2012, Iannitto 2011, Kolibaba 2011, Köppler 2004, Köppler 2012, Waldtheler 2011, Weide 2009) podczas gdy w jednej pracy bendamustynę podawano z ofatumumabem (Cortelezzi 2011). W przypadku tych prac nie jest jasne, który z leków w największym stopniu wpływa na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Ograniczenia badania zidentyfikowane przez AOTM:

Dostępne dane nie pozwalają na ustalenie jak rozkładała się liczba zgonów w obydwu grupach po zakończeniu drugiego okresu obserwacji (mediana 54 miesiące), ponieważ podano jedynie sumaryczną liczbę zgonów. Łącznie odnotowano 132 zgony, w tym 72 w pierwszym okresie obserwacji i kolejnych 60 zgonów do zakończenia drugiego okresu obserwacji. W przypadku 26 osób nie można było określić kiedy dokładnie nastąpił zgon natomiast wiadomo, że 15. pacjentów znajdowało się w grupie BEN a 11. w grupie CHLO.

Istnieje pewna niekonsekwencja w sposobie przedstawiania wyników lub definiowania pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim jest ORR. W publikacji Knauf 2009 wskaźnik ORR jest sumą CR, PR i nPR, dla każdej składowej przedstawiono również oddzielne wyniki. Podczas gdy w publikacji Knauf 2012 ORR jest sumą CR i PR, a wyniki dla nPR w ogóle nie zostały przedstawione. Nie jest możliwe ustalenie czy wyniki nPR zostały włączone do PR czy je pominięto. Pacjenci z nPR wydają się mieć krótszy PFS niż pacjenci z potwierdzonym CR i dlatego powinni być analizowani oddzielnie.

W badaniu stwierdzono ograniczenia w interpretacji parametru NNT/NNH wynikające z przedstawienia okresów obserwacji zazwyczaj jako median. Nie odnaleziono informacji o długości czasu obserwacji dla punktów końcowych takich jak PFS oraz ORR, które zgodnie z założeniem badania były pierwszorzędowymi punktami końcowymi.

Nie przedstawiono wyników i definicji dla określonych w publikacji Knauf 2009 drugorzędowych punktów końcowych, czyli czasu do progresji choroby (*time to progression*) i czasu pozostawania w remisji klinicznej (*duration of remission*).

W publikacji Knauf 2009 uwzględniono jedynie dane dotyczące utraty pacjentów spowodowanej toksycznością leku, nie przedstawiono całkowitej utraty pacjentów wraz z jej przyczynami. Informacje odnalezione w opracowaniu FDA wskazują na utratę 33. (20%) pacjentów w grupie BEN i 29.(18%) w grupie CHLO, przy czym FDA prezentuje wyniki dla krótszego czasu obserwacji niż Knauf 2009.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Analiza kliniczna wnioskodawcy została opracowana na podstawie wyników jednego badania RCT, które w ocenie AOTM otrzymało 1 punkt w skali Jadad.

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

Każde z odnalezionych badań dotyczyło innej interwencji, przez co nie ma możliwości odniesienia się do wyników innych prac i wykazania ewentualnych różnic dotyczących skuteczności, mogących wynikać z ich odmienności metodologicznej lub klinicznej.

Brak badań z porównaniem bendamustyny z alemtuzumabem uniemożliwił porównanie bezpośrednie ocenianych interwencji. Wysoka heterogeniczność odnalezionych porównań obydwu interwencji z chlorambucylem znacznie zwiększała niepewność porównania pośredniego. Z tego względu wnioskowanie oparto wyłącznie na jakościowym zestawieniu wyników.

Cztery badania włączone do poszerzonej analizy bezpieczeństwa – Cortelezzi 2011, Guenther 2011, Kolibaba 2011, Niederle 2008 – opublikowano wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych, co znacznie utrudnia ocenę ich wiarygodności oraz umniejsza ilość danych w nich zawartych.

W 10 badaniach włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa bendamustynę stosowano w terapii skojarzonej z rytuksymabem i/lub mitoksantronem (Dzietchenia 2011, Fischer 2011, Fischer 2012, Guenther 2012, Iannitto 2011, Kolibaba 2011, Köppler 2004, Köppler 2012, Waldtheler 2011, Weide 2009) podczas

gdy w jednej pracy bendamustynę podawano z ofatumumabem (Cortelezzi 2011). W przypadku tych prac nie jest jasne, który z leków w największym stopniu wpływa na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Kolejnym ograniczeniem jest niewielka liczba danych oceniających bezpieczeństwo bendamustyny w warunkach praktycznego jej stosowania. Większość zaprezentowanych danych pochodzi z badań eksperymentalnych.

Ograniczenia analizy wskazane przez AOTM:

1. Cała analiza kliniczna opiera się na dowodach z jednego randomizowanego badania klinicznego, bez zaślepienia. W publikacji opisującej badanie nie opisano sposobu przeprowadzenia randomizacji i w którym nie przedstawiono dokładnych danych liczbowych dotyczących utraty pacjentów wraz z przyczyną utraty pacjentów z badania, innych niż nieakceptowana toksyczność.
2. Populację docelową dla problemu decyzyjnego stanowią pacjenci, u których nie jest możliwe zastosowanie leczenia fludarabiną. Przeciwwskazania do stosowania fludarabiny obejmują m.in. zły stan ogólny oraz podeszły wiek pacjentów (powyżej 75 lat). Natomiast populacja włączona do badania *Knauff 2009* to pacjenci w wieku poniżej 75 lat o stopniu sprawności ogólnej ocenianej od 0 do 2 wg. 5. stopniowej skali WHO (gdzie 0 oznacza sprawność prawidłową a 5 zgon).

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Dane przedstawione w tabeli poniżej pochodzą z jednego badania RCT porównującego skuteczność bendamustyny i chlorambucylu w I linii leczenia CLL. Nie stwierdzono błędów w ekstrakcji danych z badania [redacted]. Poprawność obliczeń sprawdzono z wykorzystaniem programu RevMan5 (RR/ RB dla wyników dychotomicznych) oraz kalkulatora Center for Evidence Based Medicine (CEBM) w Oxfordzie (NNT/ NNH).

Pierwsze wyniki zostały opublikowane po czasie obserwacji, którego mediana wynosiła 35 miesięcy (Knauf 2009) a kolejne wyniki po czasie obserwacji, którego mediana wynosiła 54 miesiące (Knauf 2012). Zakładanymi przez autorów badania pierwszorzędowymi punktami końcowymi były wskaźniki ORR i PFS, natomiast drugorzędowymi OS, czas do progresji choroby (*time to progression*) oraz czas trwania remisji klinicznej (*duration of remission*).

ORR była istotnie statystycznie wyższa w grupie stosującej bendamustynę niż w grupie stosującej chlorambucyl dla wyników po medianie obserwacji 35 miesięcy, wyniki istotnie statystycznie osiągnęły również składowe CR i nPR (z wyjątkiem populacji w stadium C wg. Bineta). Wyniki po medianie czasu obserwacji 54 miesiące również wskazywały na przewagę bendamustyny, ale nie były istotne statystycznie.

Oprócz wyników przedstawionych w tabeli poniżej stwierdzono, że mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła w grupie chorych przyjmujących bendamustynę 21,8 miesiąca, natomiast w grupie chorych przyjmujących chlorambucyl 8 miesięcy, brakuje informacji o istotności statystycznej.

Wyniki istotnie statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności BEN vs CHLO dla parametrów dyskretnych (mediana czasu obserwacji: Knauf 2009 – 35 miesięcy, Knauf 2012 – 54 miesiące)

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	n/N (%)		RR/RB (95% CI), wartość p	NNT/NNH (95% CI)
			BEN	CHLO		
Zgony ogółem	Knauf 2009	Populacja ogółem	31/162 (19%)	41/157 (26%)	0,73 [0,49; 1,11], p = 0,14	NS
	Knauf 2012	Populacja ogółem	132 zgony		b/d	b/d
Zgony związane z progresją choroby	Knauf 2009	Populacja ogółem	13/162 (8%)	21/157 (13%)	0,60 [0,31; 1,16] p = 0,13	NS
Odpowiedź na leczenie (ORR=CR+PR + nPR)	Knauf 2009	Populacja ogółem	110/162 (68%)	48/157 (31%)	2,22 [1,72; 2,88] p<0,00001	3 [2; 4] p< 0,0001
		Binet B	82/116 (71%)	38/111 (34%)	2,06 [1,56; 2,74] p<0,00001	3 [2; 4] p< 0,0001
		Binet C	28/46 (61%)	10/46 (22%)	2,80 [1,54; 5,08] p = 0,0007	3 [2; 5], p=0,0003
Odpowiedź na	Knauf	Populacja	56/162 (35%)	47/157 (30%)	1,15 [0,84; 1,59]	NS

leczenie (ORR=CR+PR)	2012	ogółem			p = 0,38	
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	Knauf 2009	Populacja ogółem	50/162 (31%)	3/157 (2%)	16,15 [5,14; 50,72] p<0,00001	3 [3; 5], p <0,0001
		Binet B	41/116 (35%)	3/111 (3%)	13,08 [4,17; 41,01] p<0,0001	3 [2; 4], p <0,0001
		Binet C	9/46 (20%)	0/46 (0%)	19,00 [1,14; 317,15], p = 0,04 Peto OR: 8,96 [2,28; 35,20], p = 0,002	5 [3; 13], p = 0,005
	Knauf 2012	Populacja ogółem	34/162 (21%)	17/157 (11%)	1,94 [1,13; 3,32], p = 0,02	10 [6; 48], p = 0,0202
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	Knauf 2009	Populacja ogółem	43/162 (27%)	41/157 (26%)	1,02 [0,70; 1,47], p = 0,93	NS
		Binet B	27/116 (23%)	31/111 (28%)	0,83 [0,53; 1,30], p = 0,42	NS
		Binet C	16/46 (35%)	10/46 (22%)	1,60 [0,81; 3,15], p = 0,17	NS
	Knauf 2012	Populacja ogółem	22/162 (14%)	30/157 (19%)	0,71 [0,43; 1,18], p = 0,18	NS
Częściowa guzkowa odpowiedź na leczenie (nPR)	Knauf 2009	Populacja ogółem	17/162 (11%)	4/157 (3%)	4,12 [1,42; 11,97], p = 0,009	13 [7; 40], p = 0,0084
		Binet B	14/116 (12%)	4/111 (4%)	3,35 [1,14; 9,87], p = 0,03	12 [6; 74], p = 0,0345
		Binet C	3/46 (7%)	0/46 (0%)	7,00 [0,37; 131,81], p = 0,19 Peto OR 7,73 [0,78; 76,20], p=0,08	NS
Stabilna choroba (SD)	Knauf 2012	Populacja ogółem	20/162 (12%)	20/157 (13%)	0,97 [0,54; 1,73], p = 0,92	NS
Progresja choroby (PD)	Knauf 2012	Populacja ogółem	49/162 (30%)	44/157 (28%)	1,08 [0,77; 1,52], p = 0,66	NS
Jakość życia	Knauf 2012	Populacja ogółem	b/d	b/d	b/d	b/d

Stwierdzono również, że bendamumustyna w porównaniu do chlorambucylu istotnie statystycznie wydłużała czas wolny od progresji choroby (PFS), zarówno dla wyników z pierwszego jak i z drugiego okresu obserwacji. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy bendamumustyną a chlorambucylem we wpływie na przeżycie całkowite (OS). Wyniki dla pozostałych drugorzędowych punktów końcowych nie zostały przedstawione.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności porównania BEN vs. CHLO dla parametrów ciągłych (mediana czasu obserwacji: Knauf 2009 – 35 miesięcy, Knauf 2012 – 54 miesiące)

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	BEN		CHLO		HR (95% CI), wartość p
			N	mediana (95%CI) [m-ce]	N	mediana (95%) [m-ce]	
OS	Knauf 2012	Populacja ogółem	162	nie osiągnięta	157	78,8 (b/d)	1,30 [0,89; 1,91], p = 0,1801
		Binet B	116	76,2 (b/d)	111	75,6 (b/d)	1,28 [0,80; 2,04], p = 0,3013
		Binet C	46	nie osiągnięta	46	68,3 (b/d)	1,35 [0,68; 2,65], p = 0,3886
PFS	Knauf	Populacja ogółem	162	21,6 (b/d)	157	8,3 (b/d)	3,30 [2,48; 4,41], p<0,0001
		Binet B	116	21,4 (b/d)	111	9,0 (b/d)	b/d

	2009	Binet C	46	25,4 (b/d)	46	6,3 (b/d)	b/d
	Knauf 2012	Populacja ogółem	162	21,2	157	8,8 (b/d)	2,83 [2,16; 3,71], p<0,0001
TTNT	Knauf 2012	Populacja ogółem	162	31,7 (b/d)	157	10,1 (b/d)	1,97 [1,51; 2,57], p<0,0001

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione jedynie w publikacji Knauf 2009 (mediana czasu obserwacji wynosiła 35 miesięcy). Oceny bezpieczeństwa analizowanych interwencji dokonano na podstawie wyników zebranych od wszystkich chorych zakwalifikowanych do leczenia, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (mITT). Jako punkty końcowe w ocenie bezpieczeństwa uznano zdarzenia niepożądane i wskaźnik infekcji. Poprawność obliczeń sprawdzono z wykorzystaniem programu RevMan5 (RR/ RB dla wyników dychotomicznych) oraz kalkulatora Center for Evidence Based Medicine (CEBM) w Oxfordzie (NNT/ NNH).

U pacjentów leczonych bendamustyną istotnie statystycznie częściej dochodziło do wycofania z badania z powodu toksyczności oraz występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych takich jak neutropenia/granulocytopenia, leukopenia i limfopenia ogółem oraz 3/4 stopnia. Ponadto, stosowanie bendamustyny wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych niehematologicznych takich jak wymioty, biegunka, gorączka, infekcja i hiperurykemia ogółem (dla zdarzeń 3 i 4 stopnia nie odnotowano wyników istotnych statystycznie).

Zweryfikowane informacje z AKL wnioskodawcy dotyczące bezpośredniego porównania bezpieczeństwa BEN z CHLO przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badania Knauf 2009 (mediana czasu obserwacji - 35 miesięcy) dla BEN vs CHLO.

Punkt końcowy	n/N (%)		RR (95% CI)	NNH (95% CI)
	BEN	CHLO		
Wycofanie z badania z powodu wystąpienia toksyczności	18/161 (11%)	5/151 (3%)	3,38 [1,29; 8,87], p = 0,01	13 [7; 48], p = 0,0146
Działania niepożądane ogółem	143/161 (89%)	122/151 (81%)	1,10 [0,9996; 1,21], p = 0,05	NS
Hematologiczne działania niepożądane				
Neutropenia/ granulocytopenia	44/161 (27,3%)	21/151 (13,9%)	1,97 [1,23; 3,14], p = 0,005	7 [5; 23], p = 0,0547
Neutropenia/ granulocytopenia 3/4 stopnia	37/161 (23,0%)	16/151 (10,6%)	2,17 [1,26; 3,73], p = 0,005	8 [5; 25], p = 0,0058
Trombocytopenia	40/161 (24,8%)	31/151 (20,5%)	1,21 [0,80; 1,83], p = 0,37	NS
Trombocytopenia 3/4 stopnia	19/161 (11,8%)	12/151 (7,9%)	1,48 [0,75; 2,95], p = 0,26	NS
Anemia	35/161 (21,7%)	21/151 (13,9%)	1,56 [0,95; 2,56], p = 0,008	NS
Anemia 3/4 stopnia	4/161 (2,5%)	0/151 (0%)	8,44 [0,46; 155,53], p = 0,15 Peto OR 7,08[0,99; 5,77], p = 0,05	NS
Leukopenia	28/161 (17,4%)	5/151 (3,3%)	5,25 [2,08; 13,25], p = 0,0004	7 [5; 13], p = 0,0001
Leukopenia 3/4 stopnia	23/161 (14,3%)	2/151 (1,3%)	10,79 [2,59; 44,97],	8 [5; 14],

			p = 0,001	p < 0,0001
Limfopenia	10/161 (6,2%)	1/151 (0,7%)	9,38 [1,22; 72,39], p = 0,03	18 [10; 69], p = 0,01884
Limfopenia 3/4 stopnia	10/161 (6,2%)	0/151 (0%)	19,70 [1,17; 333,35], p = 0,004 Peto OR 7,36 [2,09; 25,90], p = 0,002	16 [9,41]
Niehematologiczne działania niepożądane				
Żołądkowo-jelitowe				
Nudności	31/161 (19,3%)	21/151 (13,9%)	1,38 [0,83; 2,30], p = 0,21	NS
Nudności 3/4 stopnia	1/161 (0,6%)	1/151 (0,7%)	0,94 [0,06; 14,86], p = 0,96	NS
Wymioty	25/161 (15,5%)	10/151 (6,6%)	2,34 [1,17; 4,72], p = 0,02	11 [6; 53], p = 0,0208
Wymioty 3/4 stopnia	2/161 (1,2%)	0/151 (0%)	4,69 [0,23; 96,93], p = 0,32 Peto OR 6,99 [0,43; 112,37], p = 0,17	NS
Biegunka	16/161 (9,9%)	6/151 (4%)	2,50 [1,01; 6,22], p = 0,05	17 [8; 557], p = 0,0664
Biegunka 3/4 stopnia	2/161 (1,2%)	0/151 (0%)	4,69 [0,23; 96,93], p = 0,32 Peto OR 6,99 [0,43; 112,37], p = 0,17	NS
Ogólnoustrojowe				
Gorączka	40/161 (24,8%)	8/151 (5,3%)	4,69 [2,27; 9,69], p < 0,0001	5 [4; 8], p = 0,005
Gorączka 3/4 stopnia	3/161 (1,9%)	2/151 (1,3%)	1,41 [0,24; 8,30], p = 0,71	NS
Astenia	14/161 (8,7%)	7/151 (4,6%)	1,88 [0,78; 4,52], p = 0,16	NS
Astenia 3/4 stopnia	0/161 (0%)	0/151 (0%)	0,94 [0,02; 46,99] RR (AOTM): niemożliwe do wyczenia Peto OR: niemożliwe do wyczenia	NS
Zmęczenie	14/161 (8,7%)	7/151 (4,6%)	1,88 [0,78; 4,52], p = 0,16	NS
Zmęczenie 3/4 stopnia	2/161 (1,2%)	0/151 (0%)	4,69 [0,23; 96,93], p = 32 Peto OR 6,99 [0,43; 112,37], p = 0,17	NS
Dreszcze	9/161 (5,6%)	2/151 (1,3%)	4,22 [0,93; 19,22], p = 0,06	NS
Dreszcze 3/4 stopnia	0/161 (0%)	0/151 (0%)	0,94 [0,02; 46,99], RR (AOTM): niemożliwe do wyczenia Peto OR: niemożliwe do wyczenia	NS

Spadek masy ciała	9/161 (5,6%)	5/151 (3,3%)	1,69 [0,58; 4,92], p = 0,34	NS
Spadek masy ciała 3/4 stopnia	0/161 (0%)	1/151 (0,7%)	0,31 [0,01; 7,62], p = 0,48 Peto OR: 0,13 [0,00; 6,40], p = 0,30	NS
Hiperurykemia	12/161 (7,5%)	2/151 (1,3%)	5,63 [1,28; 24,73], p = 0,02	16 [9; 66], p = 0,0193
Hiperurykemia 3/4 stopnia	3/161 (1,9%)	0/151 (0%)	6,57 [0,34; 126,10], p = 0,21 Peto OR 0,13 [0,00; 6,40], p = 0,3	NS
Immunologiczne				
Nadwrażliwość	8/161 (5%)	3/151 (2%)	2,50 [0,68; 9,25], p = 0,17	NS
Nadwrażliwość 3/4 stopnia	2/161 (1,2%)	0/151 (0%)	4,69 [0,23; 96,93], p = 0,32 Peto OR 6,99 [0,43; 112,37], p = 0,17	NS
Infekcje	10/161 (6,2%)	2/151 (1,3%)	4,69 [1,04; 21,60], p = 0,04	16 [9; 66], p = 0,0193
Infekcje 3/4 stopnia	3/161 (1,9%)	0/151 (0%)	6,57 [0,34; 126,10], p = 0,21 Peto OR 0,13 [0,00; 6,40], p = 0,3	NS
Skórne				
Wysypka	15/161 (9,3%)	7/151 (4,6%)	2,01 [0,84; 4,79], p = 0,12	NS
Wysypka 3/4 stopnia	4/161 (2,5%)	3/151 (2%)	1,25 [0,28; 5,50], p = 0,77	NS
Świąd	8/161 (5%)	4/151 (2,6%)	1,88 [0,58; 6,10], p = 0,30	NS
Świąd 3/4 stopnia	0/161 (0%)	0/151 (0%)	0,94 [0,02; 46,99] RR (AOTM): niemożliwe do wyliczenia Peto OR: niemożliwe do wyliczenia	NS
Pozostałe				
Zespół rozpadu guza	2/161 (1%)	0/151 (0%)	4,69 [0,23; 96,63], p = 0,32 Peto OR 6,99 [0,43; 112,37], p = 0,17	NS
Kaszel	10/161 (6,2%)	7/151 (4,6%)	1,34 [0,52; 3,43], p = 0,54	NS
Kaszel 3/4 stopnia	1/161 (0,6%)	1/151 (0,7%)	0,94 [0,06; 14,86], p = 0,96	NS
Zapalenie nosogardzieli	11/161 (6,8%)	11/151 (7,3%)	0,94 [0,42; 2,10], p = 0,88	NS
Zapalenie nosogardzieli 3/4 stopnia	0/161 (0%)	0/151 (0%)	0,94 [0,02; 46,99] RR (AOTM): niemożliwe do wyliczenia	NS

			Peto OR: niemożliwe do wyliczenia	
--	--	--	--------------------------------------	--

Informacje uzupełnione przez analityka na podstawie informacji z badania Knauf 2009, które nie zostały umieszczone w AKL:

- 54 pacjentów (35%) w grupie BEN i 46 pacjentów (31%) w grupie CHLO wymagało co najmniej jednego obniżenia dawki leku, głównym powodem było wystąpienie neutropenii i trombocytopenii.
- 18. pacjentów z grupy BEN i 5. pacjentów z grupy CHLO zostało wycofanych z badania z powodu nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub nieakceptowalnego stosunku korzyści do ryzyka. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym prowadzącym do wykluczenia z badania była reakcja nadwrażliwości skórnej lub reakcja nadwrażliwości w tkance podskórnej (9 pacjentów w grupie BEN i 2 pacjentów w grupie CHLO).

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W analizie wnioskodawcy oprócz wyników pochodzących z badania Knauf 2009 zamieszczono również wyniki dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badań klinicznych I/II fazy (Aivado 2002, Bergman 2005, Kath 2001, Lissitchnikov 2006) oraz randomizowanego badania klinicznego porównującego zastosowanie bendamustyny i fludarabiny w drugiej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (Niederle 2008). Biorąc pod uwagę otwarty schemat prowadzenia badań, małą liczebność włączonej populacji, brak grupy kontrolnej uniemożliwiający ocenę siły interwencji lub siły ryzyka względem komparatora oraz brak nowych informacji o profilu bezpieczeństwa bendamustyny badań tych nie uwzględniono w analizie weryfikacyjnej Agencji.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa przedstawiona przez wnioskodawcę zawiera również wyniki przeglądu stron internetowych agencji rządowych. Wnioski z tego przeglądu są następujące:

FDA – odnaleziono dane postmarketingowe dotyczące stosowania preparatu Treanda (bendamustyna) oraz informacje z badań klinicznych, które zostały opisane powyżej. Z odnalezionych danych postmarketingowych wynika, że podczas podawania leku pojawiały się przypadki reakcji związanych ze stosowaniem bendamustyny, takich jak: anafilaksja, świąd, ból, opuchnięcie oraz podrażnienie skóry w miejscu podania. Dane postmarketingowe były zgłaszane dobrowolnie, co utrudnia właściwe oszacowywanie częstości występowania raportowanych działań niepożądanych na tle całej populacji oraz ich związku z zastosowanym leczeniem. Ponadto, podczas leczenia bendamustyną odnotowywano przypadki stanów przednowotworowych (zespoły mielodysplastyczne) oraz innych nowotworów, w tym ostrej białaczki mieloblastycznej oraz raka oskrzeli, jednakże brak jest danych dotyczących ewentualnego związku wyżej wymienionych przypadków nowotworów z podaniem bendamustyny. Leczenie bendamustyną, zwłaszcza podczas I cyklu leczenia, związane było również z wystąpieniem zespołu gwałtownego rozpadu guza, który bez podania odpowiedniego leczenia może prowadzić do ostrej niewydolności nerek, a w konsekwencji do zgonu chorego.

Jednoczesne leczenie bendamustyną oraz allopurinolem związane było ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona oraz martwicy i lizy naskórka, których wystąpienie dla części pacjentów kończyło się zgonem. Dlatego też zaleca się szczególną ostrożność w przypadku podawania obydwu leków.

MHRA – w sierpniu 2010. roku bendamustyna została umieszczona na liście substancji podlegających intensywnej kontroli (*intensive surveillance*). Procedurze tej poddawane są wszystkie nowe leki wchodzące na rynek w Wielkiej Brytanii. Do chwili zakończenia prac nad analizą wnioskodawcy (28.09.2010) na stronie MHRA nie było żadnych informacji o działaniach niepożądanych związanych ze stosowaniem bendamustyny.

URPL - na stronach URPL nie zamieszczono żadnych informacji dotyczących stosowania bendamustyny przeznaczonych dla osób wykonujących zawody medyczne.

EMA – nie odnaleziono żadnych alertów bezpieczeństwa dotyczących bendamustyny i chlorambucylu.

W ramach analizy weryfikacyjnej przeprowadzonej przez Agencję przeszukano strony internetowe w/w organizacji wskazanych przez wnioskodawcę. Nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie stosowania bendamustyny.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BEN w porównaniu do CHLO oraz ALM w I linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (CLL) u pacjentów, u których niewłaściwe jest zastosowanie FLU. Jedyne odnalezione badanie bezpośrednio porównujące BEN z CHLO prowadzone było z udziałem pacjentów, którzy nie byli populacją docelową dla problemu decyzyjnego, gdyż do badania kwalifikowani byli pacjenci u których potencjalnie można zastosować fludarabinę. Do analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę włączono również

[REDAKTOWANE] Z uwagi na fakt, że wyniki tego badania posłużyły jedynie do [REDAKTOWANE] w analizie weryfikacyjnej Agencji nie przedstawiono charakterystyki, jak również wyników tego badania. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną BEN vs ALM.

Jedynym badaniem klinicznym włączonym do analizy weryfikacyjnej było badanie *Knauf 2009* oceniające skuteczność BEN vs CHLO oraz jego kontynuacja *Knauf 2012*. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Zdaniem Agencji z uwagi na niepełną informację o utracie pacjentów z badania, brak zaślepienia oraz brak opisu sposobu randomizacji należało by ocenić badanie na 1 pkt w skali Jadad.

Wyniki uzyskane po medianie czasu obserwacji 35 miesięcy (*Knauf 2009*) wskazywały na istotnie statystycznie wyższe ORR w grupie stosującej BEN w porównaniu do grupy stosującej CHLO. Wyniki istotnie statystycznie osiągnęły również składowe CR i nPR (z wyjątkiem populacji w stadium C wg. Bineta). Wyniki otrzymane czasie obserwacji 54 miesięcy (mediana obserwacji) (*Knauf 2012*) również wskazywały na przewagę bendamustyny, ale nie były istotne statystycznie. Stwierdzono również, że bendamustyna w porównaniu do chlorambucylu istotnie statystycznie wydłużała czas wolny od progresji choroby (PFS), zarówno dla wyników z pierwszego jak i z drugiego okresu obserwacji. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy bendamustyną a chlorambucylem we wpływie na przeżycie całkowite (OS).

Porównania bezpieczeństwa stosowania BEN z CHLO również dokonano na podstawie wyników badania *Knauf 2009*. U pacjentów leczonych bendamustyną istotnie statystycznie częściej dochodziło do wycofania z badania z w powodu nieakceptowanej toksyczności oraz występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych takich jak neutropenia/ granulocytopenia, leukopenia i limfopenia ogółem oraz 3/4 stopnia. Ponadto, stosowanie bendamustyny wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych niehematologicznych takich jak wymioty, biegunka, gorączka, infekcja i hiperurykemia ogółem (dla zdarzeń 3. i 4. stopnia nie odnotowano wyników istotnych statystycznie). W analizie wnioskodawcy oprócz wyników pochodzących z badania *Knauf 2009* zamieszczono również wyniki dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badań klinicznych I/II fazy oraz randomizowanego badania klinicznego porównującego zastosowanie bendamustyny i fludarabiny w drugiej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. Jednakże ze względu na niską jakość tych badań powodowaną małą liczebnością włączonej populacji, otwartym schematem prowadzenia badań oraz brakiem grupy kontrolnej uniemożliwiającym ocenę siły interwencji lub ryzyka względem komparatora, nie zostały one uwzględnione w analizie weryfikacyjnej Agencji.

Z odnalezionych danych odnalezionych na stronach agencji zajmujących się oceny bezpieczeństwa leków tj. FDA, EMA, URPL i MHRA wynika, że stosowanie bendamustyny może wiązać się z występowaniem następujących zdarzeń niepożądanych: anafilaksja, świąd, ból, opuchnięcie oraz podrażnienie skóry w miejscu podania. Leczenie bendamustyną, zwłaszcza podczas I cyklu leczenia, związane było również z wystąpieniem zespołu gwałtownego rozpadu guza, który bez podania odpowiedniego leczenia może prowadzić do ostrej niewydolności nerek, a w konsekwencji do zgonu chorego.

Wśród ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić wnioskowanie na podstawie jednego dostępnego badania RCT oceniającego skuteczność BEN w I linii leczenia pacjentów z CLL, dodatkowo którego charakterystyka populacji nie pokrywała się z charakterystyką populacji posiadającą przeciwwskazanie do stosowania fludarabiny. Kolejnym ograniczeniem była niewielka liczba danych oceniających bezpieczeństwo bendamustyny w warunkach praktycznego jej stosowania. Większość zaprezentowanych danych pochodziło z badań eksperymentalnych

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Według autorów analizy wnioskodawcy nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania bendamustyny w I linii terapii CLL. W wyniku wyszukiwania własnego zidentyfikowano 3 analizy ekonomiczne dotyczące stosowania bendamustyny w I linii terapii CLL. Weryfikację po stronie Agencji przeprowadzono w dniu 9 listopada 2012 r. z wykorzystaniem trzech głównych baz informacji medycznej (PubMed, EMBASE, Cochrane) oraz CRD, a także w wyniku wyszukiwania niesystematycznego.

Tabela 16. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski																			
<p>Woods 2012</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Napp Pharmaceuticals Limited</p>	Anglia i Walia	<p>BEN (100 mg/m² w 1 i 2 dniu 4 tygodniowego cyklu) vs CHLO (0,8 mg/kg w 1 i 15 dniu 4-tyg. cyklu)</p>	<p>Analiza efektywności i użyteczności kosztów.</p> <p><u>Perspektywa</u> płatnika publicznego.</p> <p><u>Źródło danych o skuteczności:</u> Knauf 2009 (BEN i CHLO), Robak 2010 (FC),</p> <p><u>Źródła danych o użyteczności:</u> Knauf 2009, Beusterien 2010</p> <p><u>Uwzględnione koszty:</u> koszty leków, podania, wizyt ambulatoryjnych, monitorowania, leczenie działań niepożądanych, II linii leczenia</p> <p><u>Źródła danych kosztowych:</u> NHS 2008-2009</p> <p><u>Horyzont:</u> 35 lat (dożywni)</p> <p><u>Próg opłacalności:</u> £20000 - 30000</p>	<p>BEN droższa, ale bardziej skuteczna niż CHLO w I linii leczenia białaczki limfocytowej. ICUR wskazuje na opłacalność terapii.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lek</th> <th>Koszty [£]</th> <th>LY</th> <th>QALY</th> <th>ICER[£/QALY]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BEN</td> <td>49000</td> <td>7,81</td> <td>4,82</td> <td rowspan="2">11 960</td> </tr> <tr> <td>CHLO</td> <td>33821</td> <td>5,83</td> <td>3,55</td> </tr> </tbody> </table> <p>Analiza w podgrupach (pacjenci ≥65 r. z., pacjenci ze statusem WHO ≥1, pacjenci spełniający obydwa kryteria) potwierdza kosztową efektywność terapii w heterogenicznej populacji.</p> <p>W wyn ku analizie wrażliwości ICUR nie wzrósł w żadnym przypadku o więcej niż £2000.</p> <p>Analiza probabilistyczna wykazała 90% prawdopodobieństwo opłacalności terapii.</p> <p>Uwzględnienie uwag NICE ERG (zmniejszenie częstotliwości transfuzji pacjentów w PD z 1x /3 tyg. do 1x / 4 tyg.; obniżenie HR dla OS z 1,66 do 1,3; założenia dotyczące dawkowania i częstotliwości wizyt u hematologa w okresie braku leczenia) wpłynęło na obniżenie ICURa do £9400/QALY.</p>	Lek	Koszty [£]	LY	QALY	ICER[£/QALY]	BEN	49000	7,81	4,82	11 960	CHLO	33821	5,83	3,55					
Lek	Koszty [£]	LY	QALY	ICER[£/QALY]																			
BEN	49000	7,81	4,82	11 960																			
CHLO	33821	5,83	3,55																				
<p>Holtzer-Goor 2012</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Mundipharma Pharmaceuticals B.V.</p>	Holandia	<p>BEN (375 mg i.v./cykl) vs CHLO (0,8 mg/kg w 1. i 15. dniu cyklu, średnio 4,9 cyklu)</p>	<p>Analiza efektywności i użyteczności kosztów.</p> <p><u>Perspektywa</u> płatnika publicznego.</p> <p><u>Uwzględnione koszty:</u> nie uwzględniono kosztów podania leków</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> 4% dla kosztów i 1,5% dla efektów</p> <p><u>Horyzont:</u> 10 lat</p> <p><u>Próg opłacalności:</u> bd</p>	<p>BEN jest efektywna kosztowo w porównaniu do CHLO u wcześniej nie leczonych pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną (Binet B/C), u których schemat zawierający fludarabinę jest niewłaściwy.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lek</th> <th>Koszty [€]</th> <th>PFS [lata]</th> <th>LY</th> <th>QALY</th> <th>ICUR [€/QALY]</th> <th>ICER [€/LY]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BEN</td> <td>79328</td> <td>3,1161</td> <td>4,53</td> <td>3,77</td> <td rowspan="2">7809</td> <td rowspan="2">7374</td> </tr> <tr> <td>CHLO</td> <td>67172</td> <td>1,3303</td> <td>2,89</td> <td>2,21</td> </tr> </tbody> </table> <p>Prawdopodobieństwo, że ICER < 20 000€/QALY wynosi ok. 95%.</p>	Lek	Koszty [€]	PFS [lata]	LY	QALY	ICUR [€/QALY]	ICER [€/LY]	BEN	79328	3,1161	4,53	3,77	7809	7374	CHLO	67172	1,3303	2,89	2,21
Lek	Koszty [€]	PFS [lata]	LY	QALY	ICUR [€/QALY]	ICER [€/LY]																	
BEN	79328	3,1161	4,53	3,77	7809	7374																	
CHLO	67172	1,3303	2,89	2,21																			
<p>Malin 2010</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Cephalon</p>	USA	<p>BEN (100 mg/m² i.v. w 1. i 2. dniu każdego 28-dniowego cyklu, max 6 cykli) vs CHLO (0,8 mg/kg/dzień)</p>	<p>Analiza efektywności i użyteczności kosztów</p> <p><u>Perspektywa:</u> płatnika publicznego</p> <p><u>Źródło danych o skuteczności:</u> Knauf 2009</p>	<p>Terapia BEN jest droższa w porównaniu do CHLO, ale jej stosowanie wiąże się z uzyskaniem dodatkowego roku w PFS.</p> <p>Oszacowany ICER mieścił się w granicach progu opłacalności obecnego w USA.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lek</th> <th>Koszty [\$]</th> <th>Mediana PFS [mce]</th> <th>LY</th> <th>QALY</th> <th>ICUR [\$]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Lek	Koszty [\$]	Mediana PFS [mce]	LY	QALY	ICUR [\$]													
Lek	Koszty [\$]	Mediana PFS [mce]	LY	QALY	ICUR [\$]																		

		p.o. w 1. i 15. dniu 28-dniowego cyklu, max 12 cykli)	<p><u>Źródła danych kosztowych</u>: Centers for Medicaid & Medicare Services CMS, Red Book, Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP).</p> <p><u>Dyskontowanie</u>: 3% rocznie</p> <p><u>Horyzont</u>: dożywotni</p> <p><u>Próg opłacalności</u>: \$50 000-100 000</p>	<table border="1"> <tr> <td>BEN</td> <td>75243</td> <td>24</td> <td>6,10</td> <td>4,02</td> <td rowspan="2">50763</td> </tr> <tr> <td>CHLO</td> <td>38700</td> <td>11</td> <td>5,21</td> <td>3,30</td> </tr> </table> <p>W analizie wrażliwości ICER dla BEN vs CHLO mieści się w zakresie 44 819\$ –62 624\$/QALY.</p> <p>Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, 54% prawdopodobieństwo dla ICER poniżej 50 000\$/QALY, 87% poniżej 75 000\$/QALY oraz 94% poniżej 100 000\$.</p>	BEN	75243	24	6,10	4,02	50763	CHLO	38700	11	5,21	3,30
BEN	75243	24	6,10	4,02	50763										
CHLO	38700	11	5,21	3,30											

Wszystkie odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące stosowania bendamustyny w I linii białaczki limfocytowej były sponsorowane przez podmioty związane z wytwarzaniem i dystrybucją bendamustyny. 2 analizy mają formę posterów konferencyjnych. Pełnotekstowa publikacja *Woods 2012* powstała zaś na bazie aplikacji złożonej do NICE, którą przygotowano w oparciu o model adaptowany później do warunków polskich.

Odnalezione analizy ekonomiczne dowodzą kosztowej efektywności bendamustyny w I linii leczenia białaczki limfocytowej w porównaniu do chlorambucylu zarówno w dożywotnim, jak i 10 letnim horyzoncie czasowym. Choć terapia BEN jest droższa, odznacza się lepszą skutecznością kliniczną niż CHLO w ocenianym wskazaniu.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej była ocena kosztów i efektów zdrowotnych stosowania bendamustyny w porównaniu z opcją terapeutyczną: chlorambucylem w pierwszej linii terapii, u pacjentów w stadium zaawansowania wg klasyfikacji Binet B/C, u których terapia skojarzona fludarabiną jest niewłaściwa.

Technika analityczna

W celu oceny opłacalności stosowania produktu Levact przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA). Jednostkę efektu zdrowotnego przyjęto jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania BEN zamiast CHLO.

Przeprowadzono również analizę kosztów-efektywności (CEA), w której jako miarę efektu zdrowotnego przyjęto lata życia zyskane w wyniku zastosowanego leczenia (LYG). Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-efektywności ICER, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (LYG) w przypadku zastosowania BEN zamiast CHLO.

Porównywane interwencje

W analizie ekonomicznej porównano opłacalność stosowania:

- bendamustyny w dawce 100 mg/m² w postaci dożylnych infuzji w 1. oraz 2. dniu trwania cyklu o długości 28 dni (dawkowanie zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi) z
- chlorambucylem w dawce 0,8 mg/kg/dobę w 1. oraz 15. dniu trwania cyklu lub w dawkach podzielonych w 1., 2. oraz 14., 15. dniu cyklu o długości 28 dni (dawkowanie przyjęte w badaniu *Knauf 2009*).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 35-letni horyzont czasowy. Według wnioskodawcy jest to w omawianej jednostce chorobowej praktycznie dożywotni horyzont czasowy

Dyskontowanie

W analizie uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5%, a wyników zdrowotnych na poziomie 3,5% rocznie. W analizie wrażliwości, uwzględniono 3 warianty dyskontowania: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów oraz 5% zarówno dla kosztów jak i wyników zdrowotnych.

Wyniki zdrowotne

Wyniki zdrowotne związane z I linią leczenia zostały przyjęte na podstawie badania klinicznego *Knauf 2009* przedstawionego w AKL wnioskodawcy.

[Redacted text block]

Jakość życia

[Redacted text block]

Tabela 17 Użyteczność stanów zdrowia

Parametr	Wartość	Źródło
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	

Koszty

W analizie uwzględniono [Redacted]

[Redacted text block]

⁴ Brak wyników dla tego punktu końcowego w publikacji *Knauf 2009*

⁵ Brak wyników dla tego punktu końcowego w publikacji *Knauf 2009*

Tabela 18 Źródła danych kosztowych

Dane	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Koszty leków

Tabela 19 Cena jednostkowa chlorambucylu i bendamustyny z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS

Opcja	BEN	Cena za opakowanie		Cena za mg	
		CZN	CHB	CZN	CHB
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CHLO	Cena za opakowanie		Cena za mg		
	CZN	CHB	CZN	CHB	
Leukeran, tabl. powł., 2 mg, 25 tabl.		240,00 zł	277,34 zł	4,80	5,55

Tabela 20 Sposób dawkowania i zużycie ocenianych leków w oparciu o badanie Knauf 2009, zalecenia PUO oraz ChPL

Parametr	BEN	CHLO
Dawka jednorazowa	100 mg/m ² /dobę	0,8 mg/kg/dobę (lub 0,4 mg/kg/dobę)

⁶ OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.

<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=020309>.

⁷ Zarządzenie Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.

<http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4910>

⁸ j.w.

⁹ Zarządzenie Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.

<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4642>

¹⁰ Zarządzenie Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4811>.

¹¹ j.w.

Parametr	BEN	CHLO
Czas podania	1. oraz 2. dzień cyklu	1. oraz 15. dzień cyklu (1., 2. oraz 14., 15. dzień cyklu)
Czas trwania cyklu [dni]	28	28

W analizie przyjęto, że bendamustyna będzie finansowana w ramach wykazu leków refundowanych w chemioterapii.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Model

Analiza wnioskodawcy została oparta o zaadaptowany do warunków polskich model „Cost-effectiveness of Bendamustine in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)”. Model ten, będący modelem Markowa, umożliwił porównanie długoterminowych efektów zdrowotnych i kosztów związanych z leczeniem bendamustyną i chlorambucylem (w I linii terapii).

Adaptacja modelu polegała na:

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Rysunek 1 Struktura modelu Markowa



Kluczowe założenia modelu:



[Redacted content]



Tabela 30. Kluczowe parametry modelu 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]

Walidacja modelu

[REDACTED]

Analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Ograniczenia według wnioskodawcy



4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wymogami ustawy o refundacji przyjęto perspektywę płatnika publicznego oraz wspólną: płatnik publicznego + pacjenta.
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?	TAK	W AKL wykazano istotną statystycznie przewagę BEN nad CHLO w zakresie takich punktów końcowych, jak: odpowiedź na leczenie ogółem, odpowiedź całkowita, częściowa odpowiedź guzkowa, PFS. Jednocześnie terapia BEN wiązała się z istotnie większym ryzykiem wycofania z badania z powodu toksyczności, neutropenii/granulocytopenii, leukopenii, limfopenii

		ogółem oraz 3/4 stopnia.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	?	Nie jest jasne, czy uwzględniono w modelu koszty opieki paliatywnej, związanej ze stanem BSC. W dokumencie AE nie wymienia się takiej kategorii kosztów, mowa jest tylko o równoważności stanu BSC z PD w kontekście kosztów, przy czym poszczególne stany zdrowia nie są scharakteryzowane pod kątem kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	

* - 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 AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Według raportu ERG dla NICE z lutego 2011 roku, oryginalny model dla oceny bendamustyny vs chlorambucyl w I linii leczenia białaczki limfocytowej u pacjentów, u których niewłaściwe jest zastosowanie fludarabiny, odznacza się wysoką jakością, logiczną spójnością i odpowiada celowi. Mimo kilku stwierdzonych ograniczeń został oceniony wysoko, jako bardziej złożony, rozbudowany i dopracowany niż zazwyczaj ma to miejsce w hematologii. Wprowadzenie kilku modyfikacji (zmniejszenie częstotliwości transfuzji w ostatnich 6 mcach życia, uwzględnienie niższego HR dla OS, zmniejszenie częstości wizyt u hematologa podczas braku leczenia) spowodowało obniżenie ICURa, zarówno w przypadku zmiany wszystkich założeń jednocześnie, jak i pojedynczego.

Walidacja zewnętrzna modelu w Agencji (sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu, 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 z aktualnym stanem faktycznym) nie wykazała większych nieprawidłowości: w kilku przypadkach nie podano źródeł danych kosztów jednostkowych. Wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są w większości przypadków zgodne z deklarowanymi źródłami. Wątpliwości budzi jednak pochodzenie wyników dla punktów końcowych: stabilizacja i progresja, których, wbrew zapewnieniom autorów analizy wnioskodawcy, nie raportowano w publikacji *Knauf 2009*. Nie stwierdzono dostępności bardziej aktualnych lub zasadnych źródeł informacji w zakresie efektów zdrowotnych i użyteczności stanów zdrowia.

W analizie wrażliwości testowano szeroki zakres parametrów wejściowych. Nie przedstawiono jednak szczegółowego uzasadnienia dla przyjętych w analizie założeń, zwłaszcza dla tych ustalonych arbitralnie.

Inne uwagi analityka:

- Cykl modelu trwający 3 m-ce sprawia, iż działania niepożądane ujawniają się dopiero po trzech 28 dniowych cyklach terapii BEN jak i CHLO. Może to wpływać na obniżenie kosztów działań niepożądanych, które z większą częstością występują u pacjentów leczonych BEN niż CHLO, a zatem zaniżenie też całkowitych kosztów terapii BEN względem CHLO.
- Wątpliwości budzi oszacowanie wielkości dodatkowego efektu (różnica w QALY), w przypadku którego w w polskim modelu był większy niż w modelu oryginalnym, przy wykorzystaniu tych samych danych klinicznych, pochodzących z badania *Knauf 2009*
- Nie jest jasne, dlaczego całkowite koszty terapii z zastosowaniem BEN, z perspektywy wspólnej są niższe niż z perspektywy NFZ, co wynika z różnicy oszacowaniu kosztów BEN: z perspektywy NFZ koszty są znacznie wyższe niż z perspektywy wspólnej. Mając na uwadze, iż bendamustyna ma być stosowana w ramach chemioterapii, bezpłatnie dla pacjenta, analizowane koszty powinny być równe. Nieprawidłowe oszacowanie kosztów pociąga za sobą nieprawidłowe oszacowanie ICERów i ICURów, które także okazały się niższe z perspektywy wspólnej niż z perspektywy płatnika publicznego. Należy więc uznać oszacowania wyników analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta za niewiarygodne.

- Nie w każdym przypadku ujawniano dane osobowe ekspertów, na opinii których poczynione zostały liczne założenia.
- Nie podano danych źródłowych dla wielu kosztów jednostkowych, np. loperamidu.
- Odnaleziono opublikowane analizy ekonomiczne, z czego przynajmniej jedna była dostępna w formie posteru w momencie składania wniosku.
- Stwierdzono błędy obliczeniowe w oszacowaniach kosztu bendamustyny w wariancie z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla porównania BEN vs CHLO w I linii leczenia białaczki limfocytowej u chorych, u których niewłaściwe jest podawanie fludarabiny, w zakresie konsekwencji i kosztów oraz ich różnicy, a także współczynników ICUR i ICER z perspektywy NFZ

Tabela 33. Wyniki oceny klinicznej dla porównania bendamustyny z chlorambucylem w 35-letnim horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	Bendamustyna	Chlorambucyl
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	■	■
Liczba lat życia (LY)	■	■

Tabela 34. Zestawienie kosztów dla porównania bendamustyny z chlorambucylem w 35-letnim horyzoncie czasowym

Kategoria kosztów	bendamustyna	chlorambucyl	Różnica
■			
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■			
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■			
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

[REDACTED]			
[REDACTED]			

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości 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]

Różnica wyników zdrowotnych	[REDACTED]	
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy – NFZ+pacjent	[REDACTED]	[REDACTED]
Różnica kosztów [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALYG]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICER [zł/LYG]	[REDACTED]	[REDACTED]

W związku z pojawieniem się komunikatu prezesa GUS z dnia 31.10.2012 r. oraz obwieszczenia w Monitorze Polskim z dnia 12.11.2012 r., zgodnie z którymi szacunek wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008-2010 w Polsce określony został na kwotę 35 267 zł, zmienia się także wysokość progu opłacalności dla ICUR. Podjęto więc obliczenia własne z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy. Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wnioskodawcy i progu opłacalności wynoszącym 105 801 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Levact, w zależności od perspektywy i uwzględnienia RSS wynosi:

Tabela 40 Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Levact przy progu 105 801 zł

Perspektywa	Opakowanie 25 mg x 5 fiolek	Opakowanie 100 mg x 5 fiolek	Cena za mg
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* - bez uwzględnienia korekty kosztów BEN w modelu wnioskodawcy

** - z uwzględnieniem korekty kosztów BEN w modelu wnioskodawcy

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena kosztów i efektów zdrowotnych stosowania bendamustyny w porównaniu z opcją terapeutyczną: chlorambucylem w pierwszej linii terapii, u pacjentów w stadium zaawansowania wg klasyfikacji Binet B/C, u których terapia skojarzona fludarabiną jest niewłaściwa.

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) oraz efektywności-kosztów (CEA), z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej: płatnika publicznego i pacjenta, w dożywotnym horyzoncie czasowym. Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z kosztami leków, podania, monitorowania, leczenia działań niepożądanych, związanych z leczeniem I i II linii oraz BSC. Wykorzystano model Markowa „Cost-effectiveness of Bendamustine in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)”, adaptowany do warunków polskich.

Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy, stwierdzono, iż BEN jest bardziej skuteczna i droższa (co wynika głównie z różnic w koszcie leku, podania leku i leczenia II-liniowego) opcją terapeutyczną w leczeniu białaczki limfocytowej niż CHLO. Z perspektywy płatnika publicznego, [REDACTED] ICUR oszacowano na [REDACTED], w wariancie bez RSS - [REDACTED]. Z perspektywy wspólnej – płatnika i pacjenta, ICURy kształtowały się na poziomie, odpowiednio: [REDACTED] i [REDACTED]. Należy jednak mieć na uwadze, iż ze względu na stwierdzone wątpliwości co do prawidłowości oszacowań, wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta należy uznać za niewiarygodne. W wyniku przeprowadzonych obliczeń własnych należy stwierdzić, iż ICUR w wariancie analizy z perspektywy wspólnej wyniósł: [REDACTED]

Analiza jednokierunkowa wykazała, iż największy wpływ na wyniki ICUR ma modyfikacja dopasowania parametrycznych krzywych przeżycia do wyników badania *Knauf 2009*, tj. [REDACTED]

[REDACTED]

Analiza probabilistyczna wykazała, że stosowanie bendamustyny zamiast chlorambucylu jest opłacalne w warunkach polskich z ponad [REDACTED] prawdopodobieństwem.

Oszacowania w analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono w oparciu o zaproponowane ceny zbytu netto dla produktu leczniczego Levact, na poziomie: [REDACTED] ([REDACTED]) dla opakowania 5 x 25 mg oraz [REDACTED] dla opakowania 5 x 100 mg.

[REDACTED] Analiza progowa, dla proggu opłacalności obowiązującego od 12 listopada 2012 r., w wysokości 105 801 zł, wykazała, iż bendamustyna pozostaje opłacalna z perspektywy płatnika publicznego przy cenach: [REDACTED] za opakowanie 5 x 25 mg oraz [REDACTED] za opakowanie 5 x 100 mg. Z perspektywy wspólnej (po korekcie w modelu wnioskodawcy), ceny progowe wyniosły, [REDACTED]

Wnosząc na podstawie wyników analizy ekonomicznej wnioskodawcy, należy przede wszystkim wziąć pod uwagę, iż oparto ją na wynikach jednego randomizowanego badania klinicznego porównującego efektywność kliniczną bendamustyny i chlorambucylu, odznaczającego się niską jakością, którą oceniono na 1 w skali Jadad. Analitycy Agencji stwierdzili ponadto inne ograniczenia, poddając w wątpliwość niektóre założenia analizy (oszacowanie wielkości dodatkowego efektu, długość cyklu, niepewność niektórych źródeł i in.).

Na podstawie odnalezionych analiz ekonomicznych można wnioskować o kosztowej efektywności bendamustyny w I linii leczenia białaczki limfocytowej w porównaniu do chlorambucylu zarówno w dożywotnym, jak i 10 letnim horyzoncie czasowym. Choć terapia BEN jest droższa, odznacza się lepszą skutecznością kliniczną niż CHLO w ocenianym wskazaniu. Należy jednak mieć na uwadze, iż 2 analizy mają formę posterów konferencyjnych i nie jest możliwa szczegółowa ocena ich założeń, zaś publikacja Woods 2012 powstała na bazie aplikacji złożonej do NICE, którą przygotowano w oparciu o model adaptowany w ramach ocenianego raportu HTA do warunków polskich.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem przedstawionej analizy wpływu na budżet jest prognoza wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu bendamustyny ze środków publicznych w I linii terapii przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów w stadium zaawansowania wg klasyfikacji Binet: B/C, u których zastosowanie leczenia z udziałem fludarabiny jest niewłaściwe, oraz porównanie ich z aktualnie ponoszonymi wydatkami na leczenie tej populacji pacjentów.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową dla bendamustyny wyznaczono w oparciu o wskazania rejestracyjne:

- I linii terapii przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL),
- stadium zaawansowania wg klasyfikacji Binet B/C,
- pacjenci, u których zastosowanie leczenia z udziałem fludarabiny jest niewłaściwe.

Wielkość populacji docelowej dla bendamustyny wyznaczono na podstawie danych pochodzących z GUS (prognoza liczebności Polski), Krajowego Rejestru Nowotworów i bazy GLOBOCAN (współczynniki zapadalności), danych epidemiologicznych (odsetek CLL wśród wszystkich typów białaczek, stadium zaawansowania CLL w momencie diagnozy, średni czasu do rozpoczęcia terapii dla pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą w stadium A [redacted] dotyczącej obecnej częstości stosowania poszczególnych schematów leczenia (odsetek pacjentów kwalifikujących się do terapii bendamustyną).

Populację docelową oszacowano jako liczbę pacjentów kwalifikujących się do rozpoczęcia leczenia w kolejnych latach analizy (tj. 2013-2015) zgodnie z przedstawionym poniżej schematem:

- Określono współczynnik zapadalności na białaczkę ogółem w latach 2013-2015. Na jego podstawie i prognozy liczebności Polski oszacowano liczbę nowych zachorowań na białaczkę w latach 2013-2015.
- Wśród pacjentów z białaczką wyodrębnioną grupę chorych z przewlekłą białaczką limfocytową.
- Określono liczebność populacji pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach analizy, kompilując dane dotyczące odsetków chorych w stadiach zaawansowania wg klasyfikacji Binet: B/C oraz czasie rozpoczynania terapii przez nieleczonych pacjentów w stadium A.
- Na podstawie danych o odsetku osób obecnie leczonych chlorambucylem wyznaczono liczebność populacji docelowej (liczbę osób kwalifikującą się do terapii bendamustyną).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Nie przeprowadzono analizy z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego. Autorzy analizy założyli, że bendamustyna będzie finansowana w ramach chemioterapii, w związku z tym pacjent nie będzie ponosił kosztów terapii. Niemniej jednak należy zwrócić uwagę, iż w ramach analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę, przyjęto, iż pacjent będzie ponosił dodatkowe koszty związane z leczeniem działań niepożądanych.

Horyzont czasowy

Prognozowaną liczebność populacji docelowej oraz przewidywane wydatki płatnika przedstawiono w 3-letnim horyzoncie czasowym. Analizę opracowano przy założeniu, że bendamustyna będzie finansowana przez NFZ od 1 stycznia 2013 roku.

Kluczowe założenia

W analizie wpływu na budżet wyznaczono koszty związane z aktualnie prowadzoną chemioterapią (scenariusz aktualny), koszty które musiałby ponieść płatnik publiczny w przypadku wprowadzenia finansowania bendamustyny (scenariusz prognozowany), a także wyznaczono wydatki inkrementalne, tj. różnicę w wydatkach między scenariuszem prognozowanym a aktualnym.

W scenariuszu aktualnym założono, iż cała analizowana populacja będzie leczona chlorambucylem, nie uwzględniono pacjentów leczonych obecnie bendamustyną w ramach chemioterapii niestandardowej.

W scenariuszu prognozowanym większość pacjentów będzie leczona bendamustyną.

Oszacowano, iż rozpowszechnienie bendamustyny w pierwszych trzech latach od podjęcia decyzji o finansowaniu w ramach chemioterapii wyniesie ok. 70%, 80% i 90%, bazując [redacted] oraz danych historycznych dotyczących trastuzumabu.

Przyjęto, że bendamustyna finansowana będzie w ramach wykazu leków refundowanych jako lek stosowany w ramach chemioterapii, obok obecnie finansowanego chlorambucylu.

Kategorie kosztowe wraz z wysokością wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego zostały zaimplementowane z przeprowadzonej analizy ekonomicznej. Prognozowane rozpowszechnienie bendamustyny oszacowano [redacted] oraz historycznych danych dotyczących trastuzumabu.

W obliczeniach przyjęto cenę hurtową brutto z uwzględnieniem 5%-owej marży hurtowej, która zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej z 12 maja 2011 roku będzie obowiązującą marżą hurtową w Polsce od 2014 roku. Przyjęto, że wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia bendamustyną będą rozpoczynać terapię co kwartał (zgodnie z długością cyklu w analizie ekonomicznej).

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach – z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanej umowy podziału ryzyka.

W analizie założono finansowanie bendamustyny w ramach odrębnej grupy limitowej. Zgodnie z zapisami ustawy z dnia 12 maja 2011 o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość limitu finansowania jest w tym przypadku wyznaczona przez urzędową cenę zbytu. Poniżej w tabeli przedstawiono źródła danych uwzględnionych w analizie.

Tabela 41. Źródła danych uwzględnionych w analizie

Parametr	Źródło
Liczebność populacji w Polsce	GUS
Zapadalność	Krajowy Rejestr Nowotworów, GLOBOCAN
Odsetek CLL wśród wszystkich typów białaczek	Badania epidemiologiczne
Stadium zaawansowania CLL w momencie diagnozy wg klasyfikacji Binet	Badania epidemiologiczne
Średni czasu do rozpoczęcia terapii dla pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą w stadium A	Badania epidemiologiczne
Częstość stosowania poszczególnych terapii	██████████
Koszty	Analiza ekonomiczna
Rozpowszechnienie bendamustyny	██████████ dane historyczne rozpowszechnienia na podstawie trastuzumabu

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty bendamustyny,
- koszty chlorambucylu,
- podanie/stosowanie leków (w tym monitorowanie i leki przeciwwymiotne),
- koszty kolejnych linii leczenia (w tym monitorowanie i leki przeciwwymiotne),
- koszty leczenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ocenianych leków,
- koszty leczenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kolejnych linii terapii,
- monitorowanie stanu zdrowia pacjentów nie poddawanych aktywnej terapii (łącznie z kosztem podawania czerwonych krwinek krwi (KKCz) w przypadku progresji choroby).

Analiza wrażliwości:



Tabela 42. Opis wariantów analizy wrażliwości.

Wariant analizy	Opis	Uzasadnienie wyboru parametru
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	Odsetek pacjentów kwalifikujących się do terapii bendamustyną: 50%	Brak Zdaniem autorów analizy jest to parametr populacyjny obciążony największym ryzykiem błędu.
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Brak uwag.
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?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	NFZ do chwili zakończenia opracowania niniejszej analizy weryfikacyjnej nie przekazał Agencji danych związanych z finansowaniem leczenia CLL.

Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	W analizie założono finansowanie bendamustyny w ramach odrębnej grupy limitowej.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	Brak uwag.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?		
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Opisano poniżej.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	Brak uwag.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w kontekście wydatków ponoszonych na grupę pacjentów kwalifikowanych do leczenia od 2013 roku. Zatem całkowite aktualne, jak i prognozowane, wyniki nie uwzględniają wydatków płatnika publicznego na pacjentów obecnie leczonych chlorambucylem. Uproszczenie to nie ma jednak wpływu na wyniki inkrementalne, jako że bendamustyna zgodnie z rejestracją wskazana jest do stosowania jedynie w pierwszej linii terapii, zatem nie powinna być włączana u pacjentów w stadium zaawansowania wg klasyfikacji Binet: B/C u pacjentów zdiagnozowanych przed 2013 rokiem.
- Założono, że populację docelową stanowią pacjenci z CLL, u których terapia fludarabiną jest niewłaściwa. Jednak zgodnie z opinią eksperta nie można wykluczyć, że terapia bendamustyną stanie się opcją terapeutyczną również dla tej subpopulacji pacjentów.
- Koszty leczenia pacjentów zostały zaimplementowane bezpośrednio z przeprowadzonej analizy ekonomicznej. Wykorzystano dane z rozbiem na poszczególne kwartały dla pierwszych 3 lat od rozpoczęcia terapii przez pacjenta (zgodnie z metodyką analizy). Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż bendamustyna wydłuża średnio przeżycie pacjenta w porównaniu do terapii chlorambucylem – jak wykazała analiza ekonomiczna. A zatem średnioroczne koszty terapii jednego pacjenta będą odbiegały od uwzględnionych w niniejszej analizie. Nie ma to jednak wpływu na prognozowane wydatki płatnika publicznego, ponieważ celem tej analizy jest oszacowanie wydatków płatnika w okresie 3 lat od rozpoczęcia finansowania bendamustyny w ramach chemioterapii.
- Częstość stosowania poszczególnych terapii w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej oszacowano na podstawie opinii eksperta. Nie dysponowano innymi źródłami danych. Podejście takie obarczone jest dużą niepewnością.
- Prognozowane rozpowszechnienie bendamustyny w populacji docelowej oszacowano na podstawie danych historycznych dotyczących trastuzumabu. Otrzymane wyniki są spójne z opinią eksperta. Nie dysponowano innymi źródłami danych.
- Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia bendamustyną przyjęto zgodnie z opinią eksperta. Nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby na określenie odsetka pacjentów, dla których terapia fludarabiną jest niewłaściwa.
- Wyznaczona liczebność populacji docelowej ma charakter przybliżony i może być obciążona pewnym błędem systematycznym, wynikającym z różnorodności źródeł danych oraz ich jakości. Z uwagi na brak odpowiednich danych w wielu miejscach konieczne było poczynienie odpowiednich założeń, co mogło wpłynąć na ewentualne przeszacowanie lub niedoszacowanie liczebności populacji docelowej. W przypadku wątpliwości badany wpływ danego parametru w ramach analizy wrażliwości.
- Każda analiza wpływu na budżet ma charakter prognozy, a zatem w sposób przybliżony określa wielkość przyszłych wydatków. Opracowywana jest przy założeniu określonej sytuacji prawnej i rynkowej, której zmiana (pojawienie się nowych schematów, zmiana zasad finansowania świadczeń medycznych, zmiana dostępności do świadczeń, wzrost liczby wyspecjalizowanych ośrodków itd.) może przyczynić się do zmiany przewidywanych wydatków płatnika. Im dłuższy horyzont czasowy analizy, tym trudniej z odpowiednią precyzją przewidzieć ewentualne zmiany, a tym samym tym większe ryzyko błędu systematycznego.
- Analiza została przeprowadzona w listopadzie 2010 roku. Dostosowanie analizy do zapisów rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, ze względu na ograniczenia czasowe

narzucone przez Ministerstwo Zdrowia (14 dni) przeprowadzone zostało w trybie przyspieszonym. Z tego względu pominięto wtedy aktualizację części danych uwzględnionych w analizie (na przykład nie przeprowadzono doszukania danych epidemiologicznych). Analizę zaktualizowano o dane demograficzne, dane dotyczące zapadalności na białaczkę oraz dane kosztowe. Aktualizacji danych epidemiologicznych dokonano w terminie późniejszym (we wrześniu 2012 roku).

- Szacowana liczebność populacji docelowej w latach 2013-2015 będzie oscylowała na poziomie ok. [REDACTED] pacjentów. Tak szeroki przedział wynika z przyjęcia różnych współczynników zapadalności bazujących na danych polskich z Krajowego Rejestru Nowotworów oraz trendu europejskiego określonego na podstawie danych z bazy GLOBOCAN. Nie można wykluczyć, że w kolejnych latach nastąpi wzrost zapadalności wynikający z poprawy diagnostyki. Z drugiej strony analiza danych polskich z lat 2003-2009 wskazuje na stabilny poziom zapadalności oscylujący na poziomie ok. 7,1 na 100 000 osób. Dlatego też wydaje się, że najprawdopodobniej obecny stan utrzyma się przez kolejne 3 lata.
- Liczebność populacji docelowej została oszacowana na podstawie wskazań rejestracyjnych. Jednym z kryteriów jest brak możliwości zastosowania terapii fludarabiną. Zgodnie z tym wykluczono z populacji docelowej pacjentów, którzy kwalifikowani są do tej terapii. Jednakże [REDACTED] prawdopodobnym jest częściowe zastępowanie również tego schematu. Może to prowadzić do niedoszacowania wielkości populacji docelowej.

Inne ograniczenia stwierdzone w procesie weryfikacji:

- w analizie nie przedstawiono wyników dla scenariusza minimalnego i maksymalnego. Określenia „scenariusz minimalny” i „scenariusz maksymalny” użyto w stosunku do wariantów analizy wrażliwości o skrajnych wartościach – minimalnych i maksymalnych kosztów całkowitych ponoszonych przez płatnika,
- analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy płatnika publicznego pomimo, że dochodzi do współpłacenia za leki. Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ) jak i wspólnej (NFZ+pacjent),
- Dla całego horyzontu analizy przyjęto stałą marżę hurtową na poziomie 5% pomimo iż w wg ustawy refundacyjnej w 2013 roku wynosi ona 6%. Wartość tę testowano w ramach analizy wrażliwości również dla całego horyzontu analizy,
- nie uwzględniono pacjentów leczonych w chwili obecnej bendamustyną w ramach chemioterapii niestandardowej, ponieważ autorzy analizy nie dysponowali danymi pozwalającymi na oszacowanie, u jakiego odsetka pacjentów możliwe byłoby stosowanie terapii bendamustyną w ramach chemioterapii niestandardowej,
- w BIA wykorzystano opinię anonimowego eksperta do ustalenia odsetka pacjentów kwalifikujących się do terapii bendamustyną oraz rozpowszechnienia stosowania bendamustyny.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

POPULACJA DOCELOWA:

Populację docelową stanowią pacjenci kwalifikujący się do I linii terapii przewlekłej białaczki limfocytowej w stadium zaawansowania wg klasyfikacji Binet: B/C, u których terapia z udziałem fludarabiny jest niewłaściwa. Prognozowana liczebność populacji docelowej wynosi około 175 osób w latach 2013-2015.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej; prognoza populacji docelowej dla bendamustyny na lata 2013-2015 (analiza podstawowa).

Parametr	2013	2014	2015
Populacja Polski	38 056 018	38 037 113	38 016 059
Zapadalność na białaczkę	7,1 / 100 000 osób		
Liczba nowych zachorowań na białaczkę ogółem	2 694	2 693	2 692
Odsetek osób z CLL wśród białaczek ogółem	35%		
Liczba nowych zachorowań na CLL	931	930	930
Odsetek pacjentów w stadium Binet: B/C	32%		
Liczba pacjentów w stadium Binet: B/C	298	298	297
Odsetek pacjentów w stadium Binet: A:	68%		
Pacjenci zdiagnozowani w poprzednich latach w stadium Binet: A kwalifikujący się do rozpoczęcia leczenia	281	284	287
Łączna liczba pacjentów kwalifikujących się do rozpoczęcia leczenia (Binet B/C + Binet: A)	579	582	585
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do terapii bendamustyną	■		
Populacja docelowa	■	■	■
Rozpowszechnienie bendamustyny	■	■	■
Liczba pacjentów leczonych w scenariuszu aktualnym	bendamustyną	■	■
	chlorambucylem	■	■
Liczba pacjentów leczonych w scenariuszu prognozowanym	bendamustyną	■	■
	chlorambucylem	■	■

Wnioskodawca przedstawił informację, iż finansowanie bendamustyny jest możliwe w ramach chemioterapii niestandardowej. Nie przedstawił natomiast liczby pacjentów korzystających w chwili obecnej z ocenianej technologii w powyższym zakresie, a tym samym nie uwzględniono pacjentów korzystających z tego rodzaju świadczenia w scenariuszu aktualnym analizy BIA.

Przedstawiane poniżej oszacowania kosztów w poszczególnych scenariuszach oparto na wynikach oszacowania liczebności pacjentów w populacji docelowej.

SCENARIUSZ AKTUALNY

Wydatki płatnika publicznego na chlorambucyl wyniosą ■ w 2013 roku i będą systematycznie wzrastać do ■ w 2015 roku.

Całkowite wydatki płatnika związane z terapią chlorambucylem wyniosą ok. ■ w 2013 roku i będą systematycznie wzrastać do ok. ■ w 2015 roku.

Tabela 45. Wydatki płatnika publicznego w latach 2013-2015, scenariusz aktualny [mln PLN]

Kategoria kosztowa	2013	2014	2015
Bendamustyna	■	■	■
Chlorambucyl	■	■	■
Podanie leków	■	■	■
Koszty kolejnych linii leczenia	■	■	■
Leczenie działań niepożądanych w I linii	■	■	■
Leczenie działań niepożądanych kolejnych linii leczenia	■	■	■
Monitorowanie stanu zdrowia w przypadku braku aktywnej terapii	■	■	■
Wydatki całkowite	■	■	■

SCENARIUSZ PROGNOZOWANY

■

Prognozowane wydatki płatnika publicznego związane ze stosowaniem bendamustyny, [redacted] wyniosą ok. [redacted] w 2013 roku i ok. [redacted] w 2015 roku. Przewidywane wydatki płatnika publicznego związane ze stosowaniem chlorambucylu wyniosą ok. [redacted] w 2013 roku i wzrosną do [redacted] w 2015 roku. Całkowite wydatki płatnika związane z terapią bendamustyną i chlorambucylem w populacji docelowej, [redacted] wyniosą ok. [redacted] w 2013 roku i będą systematycznie wzrastać do ok. [redacted] w 2015 roku.

[redacted]
Przewidywane wydatki płatnika publicznego związane ze stosowaniem bendamustyny wyniosą ok. [redacted] w 2013 roku i ok. [redacted] w 2015 roku. Przewidywane wydatki płatnika publicznego związane ze stosowaniem chlorambucylu wyniosą ok. [redacted] w 2013 roku i wzrosną do [redacted] w 2015 roku. Całkowite wydatki płatnika związane z terapią bendamustyną i chlorambucylem w populacji docelowej wyniosą ok. [redacted] w 2013 roku i będą systematycznie wzrastać do ok. [redacted] w 2015 roku.

Tabela 46. Wydatki płatnika publicznego w latach 2013-2015, scenariusz prognozowany [mln zł]

Kategoria kosztowa	[redacted]			[redacted]		
	2013	2014	2015	2013	2014	2015
TERAPIA BENDAMUSTYNĄ						
Bendamustyna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Podanie leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty kolejnych linii leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leczenie działań niepożądanych w I linii	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leczenie działań niepożądanych kolejnych linii leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Monitorowanie stanu zdrowia w przypadku braku aktywnej terapii	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wydatki całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TERAPIA CHLORAMBUCYLEM						
Chlorambucyl	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Podanie leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty kolejnych linii leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leczenie działań niepożądanych w I linii	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leczenie działań niepożądanych kolejnych linii leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Monitorowanie stanu zdrowia w przypadku braku aktywnej terapii	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wydatki całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CAŁKOWITE WYDATKI NFZ						
Bendamustyna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Chlorambucyl	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Podanie leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty kolejnych linii leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leczenie działań niepożądanych w I linii	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leczenie działań niepożądanych kolejnych linii leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Monitorowanie stanu zdrowia w przypadku braku aktywnej terapii	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wydatki całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

WYDATKI INKREMENTALNE

Z RSS

Prognozowany wzrost wydatków płatnika po podjęciu decyzji o finansowaniu bendamustyny ze środków publicznych w populacji docelowej w stosunku do aktualnie ponoszonych wydatków, wyniesie ok. [redacted] w 2013 roku oraz ok. [redacted] w 2015 roku.

BEZ RSS

Prognozowany wzrost wydatków płatnika po podjęciu decyzji o finansowaniu bendamustyny ze środków publicznych w populacji docelowej w stosunku do aktualnie ponoszonych wydatków, wyniesie ok. [redacted] w 2013 roku oraz ok. [redacted] w 2015 roku.

Tabela 47. Wydatki inkrementalne w latach 2013-2015 [mln zł].

Kategoria kosztowa	[redacted]			[redacted]		
	2013	2014	2015	2013	2014	2015
Bendamustyna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Chlorambucyl	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Podanie leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty kolejnych linii leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leczenie działań niepożądanych w I linii	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leczenie działań niepożądanych kolejnych linii leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Monitorowanie stanu zdrowia w przypadku braku aktywnej terapii	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wydatki całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI:

[redacted]

[redacted]	[redacted]						[redacted]					
	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[REDACTED]												
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W ramach niniejszej analizy weryfikacyjnej nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Analizę wpływu na budżet, oparto na wynikach oszacowania liczebności pacjentów kwalifikujący się do I linii terapii przewlekłej białaczki limfocytowej w stadium zaawansowania wg klasyfikacji Binet: B/C, u których terapia z udziałem fludarabiny jest niewłaściwa. W analizie założono finansowanie bendamustyny w ramach odrębnej grupy limitowej.

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego, w 3-letnim horyzoncie czasowym, przy założeniu rozpoczęcia finansowania BEW z początkiem 2013 roku.

W **scenariuszu istniejącym** przyjęto, iż analizowana populacja docelowa jest leczona z udziałem chlorambucylu. W **scenariuszu nowym**, przyjęto, iż w przypadku pozytywnej decyzji o finansowaniu bendamustyny w leczeniu CLL, [REDACTED] populacji docelowej leczonej w chwili obecnej chlorambucylem zostanie objęta leczeniem z udziałem ocenianego leku. Scenariuszy nie zróżnicowano na warianty: podstawowy, minimalny i maksymalny.

Koszty przyjęto na podstawie oszacowań otrzymanych w wyniku analizy ekonomicznej, z wyjątkiem kosztów związanych z współpłacaniem pacjenta.

W wyniku przeprowadzonej analizy stwierdzono, iż objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie się wiązało z dodatkowymi nakładami płatnika na poziomie [REDACTED] w pierwszym roku refundacji do [REDACTED] w drugim roku refundacji, oraz na poziomie [REDACTED] w trzecim roku refundacji [REDACTED]

[REDACTED], koszty inkrementalne objęcia finansowaniem ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu bendamustyny wyniosą: [REDACTED] PLN w pierwszym roku refundacji oraz [REDACTED] i [REDACTED] kolejno w drugim i trzecim roku refundacji.

W praktyce klinicznej może się okazać, że liczba pacjentów objętych leczeniem z udziałem bendamustyny będzie większa, a więc większe też będą dodatkowe nakłady. Szacowana liczebność populacji docelowej w latach 2013-2015 może oscylowała na poziomie ok. [REDACTED] pacjentów.

3. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

[REDACTED]

4. Uwagi do zapisów programu lekowego

Niniejszy wniosek dotyczy objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego stosowanego w chemioterapii.

5. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach przedstawionej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej przyjęto, iż dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z pozytywną decyzją o finansowaniu bendamustyny w leczeniu I linii CLL, zostaną zbilansowane przez oszczędności powstałe w wyniku wprowadzenia do obrotu w Polsce odpowiedników produktu referencyjnego [REDACTED] oraz objęcie ich refundacją od 1 stycznia 2013 r. w ramach [REDACTED] – na podstawie dokumentów rejestracyjnych w procedurze centralnej dla produktów [REDACTED]

Na podstawie raportu [REDACTED] przyjęto, iż obniżenie ceny [REDACTED] oraz przejęcie udziałów w rynku przez odpowiedniki produktu referencyjnego skutkować będzie obniżeniem wydatków na [REDACTED] z budżetu płatnika publicznego od minimalnie [REDACTED] do maksymalnie [REDACTED]

Wartość sprzedaży [REDACTED] w kolejnych latach będzie wzrastać zgodnie ze współczynnikiem wzrostu zachorowalności na poszczególne typy nowotworów, w których leczeniu [REDACTED] jest refundowana.

Realizacja scenariusza „nowego” obowiązywać będzie od 1 stycznia 2013 r.

W analizie dla leku [REDACTED] wykazano, że w wyniku realizacji scenariusza „nowego” zamiast scenariusza „istniejącego” wystąpią oszczędności związane z [REDACTED]. Oszczędności te wyniosą w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) ok. [REDACTED] mln PLN ([REDACTED] mln PLN; [REDACTED] mln PLN) w 2013 roku oraz ok. [REDACTED] mln PLN ([REDACTED] mln PLN; [REDACTED] mln PLN) w 2014 roku.

Należy zwrócić uwagę, iż na podstawie przedstawionej analizy racjonalizacyjnej nie można stwierdzić czy wydatki inkrementalne wynikające z pozytywnej decyzji o finansowaniu bendamustyny w CLL otrzymane w wyniku przedstawionej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet, zostaną zbilansowane przez oszczędności wynikające z przyjętych założeń AR.

Należy zwrócić uwagę, iż wydatki inkrementalne powstałe w wyniku wprowadzenia do finansowania ze środków publicznych BEN, przedstawione w analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy zostały oparte na odmiennych założeniach, niż zostało to przedstawione przez wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet.

Wyniki analizy wpływu na budżet oraz wydatki inkrementalne związane z pozytywną decyzją dot. finansowania BEN w analizie racjonalizacyjnej różniły się: zakładanymi wariantami analizy, horyzontem czasowym analizy, oraz [REDACTED]

Wnioskodawca nie przekazał arkusza kalkulacyjnego lub pliku innego typu zawierającego model AR.

Na podstawie otrzymanych wyników analizy racjonalizacyjnej można stwierdzić, iż wygenerowane oszczędności z tytułu przyjętych założeń, zbilansują w całości wydatki inkrementalne powstałe w wyniku pozytywnej decyzji o finansowaniu BEN ze środków publicznych w leczeniu CLL w pierwszych 2 latach analizy wpływu na budżet.

Nie można stwierdzić czy wygenerowane oszczędności wynikające z rozwiązań systemu przedstawionych przez wnioskodawcę spowodują zbilansowanie wydatków powstałych w wyniku finansowania BEN w 2015 roku.

Tabela 49. Wyniki [mln PLN].

Parametr	Wariant analizy	[REDACTED]			[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wyniki analizy BIA dla BEN	minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	-	-	-	-
	prawdopodobny	[REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	-	-	-	-
Wyniki analizy racjonalizacyjnej	minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	-	-	-	-
	prawdopodobny	[REDACTED]	[REDACTED]	-	-	-	-
	maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	-	-	-	-

Bilans oszczędności otrzymanych w wyniku AR vs wydatki inkrementalne z tytułu finansowania BEN w CLL	minimalny	■	■	-	-	-	-
	prawdopodobny	■	■	-	■	■	■
	maksymalny	■	■	-	-	-	-

6. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

6.1. Rekomendacje kliniczne

Spośród odnalezionych rekomendacji dotyczących wnioskowanego wskazania – I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej – 2 odnoszą się do stosowania bendamustyny. Wszystkie rekomendacje zalecają BEN jako opcję terapeutyczną w szczególnych grupach chorych: u osób starszych lub młodszych z chorobami współistniejącymi. Jedna rekomendacja zaleca BEN w monoterapii, jedna w schemacie z rytuksymabem.

Tabela 50. Rekomendacje kliniczne dotyczące bendamustyny w przewlekłej białaczce limfocytowej.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
NCCN 2012	Chłoniaki nieziarnicze	Bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem zalecana jest w I linii leczenia pacjentów z CLL z delecją 11q, bez delecji 11q lub 17p w starszym wieku (>70 r.ż.) lub młodszych z chorobami współistniejącymi, jako opcja terapeutyczna
ESMO 2011	Przewlekłą białaczka limfocytowa – diagnozowanie, leczenie, monitorowanie	Bendamustyna zalecana jest jako opcja terapeutyczna dla chlorambucylu i analogów puryn w zredukowanych dawkach u pacjentów w stadium wg Binet A i B z aktywną chorobą, Binet C; Rai 0–II z objawami choroby, Rai III–IV z chorobami towarzyszącymi.

6.2. Rekomendacje refundacyjne

W ramach analizy weryfikacyjnej przeszukano strony agencji HTA i ministerstw ds. zdrowia poszczególnych państw: NICE, SMC, HAS, PBAC, CADTH, PTAC i inne (listopad 2012 r.). Odnaleziono 4 rekomendacje dotyczącą finansowania ze środków publicznych leczenia przewlekłej białaczki limfatycznej (stadium Binet B/C) u pacjentów, u których chemioterapia fludarabiną jest niewłaściwa, z czego dwie (HAS 2010, NICE 2011) uwzględniono w analizie przedstawionej przez Wnioskodawcę. Dodatkowo analitycy Agencji odnaleźli dwie rekomendacje – pCODR 2012 i SMC 2011, z czego pierwsza jest rekomendacją wstępną, pCODR wstrzymał ocenę finansowania bendamustyny we wnioskowanym wskazaniu. Poniżej przedstawiono opis odnalezionych rekomendacji dotyczących wnioskowanego wskazania.

Tabela 51. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
pCODR, 2012	Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfatycznej u pacjentów, u których chemioterapia fludarabiną nie jest właściwa	<u>Zalecenia:</u> Nie zalecane jest finansowanie bendamustyny w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. <u>Uzasadnienie:</u> Informacja na temat ocenianej technologii oparta jest na podstawie małych niepublikowanych randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych, które pERC (pCODR Expert Review Committee) uznał za nieodpowiednie do oceny, czy istnieje korzyść w stosunku do leczenia alternatywnego. Przedstawiona przez pCODR rekomendacja jest wstępna a ocena technologii została wstrzymana. pERC ma wątpliwości co do informacji na temat opłacalności stosowania bendamustyny we wnioskowanym wskazaniu. pERC zauważyło, iż przedstawiony przez wnioskodawcę model ekonomiczny posiada podstawowe błędy i nie został właściwie walidowany. pERC zwróciło się z prośbą o dostarczenie oceny ekonomicznej z właściwym modelowaniem korzyści w zakresie przeżycia w celu ustalenia efektywności kosztowej zastosowania BEN, w terminie 6 miesięcy.
NICE, 2011	Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfatycznej (stadium Binet B/C) u pacjentów, u których chemioterapia fludarabiną nie jest właściwa	<u>Zalecenia:</u> Bendamustyna jest rekomendowana w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium Binet B/C) u pacjentów, gdy zastosowanie schematów z fludarabiną jest niewłaściwe. <u>Uzasadnienie:</u> Zastosowanie bendamustyny w leczeniu CLL jest efektywniejsze od chlorambucylu. W porównaniu do chlorambucylu uzyskano lepsze wskaźniki odpowiedzi na leczenie oraz dłuższy czas PFS. Stosowanie BEN jest związane z występowaniem większej ilości zdarzeń niepożądanych, które mogą jednak być akceptowalne w obliczu skuteczności.
SMC, 2011	Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfatycznej (stadium Binet B/C) u pacjentów, u których chemioterapia fludarabiną nie jest	<u>Zalecenia:</u> SMC rekomenduje finansowanie bendamustyny w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. <u>Uzasadnienie:</u> Bendamustyna wpływa znacząco na poprawę wskaźników odpowiedzi oraz czasu przeżycia bez progresji w porównaniu z innym środkiem a kilującym u pacjentów z zaawansowaną

	właściwa	wcześniej nie leczoną CLL, chociaż badani pacjenci mogli być młodszy i sprawniejsi niż kwalifikujący się do otrzymywania bendamustyny w szkodliwej praktyce klinicznej.
HAS, 2010	Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfatycznej (stadium Binet B/C) u pacjentów, u których chemioterapia fludarabiną nie jest właściwa	<u>Zalecenia:</u> Bendamustyna jest rekomendowana do finansowania ze środków publicznych we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa w I linii leczenia pacjentów, u których nie zalecane jest stosowanie schematów zawierających fludarabinę. <u>Uzasadnienie:</u> Odsetek ogólnej odpowiedzi (68% vs 31%) i mediana przeżycia wolnego od progresji (21,5 miesięcy vs 8,3 miesięcy) były wyższe niż obserwowane w przypadku terapii chlorambucylem. Stopień innowacyjności produktu leczniczego Levact określono na umiarkowany (ASMR III) w porównaniu do chlorambucylu pod względem skuteczności.

Tabela 52 Rekomendacje refundacyjne NICE dla technologii alternatywnych w I linii terapii CLL

Autorzy rekomendacji		Treść rekomendacji
Anglia i Walia	NICE 2010	Ofatumumab nie jest rekomendowany w terapii CLL odpornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem.
Anglia i Walia	NICE 2010	Rytuksymab w terapii skojarzonej z fludarabiną i cyklofosfamidem (FCR) jest rekomendowany w przypadku pacjentów z nawrotem choroby lub chorobą oporną na leczenie, pod warunkiem, że: - Nie ma oporności na fludarabinę - Pacjent nie był wcześniej leczony rytuksymabem W innych sytuacjach rytuksymab może być podawany jedynie w ramach badania klinicznego.
Anglia i Walia	NICE 2009	Rytuksymab w terapii skojarzonej z fludarabiną i cyklofosfamidem jest rekomendowany w I linii terapii. Rytuksymab w terapii skojarzonej z lekami innymi niż fludarabina i cyklofosfamid nie jest rekomendowany w I linii terapii.
Anglia i Walia	NICE 2007	Fludarabina w monoterapii nie jest rekomendowana jako I linia terapii.

Zacytowane powyżej organizacje w większości rekomendują finansowanie bendamustyny ze środków publicznych (HAS 2010, NICE 2011, SMC 2011). Jedynie pCODR nie zaleca finansowania bendamustyny w leczeniu CLL, jednak przedstawiona rekomendacja jest wstępna, a ocena technologii została wstrzymana. Przedstawiony przez Wnioskodawcę model ekonomiczny posiadał podstawowe błędy i nie został właściwie walidowany. pERC zwróciło się z prośbą o dostarczenie oceny ekonomicznej z właściwym modelowaniem korzyści w zakresie przeżycia w celu ustalenia efektywności kosztowej zastosowania BEN, w terminie 6 miesięcy.

6.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 53. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące bendamustyny w CLL - podsumowanie


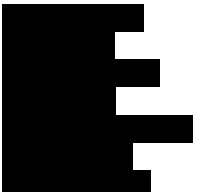
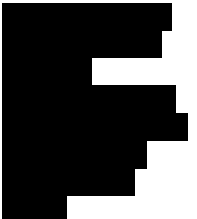
	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Świat	NCCN 2012	+			<ul style="list-style-type: none"> • w I linii leczenia pacjentów z CLL z delecją 11q, bez delecji 17p w starszym wieku (>70 r.ż.) lub młodszych z chorobami współistniejącymi, jako opcja terapeutyczna • w połączeniu z RTX
	Europa	ESMO 2011	+			W populacji pacjentów w stadium wg Binet A i B z aktywną chorobą, Binet C; Rai 0–II z objawami choroby, Rai III–IV z chorobami towarzyszącymi.
Rekomendacje refundacyjne	Kanada	pCORD, 2012			+	Rekomendacja wstępna
	Wlk. Brytania	NICE 2011	+			(stadium Binet B/C) u pacjentów, gdy zastosowanie schematów z fludarabiną jest niewłaściwe

Rozpatrywany lek jest finansowany w jednym kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹² (w tabeli oznaczone czcionką bold), w 4 nie jest obecny na rynku a w jednym nie jest finansowany ze środków publicznych.

8. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 55. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Levact (*bendamustinum hydrochloridum*) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL)

Ekspert	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu	Dodatkowe uwagi
	Stanowisko pozytywne. Uzasadnienie: Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęściej występującą białaczką w krajach Europy Zachodniej, dotyczy 2-krotnie częściej mężczyzn niż kobiet, a mediana zachorowania wynosi około 70 lat. Przeważająca część chorych jest obciążona chorobami towarzyszącymi, które uniemożliwiają zastosowanie w leczeniu analogów puryn tj. fludarabina. Dotychczasową alternatywę w tej populacji pacjentów stanowił CHLO, jednak ostatnie badania wskazują, że wnioskowana BEN w porównaniu z tym lekiem znacząco statystycznie wydłuża czas wolny od progresji choroby.	brak
	BEN jest zarejestrowana przez FDA do leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), a w Wlk. Brytanii podobnie, jak u nas u chorych u których nie można zastosować fludarabiny. Obecnie pierwszoplanowym leczeniem w CLL jest schemat FCR (fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab). Badania z BEN porównywano z działaniem CHLO i wykazały one znaczną przewagę nad nim podobnie jak badania z fludarabiną. Dlatego też przy niemożności zastosowania fludarabiny można zastosować BEN w I linii leczenia plus RTX. Pozostaje tutaj określić kiedy nie można zastosować fludarabiny. Wg producenta: 1. przy alergii na lek lub składniki jego formuły, 2. przy uszkodzeniu nerek z klirensiem kreatyniny <30ml/min, 3. przy zdekompensovanej niedokrwistości hemolitycznej, 4. przy jednoczesnym stosowaniu BEN. Dodabym tutaj jeszcze podeszły wiek, zmiany neurologiczne, znaczne uszkodzenie szpiku.	Obecnie BEN jest stosowana razem z RTX i należy uwzględnić ten typ leczenia CLL nie tylko w ww. wskazaniu ale też w leczeniu pierwszorazowym tej choroby bez zastrzeżenia NCCN - Non-Hodgkin's Lymphomas ver.3.2012
	Lek ma rejestrację FDA i EMA w tym wskazaniu na podstawie (...) badania Knauf i wsp. W którym porównano bendamustynę z chlorambucylem . W moim przekonaniu lek ten powinien być dostępny w Polsce dla wybranej populacji chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową.	brak

*- zgłoszono konflikt interesów.

¹² Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat
(<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2012 r. znak: MZ-PLA-460-15020-120/ISU/12 (data wpływu do AOTM 04 lipca br.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego:

- Levact, bendamustinum hydrochloridum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fiolek po 25 mg, kod EAN 5909990802210;
- Levact, bendamustinum hydrochloridum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fiolek po 100 mg, kod EAN 5909990802234

w ramach chemioterapii, we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa.

Przedmiotowa technologia była już oceniana w Agencji i 11 kwietnia 2011, zarówno Rada Konsultacyjna, jak i Prezes Agencji, uznali, że finansowanie bendamustyny w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii jest opłacalne i lek ten powinien być finansowany ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*; ICD-10: C91.1) chorobą nowotworową, w przebiegu której dochodzi do zahamowania apoptozy limfocytów B, co w rezultacie prowadzi do ich akumulacji z naciekaniem szpiku kostnego, węzłów chłonnych, śledziony oraz rzadziej innych narządów. Jest najczęściej występującą białaczką u ludzi dorosłych w Europie i Ameryce Północnej (25–30% białaczek, 2,5/100 000/rok). Przebieg naturalny CLL charakteryzuje się dużą heterogennością. Pomimo że jest to choroba łagodna, to jednak tylko u około 30% chorych obserwuje się długie, nawet 10–20-letnie przeżycie, zwykle bez leczenia. U pozostałych chorych białaczka wykazuje od początku agresywny przebieg lub wczesną progresję po zastosowanej terapii. W przebiegu CLL stosunkowo często dochodzi do rozwoju powikłań autoimmunizacyjnych, takich jak niedokrwistość autoimmunohemolityczna (ok. 10–20% chorych), aplazja czysto czerwonokrwinkowa, małopłytkowość autoimmunizacyjna i granulocytopenia autoimmunizacyjna. Problemem są też zaburzenia odpornościowe, powodujące u niektórych chorych znacząco podatność na infekcje (zarówno wirusowe, jak i bakteryjne), będące częstą przyczyną zgonów.

Decyzja o leczeniu stanowi wypadkową stopnia zaawansowania CLL, obecności objawów choroby utrudniających funkcjonowanie chorego oraz jej aktywności, ocenianej w pewnym okresie, minimum 2 miesięcy. Ocenia się, że około 1/3 chorych na CLL wymaga leczenia w chwili rozpoznania, 1/3 po dłuższym okresie obserwacji, natomiast pozostali pacjenci w okresie Rai 0–II lub Bineta A lub B nie wymagają terapii. Do niedawna zasadniczym celem leczenia CLL było utrzymywanie pod kontrolą limfocytozy oraz eliminowanie objawów ogólnych. Obecnie, wraz z wprowadzeniem nowych metod terapii, celem stało się, szczególnie u osób młodszych, uzyskanie całkowitej remisji (a nawet eradykacji choroby resztkowej), co istotnie wydłuża czas wolny od choroby oraz czas całkowitego przeżycia, a także poprawia jakość życia z utrzymaniem aktywności zawodowej.

Alternatywne technologie medyczne

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych, I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w stadium B lub C wg klasyfikacji Bineta, uzależniona jest od ogólnej kondycji pacjenta i obecności chorób towarzyszących: u pacjentów młodych, w dobrym stanie ogólnym i bez chorób towarzyszących stosuje się schemat oparty na fludarabinie lub innym analogu puryn, najczęściej FCR. Pacjentom starszym, z chorobami towarzyszącymi, nietolerującym puryn zaleca się najczęściej chlorambucyl w monoterapii lub w połączeniu z rytuksymabem lub alternatywnie bendamustynę, w monoterapii lub z rytuksymabem, lub alemtuzumab. Aktualna praktyka kliniczna leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w Polsce, według ekspertów klinicznych, opiera się w I linii na schemacie FCR oraz chlorambucylu.

Jako komparator dla bendamustyny w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, u pacjentów, u których niewłaściwe jest zastosowanie fludarabiny, w analizie wnioskodawcy wskazano monoterapię chlorambucylem oraz alemtuzumabem. Wybór komparatora w postaci chlorambucylu należy uznać za prawidłowy w kontekście minimalnych wymagań, aby komparator był refundowany ze środków publicznych. Alemtuzumab jest także uzasadnionym wyborem, ale w drugiej kolejności, ze względu na brak finansowania ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BEN w porównaniu do CHLO oraz ALM w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) u pacjentów, u których niewłaściwe jest zastosowanie FLU. Jedyne odnalezione badanie bezpośrednio porównujące BEN z CHLO prowadzone było z udziałem pacjentów, którzy nie byli populacją docelową dla problemu decyzyjnego, gdyż do badania kwalifikowani byli pacjenci, u których potencjalnie można zastosować fludarabinę. Badanie Knauf 2009 oraz jego kontynuacja *Knauf 2012* oceniało

skuteczność BEN vs CHLO. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Zdaniem Agencji z uwagi na niepełną informację o utracie pacjentów z badania, brak zaślepienia oraz brak opisu sposobu randomizacji należało by ocenić to badanie na 1 pkt w skali Jadad.

Wyniki uzyskane po medianie czasu obserwacji 35 miesięcy (Knauf 2009) wskazywały na istotnie statystycznie wyższe ORR w grupie stosującej BEN w porównaniu do grupy stosującej CHLO. Wyniki istotnie statystycznie osiągnęły również składowe CR i nPR (z wyjątkiem populacji w stadium C wg. Bineta). Wyniki otrzymane czasie obserwacji 54 miesięcy (mediana obserwacji) (Knauf 2012) również wskazywały na przewagę bendamustyny, ale nie były istotne statystycznie. Stwierdzono również, że bendamumustyna w porównaniu do chlorambucylu istotnie statystycznie wydłużała czas wolny od progresji choroby (PFS), zarówno dla wyników z pierwszego jak i z drugiego okresu obserwacji. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy bendamustyną a chlorambucylem we wpływie na przeżycie całkowite (OS).

Wśród ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić wnioskowanie na podstawie jednego dostępnego badania RCT oceniającego skuteczność BEN w I linii leczenia pacjentów z CLL, dodatkowo którego charakterystyka populacji nie pokrywała się z charakterystyką populacji posiadającą przeciwwskazanie do stosowania fludarabiny..

Skuteczność praktyczna

Nie oceniano skuteczności praktycznej.

Bezpieczeństwo stosowania

Porównania bezpieczeństwa stosowania BEN z CHLO również dokonano na podstawie wyników badania Knauf 2009. U pacjentów leczonych bendamustyną istotnie statystycznie częściej dochodziło do wycofania z badania z w powodu nieakceptowanej toksyczności oraz występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych takich jak neutropenia/ granulocytopenia, leukopenia i limfopenia ogółem oraz 3/4 stopnia. Ponadto, stosowanie bendamustyny wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych niehematologicznych takich jak wymioty, biegunka, gorączka, infekcja i hiperurykemia ogółem (dla zdarzeń 3. i 4. stopnia nie odnotowano wyników istotnych statystycznie). W analizie wnioskodawcy oprócz wyników pochodzących z badania Knauf 2009 zamieszczono również wyniki dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badań klinicznych I/II fazy oraz randomizowanego badania klinicznego porównującego zastosowanie bendamustyny i fludarabiny w drugiej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. Jednakże ze względu na niską jakość tych badań powodowaną małą liczebnością włączanej populacji, otwartym schematem prowadzenia badań oraz brakiem grupy kontrolnej uniemożliwiającym ocenę siły interwencji lub ryzyka względem komparatora nie zostały one uwzględnione w analizie weryfikacyjnej Agencji.

Z odnalezionych danych odnalezionych na stronach agencji zajmujących się oceny bezpieczeństwa leków tj. FDA, EMA, URPL i MHRA wynika, że stosowanie bendamustyny może wiązać się z występowaniem następujących zdarzeń niepożądanych: anafilaksja, świąd, ból, opuchnięcie oraz podrażnienie skóry w miejscu podania. Leczenie bendamustyną, zwłaszcza podczas I cyklu leczenia, związane było również z wystąpieniem zespołu gwałtownego rozpadu guza, który bez podania odpowiedniego leczenia może prowadzić do ostrej niewydolności nerek, a w konsekwencji do zgonu chorego.

Ograniczeniem analizy bezpieczeństwa była niewielka liczba danych oceniających bezpieczeństwo bendamustyny w warunkach praktycznego jej stosowania. Większość zaprezentowanych danych pochodziło z badań eksperymentalnych

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena kosztów i efektów zdrowotnych stosowania bendamustyny w porównaniu z opcją terapeutyczną: chlorambucylem w pierwszej linii terapii, u pacjentów w stadium zaawansowania wg klasyfikacji Binet B/C, u których terapia skojarzona fludarabiną jest niewłaściwa. Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) oraz efektywności-kosztów (CEA), z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej: płatnika publicznego i pacjenta, w dożywotnym horyzoncie czasowym. Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z kosztami leków, podania, monitorowania, leczenia działań niepożądanych, związanych z leczeniem I i II linii oraz BSC. Wykorzystano model Markowa „Cost-effectiveness of Bendamustine in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)”, adaptowany do warunków polskich.

Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy, stwierdzono, iż BEN jest bardziej skuteczną i droższą (co wynika głównie z różnic w koszcie leku, podania leku i leczenia II-liniowego) opcją terapeutyczną w leczeniu białaczki limfocytowej niż CHLO. Z perspektywy płatnika publicznego, [REDAKTOWANE] ICUR oszacowano na [REDAKTOWANE], w wariancie bez RSS - [REDAKTOWANE]. Z perspektywy wspólnej – płatnika i pacjenta, ICURy kształtowały się na poziomie, odpowiednio: [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE]. Należy jednak mieć na uwadze, iż ze względu na stwierdzone wątpliwości co do prawidłowości oszacowań, wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta należy uznać za niewiarygodne. W wyniku przeprowadzonych obliczeń własnych należy stwierdzić, iż ICUR w wariancie analizy z perspektywy wspólnej wyniósł: [REDAKTOWANE]

Analiza jednokierunkowa wykazała, iż największy wpływ na wyniki ICUR ma modyfikacja dopasowania parametrycznych krzywych przeżycia do wyników badania *Knauf 2009*, tj. [REDACTED]

Analiza probabilistyczna wykazała, że stosowanie bendamustyny zamiast chlorambucylu jest opłacalne w warunkach polskich z ponad [REDACTED] prawdopodobieństwem.

Oszacowania w analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono w oparciu o zaproponowane ceny zbytu netto dla produktu leczniczego Levact, na poziomie: [REDACTED] ([REDACTED]) dla opakowania 5 x 25 mg oraz [REDACTED] dla opakowania 5 x 100 mg.

[REDACTED] Analiza progowa, dla progu opłacalności obowiązującego od 12 listopada 2012 r., w wysokości 105 801 zł, wykazała, iż bendamustyna pozostaje opłacalna z perspektywy płatnika publicznego przy cenach: [REDACTED] za opakowanie 5 x 25 mg oraz [REDACTED] za opakowanie 5 x 100 mg. Z perspektywy wspólnej (po korekcie w modelu wnioskodawcy), ceny progowe wyniosły, [REDACTED]

Wnioskując na podstawie wyników analizy ekonomicznej wnioskodawcy, należy przede wszystkim wziąć pod uwagę, iż oparto ją na wynikach jednego randomizowanego badania klinicznego porównującego efektywność kliniczną bendamustyny i chlorambucylu, odznaczającego się niską jakością, którą oceniono na 1 w skali Jadad. Analitycy Agencji stwierdzili ponadto inne ograniczenia, poddając w wątpliwość niektóre założenia analizy (oszacowanie wielkości dodatkowego efektu, długość cyklu, niepewność niektórych źródeł i in.).

Na podstawie odnalezionych analiz ekonomicznych można wnioskować o kosztowej efektywności bendamustyny w I linii leczenia białaczki limfocytowej w porównaniu do chlorambucylu zarówno w dożywnym, jak i 10 letnim horyzoncie czasowym. Choć terapia BEN jest droższa, odznacza się lepszą skutecznością kliniczną niż CHLO w ocenianym wskazaniu. Należy jednak mieć na uwadze, iż wszystkie badania były sponsorowane przez podmioty związane z wytwarzaniem i dystrybucją bendamustyny, ponadto, 2 analizy mają formę posterów konferencyjnych i nie jest możliwa szczegółowa ocena ich założeń, zaś publikacja *Woods 2012* powstała na bazie aplikacji złożonej do NICE, którą przygotowano w oparciu o model adaptowany później do warunków polskich.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet, oparto na wynikach oszacowania liczebności pacjentów kwalifikujący się do I linii terapii przewlekłej białaczki limfocytowej w stadium zaawansowania wg klasyfikacji Binet: B/C, u których terapia z udziałem fludarabiny jest niewłaściwa. W analizie założono finansowanie bendamustyny w ramach odrębnej grupy limitowej.

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego, w 3-letnim horyzoncie czasowym, przy założeniu rozpoczęcia finansowania BEW z początkiem 2013 roku.

W scenariuszu istniejącym przyjęto, iż analizowana populacja docelowa jest leczona z udziałem chlorambucylu. W scenariuszu nowym, przyjęto, iż w przypadku pozytywnej decyzji o finansowaniu bendamustyny w leczeniu CLL, [REDACTED] populacji docelowej leczonej w chwili obecnej chlorambucylem zostanie objęta leczeniem z udziałem ocenianego leku. Scenariuszy nie zróżnicowano na warianty: podstawowy, minimalny i maksymalny.

Koszty przyjęto na podstawie oszacowań otrzymanych w wyniku analizy ekonomicznej, z wyjątkiem kosztów związanych z współpłataniem pacjenta.

W wyniku przeprowadzonej analizy stwierdzono, iż objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie się wiązało z dodatkowymi nakładami płatnika na poziomie [REDACTED] w pierwszym roku refundacji do [REDACTED] w drugim roku refundacji, oraz na poziomie [REDACTED] w trzecim roku refundacji [REDACTED]

[REDACTED], koszty inkrementalne objęcia finansowaniem ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu bendamustyny wyniosą: [REDACTED] PLN w pierwszym roku refundacji oraz [REDACTED] i [REDACTED] kolejno w drugim i trzecim roku refundacji.

W praktyce klinicznej może się okazać, że liczba pacjentów objętych leczeniem z udziałem bendamustyny będzie większa, a więc większe też będą dodatkowe nakłady. Szacowana liczebność populacji docelowej w latach 2013-2015 może oscylowała na poziomie ok. [REDACTED] pacjentów.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Spośród odnalezionych rekomendacji dotyczących wnioskowanego wskazania – I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej – 2 odnoszą się do stosowania bendamustyny. Wszystkie rekomendacje zalecają BEN jako opcję terapeutyczną w szczególnych grupach chorych: u osób starszych lub młodszych z chorobami współistniejącymi. Jedna rekomendacja zaleca BEN w monoterapii, jedna w schemacie z rytuksymabem. Organizacje HAS, NICE, SMC rekomendują finansowanie bendamustyny ze środków publicznych w I linii leczenia pacjentów, u których nie zalecane jest stosowanie schematów zawierających fludarabinę. Jedynie pCODR nie zaleca finansowania bendamustyny w leczeniu CLL, jednak przedstawione rekomendacja jest wstępna, a ocena technologii została wstrzymana.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

10. Źródła

Piśmiennictwo

ASH 2009	American Society of Hematology, Hallek M., State-of-the-art treatment of chronic lymphocytic leukemia, 2009 http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2009/1/440.full.pdf
BCSH 2011	British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of Chronic Lymphocytic Leukaemia, 2011 http://www.bcsghguidelines.com/documents/Revised CLL guideline july 13.pdf
Beusterien 2010	Beusterien KM, Davies J, Leach M, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. Health and Quality of Life Outcomes. 2010; 8:50
BJH 2004	Oscier D., Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia, 2004 Blackwell Publishing Ltd, British Journal of Haematology, 125, 294–317 http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2004.04898.x/pdf
CCO 2005	Imrie K. Rituximab in Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia, A Clinical Practice Guideline 1.12.2006 https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?serverId=6&path=/File%20Database/CCO%20Files/PEB C/pebc6-8s.pdf
CCO 2006	Fraser G., Alemtuzumab in Chronic Lymphocytic Leukemia, A Clinical Practice Guideline 14.06.2005 https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=14132
Cheng 2012	Cheng MM, Goulart B, Veenstra DL, et al. A network meta-analysis of therapies for previously untreated chronic lymphocytic leukemia. Cancer treatment reviews. 2012
Eichhorst 2007	Eichhorst BF, Busch R, Obwandner T, et al. Health-Related Quality of Life in Younger Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With Fludarabine Plus Cyclophosphamide or Fludarabine Alone for First-Line Therapy: A Study by the German CLL Study Group. Journal of Clinical Oncology. 2007; 25(13):1722–1731
ESMO 2011	Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, et al. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology (2011) 22(Supplement 6): vi50-vi54
FDA 2009	Ulotka Treanda (bendamustine hydrochloride) FDA. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022249s002lbl.pdf
FDA 2012	Safety Alerts for Human Medical Products > Treanda (bendamustine HCL): Recall - Particulate Matter in Vial http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm289521.htm
HAS 2010	Haute Autorité de Santé 2010 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/synthese_davis_levact_llc-ct-8297.pdf
Hellmann 2001	Hellmann A., Prejzner W., Białaczki – rozpoznawanie i leczenie, Przewodnik Lekarza, 2001, 4, 10, 14-21 Pluta A., Dudziński M., Gutkowski K.
Holtzer-Goor 2012	Holtzer-Goor K, Vandekerckhove S, Van Den Steen D, Van Megen Y, Hu jgens P, Lamotte M, Uyl-de Groot C, Modelling the 10-year cost-effectiveness of bendamustine as first line treatment for Chronic Lymphocytic Leukaemia in the Netherlands
ICP 2010	Bruce D. Cheson, Optimal Use of Bendamustine in Chronic Lymphocytic Leukemia, Non-Hodgkin Lymphomas, and Multiple Myeloma: Treatment Recommendations From an International Consensus Panel, Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, Vol. 10, No. 1, 21-27, 2010; DOI: 10.3816/CLML.2010.n.002
Knauf 2009	Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009; 27(26):4378–4384.
Knauf 2012	Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. British Journal of Haematology. 2012; 159(1):67-77
Lewandowski ki 2003	Lewandowski K., Matuszak M., Czynniki prognostyczne w przewlekłej białaczce limfatycznej B-komórkowej, Współczesna Onkologia, 2003, 7; 7, 470-475
Malin 2010	Malin J, Kongnakorn T, Sterchele J, Salvador C, Getsios D, Mwamburi M. Cost-effectiveness analysis of bendamustine compared to alemtuzumab and chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia in a treatment-naïve population; Poster presentation at the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes (ISPOR) 15th Annual International Meeting; Atlanta, GA, U.S.A.. May 15–19, 2010
MHRA 2010	MHRA. New drugs under intensive surveillance. August 2010. http://www.mhra.gov.uk/home/groups/plp/documents/websitesresources/con090939.pdf
Montserrat 1985	Montserrat E, Alcalá A, Parody R, et al. Treatment of chronic lymphocytic leukemia in advanced stages. A randomized trial comparing chlorambucil plus prednisone versus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. Cancer. 1985; 56(10):2369-2375
NCCN 2012	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Hodgkin's Lymphomas, V 3.2010 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf
NICE 2007	National Institute for Health and Clinical Excellence. Fludarabine monotherapy for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia. NICE single technology appraisal guidance 119 (02.2007) http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11614/33943/33943.pdf

NICE 2009	National Institute for Health and Clinical Excellence. Rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia. NICE single technology appraisal guidance 174 (09.2009) http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA174FullGuidance.pdf
NICE 2010	National Institute for Health and Clinical Excellence. Ofatumumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia refractory to fludarabine and alemtuzumab. NICE single technology appraisal guidance 202 (29.11.2010) http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13240/51314/51314.pdf
NICE 2010	National Institute for Health and Clinical Excellence. Rituximab for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia. NICE single technology appraisal guidance 193 (07.2010) http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13045/49855/49855.pdf
NICE 2011	National Institute for Health and Clinical Excellence. Bendamustine for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia. NICE technology appraisal guidance 216. http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13343/53180/53180.pdf
pCODR 2012	The pan-Canadian Oncology Drug Review 2012 http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-treandacl-in-rec.pdf
Pluta 2002	Pluta A., Białaczka limfatyczna przewlekła B-komórkowa: rokowanie i leczenie z uwzględnieniem grupy młodych chorych, Acta Haematologica Polonica, 2002, 33, nr 1, 19-27
PUO 2009	Polska Unia Onkologii, Robak T., Błóński J., Góra-Tybor J., Nowotwory z dojrzałych komórek B. Przewlekła białaczka limfocytowa.
Robak 2005	Robak T. Alemtuzumab in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy. 2005; 19(1):9-22
Robak 2010	Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010; 28(10):1756–1765
SIES, GITMO 2006	Brugiatelli M. Management of chronic lymphocytic leukemia: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Haematologica 2006; 91:1662-1673 http://www.haematologica.org/content/91/12/1662.full.pdf
Skoetz 2012	Skoetz N, Bauer K, Elter T, et al. Alemtuzumab compared to no further therapy or compared to rituximab for patients with chronic lymphocytic leukaemia: A systematic review with metaanalysis. Onkologie. 2011; 34:196–197
SMC 2011	The Scottish Medicines Consortium 2011 http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/bendamustine_Levact_CLL_FINAL_MARCH_2011_for_website.pdf
Terasawa 2012	Terasawa T, Tr kalinos NA, Djulbegovic B, et al. Comparative efficacy of first-line therapies for advanced-stage chronic lymphocytic leukemia: A multiple-treatment meta-analysis. Cancer treatment reviews. 2012
Woods 2012	Woods B, Hawkins N, Dunlop W, O'Toole A, Bramham-Jones S., Bendamustine versus chlorambucil for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia in England and Wales: a cost-utility analysis, Value Health 15 (2012) 759 – 770.

Korespondencja

Lp.	Dotyczy:	Znak pisma	Data pisma
1	Zlecenie MZ w sprawie oceny wniosku o objęcie refundacją	MZ-PLA-460-15020-120/ISU/12	2012-06-29
2	Pismo do MZ w sprawie minimalnych wymagań	AOTM-DS- 433-6(3)/EJ/2012	2012-07-13
3	Prośba o opinię – ██████████	AOTM- DS- 433-6(4)/EJ/2012	2012-07-13
4	Prośba o opinię – ██████████	AOTM- DS- 433-6(5)/EJ/2012	2012-07-13
5	Prośba o opinię – ██████████	AOTM- DS- 433-6(6)/EJ/2012	2012-07-13
6	Prośba o opinię – ██████████	AOTM- DS- 433-6(7)/EJ/2012	2012-07-13
7	Prośba o opinię – ██████████	AOTM- DS- 433-6(8)/EJ/2012	2012-07-13
8	Prośba o opinię – ██████████	AOTM- DS- 433-6(9)/EJ/2012	2012-07-13
9	Pismo do NFZ z prośbą o dane	AOTM- DS- 433-6(10)/AW/2012	2012-07-13
10	Pismo MZ do wnioskodawcy ws. min. wymagań	MZ-PLR-460-16089-1/MS/12	2012-07-23
11	Pismo MZ do wnioskodawcy ws. min. wymagań	MZ-PLR-460-16089-1/MS/12	2012-07-23
12	Pismo wnioskodawcy do MZ ws. zawieszenia postępowania	Nr sekret. AOTM: 3972	2012-08-08
13	MZ – uzupełnienia dawka 25 mg	MZ-PLR-460-14491-78/MP/12	2012-08-08
14	MZ – uzupełnienia dawka 100 mg	MZ-PLR-460-14491-77/MP/12	2012-08-08
15	MZ – wstrzymanie terminu dawka 25 mg	MZ-PLR-460-13882-89/MP/12	2012-08-09
16	MZ – wstrzymanie terminu dawka 100 mg	MZ-PLR-460-13882-90/MP/12	2012-08-09
17	██████████ - opinia	Nr sekret. AOTM: 4056	2012-08-10
18	██████████	Nr sekret. 4153	2012-08-20
19	██████████	Nr sekret. 4180	2012-08-22
20	MZ – odwieszenie postępowania, dawka 25 mg	MZ-PLR-460-15918-5/MS/12	2012-10-12
21	MZ – odwieszenie postępowania, dawka	MZ-PLR-460-15918-6/MS/12	2012-10-12

	100 mg		
22	MZ – uzupełnienia, dawka 25 mg	MZ-PLR-460-14713-6/MS/12	2012-10-12
23	MZ – uzupełnienia, dawka 100 mg	MZ-PLR-460-14713-7/MS/12	2012-10-12
24	Do Mundipharma – prośba o publikację i zaczernione HTA	AOTM- DS- 433-6(25)/EJ/2012	2012-11-02

11. Załączniki

- Zal. 1. Zestawienie niezgodności analiz z wymaganiami minimalnymi, stwierdzonych przed przystąpieniem do AWA oraz po uzyskaniu uzupełnień, wraz z określeniem ich ewentualnego wpływu na wyniki analiz,
- Zal. 2. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu
- Zal. 3. Analiza problemu decyzyjnego – Levact,
- Zal. 4. Analiza kliniczna – Levact,
- Zal. 5. Analiza ekonomiczna – Levact,
- Zal. 6. Analiza wpływu na budżet płatnika – Levact,
- Zal. 7. Analiza racjonalizacyjna - Levact