



Agencja Oceny Technologii Medycznych Wydział Oceny Technologii Medycznych

Levact (bendamustyna) w leczeniu szpiczaka mnogiego i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych

Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Nr: AOTM-OT-431-29/2013

Data ukończenia: 15 października 2013

Wykaz skrótów

AE – ang. *Adverse Event* – zdarzenie niepożądane

Agencja/AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

bd – brak danych

BEN – bendamustyna

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

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.)

MEF – mefalan

nd – nie dotyczy

PK – Punkt Końcowy

PL – Program Lekowy

PLC – Placebo

RCT – ang. *randomized controlled trial* – badanie kontrolowane z randomizacją

SAE – ang. *Serious Adverse Event* – ciężkie zdarzenie niepożądane

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

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

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

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

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: Astellas Pharma GmbH

Zakres wyłączenia jawności: informacje na temat statusu refundacyjnego leku w innych krajach

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmioty, w interesie których dokonano wyłączenia jawności: Astellas Pharma GmbH

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Problem decyzyjny	5
1.1. Przedmiot i historia oceny	5
1.2. Wcześniejsze opinie i rekomendacje Agencji dotyczące ocenianej technologii	5
1.3. Problem zdrowotny.....	5
1.4. Oceniana technologia medyczna	7
1.4.1. Charakterystyka.....	7
1.4.2. Status rejestracyjny	7
1.4.3. Obecne warunki refundacji.....	8
2. Analiza kliniczna.....	9
2.1. Alternatywne technologie medyczne.....	9
2.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we ocenianym wskazaniu	9
2.1.2. Komparatory	11
2.2. Efektywność kliniczna i praktyczna – przegląd systematyczny	11
2.2.1. Metodyka analizy klinicznej.....	11
2.2.1.1. Strategia wyszukiwania	11
2.2.1.2. Kryteria selekcji.....	11
2.3. Przeglądy systematyczne	12
2.4. Badania pierwotne.....	12
2.4.1. Jakość badań	13
2.4.2. Wyniki analizy skuteczności	14
2.4.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	14
2.4.4. Wyniki analizy jakości życia	15
2.4.5. Dostępność dowodów	15
3. Ocena farmakoeconomiczna.....	16
4. Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii	16
5. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	17
6. Opinie ekspertów.....	17
7. Kluczowe informacje i wnioski	19
8. Źródła.....	23
9. Aneks.....	24
9.1. Strategia Cochrane	24
9.2. Strategia PubMed.....	25
9.3. Diagram QUOROM	26
9.4. Lista włączony i wykluczony publikacji	27
10. Załączniki	30

1. Problem decyzyjny

1.1. Przedmiot i historia oceny

Pismem z dnia 06.08.2013 r., znak MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 31e Ustawy o świadczeniach w przedmiocie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie produktu leczniczego Levact (bendamustyna) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C90 oraz C90.1 w ramach Programu Lekowego „Leczenie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Pismem z dnia 23.08.2013 r., znak AOTM-OT-431-28(2)/AB/2013, Prezes Agencji zwrócił się z prośbą do Ministerstwa Zdrowia o zgodę na wykonanie oceny skróconej w/w technologii, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa z wykorzystaniem ogólnodostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych, a w przypadku ich braku – z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o opinie ekspertów klinicznych. W zakresie oceny farmakoekonomicznej wykorzystane miały być dostępne dane epidemiologiczne oraz dane będące w posiadaniu Narodowego Funduszu Zdrowia. Pismem z dnia 28.08.2013 r., znak MZ-PLA-460-19199-3/DJ/13, Minister wyraził zgodę na przedstawioną propozycję postępowania.

1.2. Wcześniejsze opinie i rekomendacje Agencji dotyczące ocenianej technologii

Stosowanie Levactu w leczeniu szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90) w ramach Programu Lekowego „Leczenie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” było wcześniej przedmiotem oceny Agencji – w październiku 2012 roku został na ten temat opracowany raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej na podstawie zlecenia MZ z art. 31e Ustawy o świadczeniach. (AOTM-OT-431-18/2011)

Opierając się na wynikach w/w raportu zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji opowiedzieli się przeciwko usunięciu rozpatrywanej technologii z wykazu świadczeń gwarantowanych, rozumianej jako realizowana w ramach w/w PL. Jednocześnie zasugerowali umieszczenie bendamustyny w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów. (RP 98/2012, PA 88/2012)

1.3. Problem zdrowotny

Przekazane przez MZ zlecenie dotyczy zastosowania produktu leczniczego Levact w dwóch rozpoznaniach określonych w klasyfikacji ICD-10 kodem C90 oraz podkodem kodu C90 – C90.1. W związku z tym, **przedmiotem niniejszego raportu jest cały kod C90.**

Wg klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia, do kodu C90 zalicza się **szpiczaka mnogiego** (ang. multiple myeloma/plasma cell myeloma, łac. myeloma plasmocytocum, myeloma multiplex) oraz **nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych** (ang. malignant plasma cell neoplasms). W obrębie tego kodu wyróżnia się następujące podkody:

- C90.0 szpiczak mnogi (choroba Kahlera, mielomatoza, szpiczak plazmocytowy, plazmocytoma szpikowa)
- C90.1 białaczka plazmocytowa
- C90.2 plazmocytoma pozaszpikowa
- C90.3 plasmacytoma odosobniona (zlokalizowany złośliwy guz plazmocytowy, plazmocytoma inaczej nieokreślona, szpiczak odosobniony) (WHO ICD-10)

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Szpiczak mnogi, inaczej plazmocytowy (MM) oraz nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych to choroby nowotworowe, w przebiegu których dochodzi do klonalnej proliferacji i akumulacji atypowych plazmocytów w szpiku. Najczęstszą lokalizacją są kości płaskie, ale szpiczak może być również umiejscowiony w kościach długich, a także pozaszpikowo, w tym w tkankach miękkich.

Pojawienie się szpiczaka jest następstwem powstania mutacji somatycznej w jednej z komórek należących do końcowych stadiów rozwoju limfocytów B. Przebieg choroby jest wieloetapowy. Na początku dochodzi do uniesmiertelnienia komórki B, najprawdopodobniej pamięci odpornościowej. Czas, jaki upływa od tego zdarzenia do wystąpienia jawnych objawów choroby, bywa długi i może wynosić nawet 20–30 lat. Na podstawie obecności bądź nieobecności swoistych zaburzeń cytogenetycznych wyróżnia się postać hiperdiploidalną i niehiperdiploidalną, które różnią się przebiegiem klinicznym i wrażliwością na chemioterapię. (PUO 2011)

Epidemiologia

Zachorowalność na szpiczaka w Ameryce Północnej i Europie Zachodniej wynosi 4,5–5 na 100 tys. mieszkańców i nie wykazuje większych różnic geograficznych. Nieco częściej chorują mężczyźni i przedstawiciele rasy czarnej. W Unii Europejskiej w 2008 roku zdiagnozowano 31 885 przypadków szpiczaka i 20 998 chorych zmarło z tego powodu. (PUO 2011) W Polsce w 2010 roku w Krajowym Rejestrze Nowotworów zarejestrowano 1247 nowych zachorowań i 1123 zgonów. (KRN)

Według danych otrzymanych z Narodowego Funduszu Zdrowia całkowita liczba pacjentów chorujących na rozpoznania zgodne z kodem C90 oraz C90.1 wynosiła 6773 w 2011 roku oraz 6864 w 2012 roku. W okresie od stycznia do sierpnia 2013 roku odnotowano 5329 takich pacjentów.

Etiologia i patogeneza

Przyczyny choroby są nieznane. Pewną rolę przypisuje się czynnikom genetycznym i długotrwałej stymulacji antygenowej w przebiegu zakażeń bakteryjnych lub wirusowych. Znaczenie może mieć długotrwała ekspozycja na promieniowanie jonizujące, benzen, azbest, środki ochrony roślin i inne toksyczne substancje stosowane w przemyśle chemicznym. (Szczeklik 2013)

Obraz kliniczny

Najczęstszy objaw to ból kostny (łędźwiowy odcinek kręgosłupa, miednica, żebra), któremu towarzyszą objawy neurologiczne (niedowłady i porażenia kończyn), hiperkalcemia, nawracające zakażenia układu oddechowego i moczowego, niewydolności nerek (u ok. 30% w chwili rozpoznania), neuropatia obwodowa (zwykle ruchowo-czuciowa), zespół nadmiernej lepkości (u <10%) oraz powiększenie wątroby, rzadko obwodowych węzłów chłonnych i śledziona. (Szczeklik 2013). Objawy w pełni rozwiniętej choroby obejmuje angielski akronim CRAB (C (calcium) — hiperkalcemia, R (renal failure) — niewydolność nerek, A (anemia) — anemia, B (bones lesions) — zmiany kostne). (PUO 2011)

Stopnie zaawansowania klinicznego choroby określone się w skali Durie/Salmon (od 2006 roku uwzględniają również wyniki obrazowania radiologicznego m.in. za pomocą rezonansu magnetycznego oraz pozytonowej tomografii emisyjnej):

- I stopień – mała masa nowotworu (wszystkie następujące parametry: stężenie Hb>10 g/dl, białka monoklonalnego M: IgG<50 g/l, IgA<30 g/l, wapnia w surowicy≤5,5 mg/dl, dobowe wydalanie wapnia z moczem<150 mg/dl i monoklonalnych łańcuchów lekkich<4 g, bez zmian kostnych lub pojedyncze ogniska osteolityczne),
- II stopień – średnia masa nowotworu (parametry nieodpowiadające stadium I i III),
- III stopień – duża masa nowotworu (obecny przynajmniej jeden z następujących parametrów: stężenie Hb < 8,5 g/dl, białka monoklonalnego M: IgG>70 g/l, IgA>50 g/l, wapnia w surowicy>5,5 mg/dl, dobowe wydalanie wapnia z moczem>150 mg/dl, monoklonalnych łańcuchów lekkich>12 g, liczne zmiany osteolityczne)

Dodatkowo, określa się wydolność nerek: A – stężenie kreatyniny w surowicy<2 mg/dl, B – stężenie kreatyniny w surowicy>2 mg/dl. (PUO 2011)

Diagnostyka

Diagnoza powinna być postawiona m.in. na podstawie biopsji aspiracyjnej szpiku, trepanobiopsji oraz badań cytogenetycznych i cytofluorymetrycznych, proteinogramu i badań w kierunku białka monoklonalnego krwi i moczu, obrazu krwi obwodowej oraz badań radiologicznych kośćca. (PUO 2011)

Cel leczenia i leczenie

Poza rzadkimi przypadkami choroba jest nieuleczalna, więc celem terapii jest wydłużenie przeżycia chorych oraz uzyskanie możliwie najlepszej jakości życia przez zapobieganie powikłaniom i ich zwalczanie. Mediana przeżycia wynosi obecnie 5–6 lat.

W postaciach bezobjawowych lub tzw. tłęcych możliwe jest opóźnienie leczenia o około 2–3 miesiące lub do czasu progresji choroby. W postaciach objawowych leczenie rozpoczyna się bezpośrednio po ustaleniu rozpoznania.

Pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, o ile to możliwe, należy kierować do badań klinicznych nad nowymi lekami, a chorych ze standardowym ryzykiem oraz osoby ze szpiczakiem pełnoobjawowym w zależności od wieku kwalifikować do chemioterapii wysokimi dawkami leków wspomaganą auto-PBSCT (ang. auto-peripheral blood stem cell transplantation) lub do leczenia skojarzoną chemioterapią zawierającą m.in.: melfalan, talidomid i bortezomib.

Od wielu lat postępowaniem standardowym u chorych poniżej 70. roku życia są duże dawki melfalanu wspomaganego auto-PBSCT. Wykonuje się również allo-SCT (ang. allogenic stem cell transplantation) – jej główną zaletą jest stwierdzony przez wielu autorów efekt „przeszczep przeciwko szpiczakowi”. Jednak procedura ta nadal wiąże się z dużą śmiertelnością, wynoszącą 15–30%. Z tego względu przeszczepienie to jest zarezerwowane dla młodszych chorych posiadających dawcę rodzinnego lub dawcę niespokrewnionego

identycznego w 10/10 antygenów HLA. Coraz większym uznaniem cieszy się procedura przeszczepiania z kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności wykonywana po PBSCT.

Udowodniono większą skuteczność leczenia według schematów zawierających talidomid, lenalidomid czy bortezomib w porównaniu z powszechnie stosowanym przed kilku laty schematem VAD (winkrystyna, dokсорubicyna, deksametazon) czy leczeniem samym deksametazonem. Schematy oparte na lenalidomidzie wykorzystuje się przede wszystkim w Stanach Zjednoczonych, a na bortezomibie i talidomidzie w Europie. Po uzyskaniu remisji całkowitej lub bardzo dobrej częściowej młodszych chorych kwalifikuje się do chemioterapii wysokodawkowanej i PBSCT, a u chorych starszych można rozważyć leczenie podtrzymujące. Jeżeli choroba ulega progresji po 2 cyklach standardowego leczenia indukcyjnego, jest to wystarczający powód, aby przerwać dotychczasowe leczenie. W tego typu postaciach opornych, a także nawrotowych, stosuje się talidomid oraz jego analog – lenalidomid, a także bortezomib i bendamustynę. (PUO 2011)

1.4. Oceniana technologia medyczna

1.4.1. Charakterystyka

Tabela poniżej przedstawia charakterystykę ocenianego produktu leczniczego

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa, postać	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml
Substancja czynna	Chlorowodorek bendamustyny
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, cytostatyki modulujące (kod ATC: L01AA09). Mechanizm działania bendamustyny wynika z tworzenia wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji, w wyniku czego dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, jej syntezy i naprawy. (ChPL Levact)

1.4.2. Status rejestracyjny

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

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

W toku procedury na poparcie stosowania bendamustyny w MM wnioskodawca przedstawił wyniki wieloośrodkowego badania klinicznego z randomizacją, w którym porównano skuteczność chemioterapii bendamustyną i prednizonem (BP) oraz melfalanem i prednizonem (MP) u pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim (Poenisch 2006). CHMP zwrócił uwagę na metodologiczne i proceduralne uchybienia przedstawionego badania, m.in. na brak zgodności danych dotyczących skuteczności z wymogami wytycznych ICH. Jakkolwiek, wg CHMP kompensowane jest to dobrze poznanym profilem bezpieczeństwa leku z przewidywanymi i możliwymi do opanowania działaniami niepożądanymi.

Ostatecznie CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka we wszystkich proponowanych wskazaniach jest korzystny, aczkolwiek przy różnym stopniu pewności. W przypadku szpiczaka mnogiego długotrwałe stosowanie bendamustyny przeważa nad brakiem wyraźnych danych na poparcie skuteczności w tej populacji pacjentów. (CHMP Levact)

Podstawowe informacje na temat statusu rejestracyjnego bendamustyny znajdują się w tabeli poniżej.

Tab. 2. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego (ChPL Levact)

Procedura rejestracyjna	Zdecentralizowana
--------------------------------	-------------------

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenia do obrotu	09.07.2010 dla wszystkich wskazań na terenie Unii Europejskiej
Wskazanie dotyczące szpiczaka mnogiego wg ChPL	Szpiczak mnogi (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie/Salmona) – leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u chorych powyżej 65. roku życia, niekwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.
Dawka i schemat dawkowania w leczeniu szpiczaka mnogiego	Chlorowodorek bendamustyny w dawce 120-150 mg/m ² powierzchni ciała w 1. i 2. dniu cyklu, dodatkowo prednizon w dawce 60 mg/m ² powierzchni ciała, dożylnie lub doustnie w dniach 1. do 4., co 4 tygodnie.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	- Przewlekła białaczka limfocytowa (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) – leczenie pierwszego rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę. - Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu – w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Okres karmienia piersią. Ciężka niewydolność wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl). Żółtaczką. Ciężkie upośledzenie czynności szpiku i głębokie zmiany morfologii krwi (zmniejszenie liczby leukocytów poniżej 3000/μl i/lub liczby płytek krwi poniżej 75 000/μl). Poważny zabieg chirurgiczny wykonany w okresie krótszym niż 30 dni przed rozpoczęciem leczenia. Zakażenia, zwłaszcza przebiegające z leukocytopenią. Szczepienie przeciw żółtej febrze.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Zauważyć należy, że ChPL określa dawkę bendamustyny i odstępy między poszczególnymi jej podaniami, ale nie określa liczby podań tej dawki/liczby cykli leczenia.

W USA bendamustyna (produkt leczniczy Treanda) uzyskała pozytywną opinię FDA w dwóch wskazaniach:

- chłoniaki nieziarnicze B-komórkowe o powolnym przebiegu u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab
- przewlekła białaczka limfocytowa (FDA Treanda)

W kilku państwach europejskich (Dania, Finlandia, Włochy, Wielka Brytania) bendamustyna jest dostępna pod nazwą handlową Ribomustin.

1.4.3. Obecne warunki refundacji

Stosowanie określonych substancji leczniczych w ramach Programów Lekowych stanowi świadczenie gwarantowane na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz.U.09.140.1148 z późn. zm.).

Jak wspomniano powyżej, w leczeniu szpiczaka mnogiego finansowanie stosowania produktu leczniczego Levact odbywa się w ramach PL „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, którego treść określa Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne (z późniejszymi zmianami).

Dane na temat liczby osób leczonych ocenianą technologią w rozważanych wskazaniach wg przedmiotowego PL zawarte są w roz. 4.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. w odniesieniu do innych, oprócz szpiczaka mnogiego, wskazaniach rejestracyjnych Levact jest refundowany w Polsce ze środków publicznych:

- w ramach katalogu chemioterapii dla kodu ICD-10 C91.1 (przewlekła białaczka limfocytowa w przypadku: a) stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta – leczenie pierwszego rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę, b) leczenie II i następnymi liniami u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny)
- w ramach Programu Lekowego dla kodu ICD-10 C 82, C 83, C 85 oraz C 88.0 (chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu – w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab) (OMZ 26.08.2013)

2. Analiza kliniczna

2.1. Alternatywne technologie medyczne

2.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we ocenianym wskazaniu

Tabela poniżej przedstawia przegląd interwencji rekomendowanych wg wytycznych klinicznych. Analitycy Agencji przedstawili te z nich, które są najaktualniejsze i które zostały wydane przez istotniejsze organizacje medyczne w Polsce i na świecie. Wytyczne te odnoszą się głównie do sytuacji, gdy u pacjenta nie może być zastosowane standardowe leczenie szpiczaka w postaci przeszczepu lub chemioterapii wysokodawkowej.

Tabela 3. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej


Kraj / region rok	Rekomendowane interwencje
Polska PGSz 2013	U pacjentów niekwalifikujących się do leczenia wysokodawkowym melfalanem i przeszczepienia własnych komórek krwiotwórczych w pierwszej linii leczenia stosuje się schemat MPT ^A , jeżeli są przeciwwskazania do przyjmowania talidomidu można stosować sam MP. W terapii stosuje się także VMP lub CTD. U osób powyżej 75 r.ż. zaleca się schematy dwulekowe, które są mniej skuteczne, ale także mniej toksyczne, np. TD lub VD. W leczeniu opornych/nawrotowych postaci szpiczaka, które wystąpiły > 6 miesięcy od pierwszej remisji można powtórzyć leczenie pierwszoliniowe. We wczesnych nawrotach (< 6 miesięcy od zakończenia leczenia) w terapii stosuje się schematy zawierające lenalidomid, szczególnie u chorych z objawami neuropatii oraz zawierające bortezomib, w przypadkach upośledzenia funkcji nerek i przy zagrożeniach powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi. Leczenie w drugiej linii może być oparte na kombinacjach VMP, jeżeli wcześniej stosowano CTD. Dla pacjentów nietolerujących talidomidu lub opornych na ten lek, rekomendowane są programy z bortezomibem, a dla chorych z polineuropatią stopnia > 2 z lenalidomidem.
Polska PUO 2011	U pacjentów powyżej 70 r.ż. zaleca się stosowanie MPT lub MPV oraz MP. Jeżeli choroba nadal ulega progresji po 2 cyklach leczenia należy rozpocząć terapię dla postaci opornych, w których stosuje się schematy z bortezomibem, lenalidomidem lub talidomidem. Inną możliwością jest zastosowanie <u>bendamustyny</u> .
USA NCCN 2013	U pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych NCCN rekomenduje: VD, MPV, MPL, MPT*. Do innych schematów terapeutycznych należą: deksametazon, doksorubicyna/ winkrystyna/ deksametazon), MP, TD, VAD**. W leczeniu opornych/ nawrotowych postaci szpiczaka, które wystąpiły > 6 miesięcy od pierwszej remisji można powtórzyć leczenie pierwszoliniowe, a także stosować m.in. schematy z bortezomibem, cyklofosfamidem, schemat deksametazon/ cyklofosfamid/ etopozyd/ cisplatyna, deksametazon/ talidomid/ cisplatyna/ doksorubicyna/ cyklofosfamid/ etopozyd, a także carfilzomib. W leczeniu opornych/ nawrotowych postaci szpiczaka można stosować także <u>bendamustynę</u> , schemat bortezomib/ vorinostat lub lenalidomid/ <u>bendamustynę</u> / deksametazon.
Wielka Brytania UKMF 2013	U pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych zaleca się stosowanie talidomidu w schemacie MPT lub CTD. Do innych opcji terapeutycznych, charakteryzujących się wysoką skutecznością należą: lenalidomid i bortezomib w połączeniu z czynnikiem alkilującym i/lub steroidem. Stosowanie <u>bendamustyny</u> jest zalecane w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia komórek macierzystych szpiku, u których istnieją przeciwwskazania do leczenia schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.
Wielka Brytania BCSH 2013	Pacjentom, u których nie zaleca się chemioterapii wysokodawkowej, stosuje się MP, MPT, CTD lub VMP. W leczeniu opornych/ nawrotowych postaci szpiczaka zaleca się stosowanie schematów opartych na talidomidzie, lenalidomidzie, bortezomibie. Ich kliniczna skuteczność nie jest zależna od liczby poprzednich linii leczenia oraz jego rodzaju. Skuteczność stosowania leków takich jak pomalidomid, carfilzomib oraz <u>bendamustyna</u> nie jest jeszcze potwierdzona, ale pierwsze przeprowadzone próby kliniczne przynoszą zadowalające wyniki.
Europa ESMO 2012	U pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych jako podstawowy schemat leczenia ESMO rekomenduje stosowanie MPT lub MPV. Jako kolejna wymieniana jest kombinacja <u>bendamustyna</u> + prednizon. Wśród opcji terapeutycznych są także CTD oraz MP. W leczeniu postaci nawrotowych głównie wykorzystuje się bortezomib w kombinacji z deksametazonem. Stosowane są także <u>bendamustyna</u> oraz talidomid, jednak ich skuteczność kliniczna nie jest jeszcze potwierdzona.

^AM - melfalan, P- prednizon, T- talidomid, V- bortezomib, C - cyklofosfamid, D – deksametazon, * - dowody kategorii 1 - istnieje jednolity konsensus NCCN oparty na wysokim poziomie dowodów świadczących o tym, że zalecenie jest właściwe, ** - dowody kategorii 2B - brakuje jednolitego konsensusu NCCN (ale nie stanowi on niezgody większości) opartego na niższym poziomie dowodów świadczących o tym, że zalecenie jest właściwe.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej stwierdzają, że w leczeniu pierwszej linii szpiczaka mnogiego niekwalifikujących do przeszczepu komórek krwiotwórczych lub chemioterapii wysokodawkowej najczęściej zaleca się stosowanie schematów opartych na melfalanie, w następnej kolejności bortezomibie, talidomidzie i lenalidomidzie. Istnieje także możliwość stosowania klasycznych leków przeciwnowotworowych (doksorubicyna, etopozyd i inne). W jednej rekomendacji znajduje się zapis, że leczeniem pierwszoliniowym takich pacjentów może być bendamustyna. W leczeniu opornych/nawrotowych postaci szpiczaka zaleca się głównie stosowanie schematów opartych na talidomidzie, lenalidomidzie, bortezomibie. Wśród innych opcji pojawiało się leczenie bendamustyną, jednak podkreśla się, że skuteczność tego leku nie jest jeszcze potwierdzona, jeśli chodzi o jego podanie na takim etapie leczenia.

Tabela poniżej przedstawia przegląd interwencji stosowanych u pacjentów cierpiących na szpiczaka mnogiego i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych w opinii ankietowanych ekspertów.

Tabela 4. Przegląd interwencji stosowanych w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez ocenianą technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w ocenianym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w ocenianym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w ocenianym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10: C 90)					
	Schematy oparte na: bortezomibie, lenalidomidzie, talidomidzie, bendamustynie, w tym polineuropatia i niewydolność nerek niekwalifikująca do terapii lenalidomidem lub bortezomibem, inne schematy, nowe leki w badaniach klinicznych	Ze względu na nawrotowy charakter szpiczaka kolejny aktywny lek dla chorych opornych/ nawrotowych będzie korzystną opcją terapeutyczną. Ze względu na kumulującą się toksyczność leczenia może zostać stosowany w dalszych liniach leczenia w przypadku polineuropatii i niewydolności nerek. Szczegółowym wskazaniem mogłaby być polineuropatia niekwalifikująca się do leczenia lenalidomidem, który w przypadku chorych na szpiczaka z polineuropatią jest lekiem z wyboru. Bendamustyna nie może jednak być rozważana, jako alternatywa dla lenalidomidu gdyż lenalidomid ma udokumentowaną pozycję w standardach leczenia szpiczaka, a bendamustyna może być postrzegana, jako alternatywa w określonych sytuacjach klinicznych.	Najtańszą technologią są schematy oparte na talidomidzie lub melfalanie, jednak obie mają istotne ograniczenia w postaciach nawrotowych i zgodnie z rekomendacjami grup roboczych Polskiej i zagranicznych chorzy powinni otrzymywać tzw. „nowe leki”, tj: bortezomib lub lenalidomid.	W leczeniu 1. rzutu schematy oparte na bortezomibie, również w połączeniu z lenalidomidem (brak rejestracji w EU). W leczeniu chorych opornych nawrotowych: kombinacje nowych leków, w tym schematy oparte na bortezomibie i lenalidomidzie. Również kolejne leki karfilzomib i pomalidomid.	W leczeniu 1. rzutu schematy oparte na bortezomibie lub talidomidzie w zależności od dostępności programów terapeutycznych i kwalifikacji do transplantacji. W leczeniu chorych opornych nawrotowych: kombinacje nowych leków w tym schematy oparte na bortezomibie i lenalidomidzie. Dobór leku często indywidualnie rozpatrywany i związany z profilem toksyczności.
białaczka plazmatycznokomórkowa (ICD-10: C90.1)					
	Schematy oparte na: bortezomibie, lenalidomidzie, talidomidzie.	Jako alternatywa w schemacie leczenia postaci opornych. Brak jest udokumentowanej pozycji w tym zastosowaniu	Lekiem zalecanym jest bortezomib i schematy oparte na bortezomibie (również w połączeniu z lenalidomidem) oraz kwalifikacja do transplantacji. W przypadku nawrotu polichemioterapia również z wykorzystaniem leków przeciwszpiczakowych (talidomid, bortezomib, lenalidomid).	Lekiem zalecanym jest bortezomib i schematy oparte na bortezomibie oraz kwalifikacja do transplantacji. W przypadku nawrotu polichemioterapia również z wykorzystaniem leków przeciwszpiczakowych (talidomid, bortezomib, lenalidomid).	Lekiem zalecanym jest bortezomib i schematy oparte na bortezomibie oraz kwalifikacja do transplantacji. W przypadku nawrotu polichemioterapia również z wykorzystaniem leków przeciwszpiczakowych (talidomid, bortezomib, lenalidomid).

2.1.2. Komparatory

Zgodnie z ChPL Levact jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu szpiczaka mnogiego w stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie/Salmona, w skojarzeniu z prednizonem, u chorych powyżej 65. roku życia, niekwalifikujących się do zabiegu auto-SCT, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib. W takim wypadku, zgodnie z treścią wytycznych klinicznych, jako główny komparator dla bendamustyny należy wskazać melfalan. Jest to substancja refundowana w Polsce ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii dla kodu ICD-10 C90. (OMZ 26.08.2013)

Zauważyć należy, że specyfiką Programu Lekowego „Leczenie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, w ramach którego bendamustyna w rozważanych wskazaniach jest podawana, jest stosowanie określonych terapii na późniejszych liniach leczenia – w przypadku, gdy wcześniejsze leczenie, m.in to standardowo refundowane, zakończyło się niepowodzeniem. Nie ma również konieczności, w przeciwieństwie do większości innych Programów Lekowych, stosowania takiej terapii zgodnie z Charakterystyka Produktu Leczniczego. Wobec tego możliwe jest, że w w/w PL bendamustyna jest stosowana poza wskazaniami rejestracyjnymi. W takiej sytuacji, zgodnie z zapisami wytycznych klinicznych rekomendowanymi opcjami są bortezomib, talidomid i lenalidomid w różnych skojarzeniach, a także chemioterapia konwencjonalna.

Bortezomib jest refundowany w Polsce w ramach Programu Lekowego dla rozpoznania ICD-10 C90 w leczeniu pacjentów nowozdiagnozowanych, jak i opornych w trakcie terapii lub u których nastąpił nawrót po wcześniejszej skutecznej terapii. Z kolei talidomid i lenalidomid nie są refundowane ani w katalogu chemioterapii, ani w dedykowanych im programach lekowych.¹ (OMZ 26.08.2013) Mogą być w związku z tym dostępne, podobnie jak bendamustyna, w ramach PL „Leczenie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Istnieje również możliwość, że komparatorem dla bendamustyny w rozważanej populacji chorych jest leczenie paliatywne/ najlepsze leczenie podtrzymujące, które w Polsce są refundowane przynajmniej częściowo.

2.2. Efektywność kliniczna i praktyczna – przegląd systematyczny

2.2.1. Metodyka analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny.

2.2.1.1. Strategia wyszukiwania

W ramach przeglądu systematycznego korzystano z baz Medline i Cochrane. Bazę Medline przeszukano 02.10.2013 z zastosowaniem ograniczenia do publikacji pochodzących sprzed 10 lat oraz do tych dotyczących ludzi (filtry: 'published in the last 10 years' oraz 'Humans'). Bazę Cochrane przeszukano 08.10.2013 bez stosowania żadnych ograniczeń.

Strategia wyszukiwania przedstawiona jest w aneksie 1 i 2 do niniejszego raportu. Aneks 3 zawiera diagram QUOROM, a aneks 4 – przedstawia listę publikacji włączonych i wykluczonych.

2.2.1.2. Kryteria selekcji

Tabela poniżej przedstawia kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego

Parametr	Charakterystyka
Populacja	Chorzy na szpiczaka mnogiego (szczegółowe rozpoznania zgodne z aktualną klasyfikacją ICD-10 WHO dla całego kodu C90)
Interwencja	Bendamustyna
Komparatory	-
Punkty końcowe	Wszystkie istotne klinicznie, bez parametrów oceny molekularnej, farmakokinetycznej i farmakodynamicznej
Typ badań	Kliniczne lub obserwacyjne, opracowania wtórne wykonane w oparciu o przegląd systematyczny min. jednej bazy, raporty Oceny Technologii Medycznych
Inne kryteria	Publikacje w pełnym tekście, w języku polskim lub angielskim

¹ W dniu 14.10.2013 Rada Przejrzystości wydała pozytywne stanowisko w sprawie objęcia refundacją lenalidomidu ramach Programu lekowego pt. "lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)"

2.3. Przeglądy systematyczne

Wyszukano dwa przeglądy systematyczne spełniające w/w kryteria selekcji opisane w publikacjach Hoy 2012 oraz HSO 2010.

Publikacja Hoy 2012 zawiera wyniki przeglądu systematycznego na temat zastosowania BEN we wszystkich zarejestrowanych na terenie EU wskazaniach. Zgodnie z opisem metodologii, przeszukano dwie bazy – Medline oraz Embase – w przedziale czasowym 1996 rok – 03.09.2012, przeszukiwano także strony internetowe agencji rejestracyjnych. Jako autor przeglądu wskazana jest jedna osoba, co może stanowić pewne jego ograniczenie. Jakkolwiek, poszczególne części manuskryptu były weryfikowane przez sześć innych osób.

Publikacja HSO 2010 stanowi raport wykonany przez niemiecki Instytut Ludwika Boltzmanna Oceny Technologii Medycznych (Ludwig Boltzmann Institute of Health Technology Assessment) na temat zastosowania BEN we wszystkich zarejestrowanych na terenie EU wskazaniach. Raport ten nie zawiera wystarczającego opisu metodologii, wskazane jest jedynie, że wykonano ograniczone przeszukiwanie literatury oraz zwrócono się z prośbą do podmiotu odpowiedzialnego o dodatkowe dane. Jako autor raportu wskazana jest jedna osoba, co może stanowić pewne jego ograniczenie. Jakkolwiek, poszczególne części manuskryptu były weryfikowane przez 2 inne osoby.

Zarówno publikacja Hoy 2012, jak i HSO 2010 w odniesieniu do efektywności klinicznej BEN w leczeniu MM wskazały jedno, rejestracyjne badanie Poenisch 2006, które zostało również wyszukane przez analityków Agencji w postaci tej samej publikacji. Z tego względu badanie to będzie szerzej omówione w rozdziałach poniżej.

2.4. Badania pierwotne

Wyszukano jedno badanie porównawcze, randomizowane – Poenisch 2006 – w którym porównywano efektywność kliniczną schematu bendamustyna + prednizon (BP) do schematu melfalan + prednizon (MP) jako leczenie pierwszoliniowe u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Jak wskazano powyżej, badanie to było badaniem rejestracyjnym leku na terenie EU.

Wyszukano również kilka badań klinicznych jednoramiennych, w których badano zastosowanie bendamustyny u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w różnych liniach leczenia, w różnych dawkach i różnych schematach wielolekowych. Ze względu na dostępność badania porównawczego, a także ograniczenia czasowe, wyniki tych badań nie będą przedstawione w niniejszym raporcie. Ich dane bibliograficzne zawarte są w roz. 8.

Charakterystykę badania RCT Poenisch 2006 zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka badania Poenisch 2006

Metodyka / Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Badanie typu RCT, otwarte, wieloośrodkowe</p> <p>Oceniane interwencje: BP (n=68) vs MP (n=63) – bendamustyna w dniu 1. i 2. (150mg/m² i.v. wlew przez 30 min) + prednizon w dniach 1-4 (60mg/m² i.v. lub p.o.) vs melfalan w dniu 1. (15mg/m² i.v. wlew przez 30 min) + prednizon w dniach 1-4 (60mg/m² i.v. lub p.o.) cyklu.</p> <p>Cykle podawano co 28 dni do uzyskania maksymalnej remisji lub progresji choroby. Dawki prednizonu utrzymywano na stałym poziomie, dawki bendamustyny i melfalanu zmniejszono zgodnie z kryteriami WHO odnośnie poziomu leukocytów/płytek krwi.</p> <p>Jeśli konieczne, pacjenci mogli otrzymywać leczenie wspomagające (w przypadku zmian kostnych z ryzykiem złamania – radioterapię lub tzw. terapię konserwatywną*, transfuzje płytek krwi lub erytrocytów, czynniki wzrostu granulocytów, antybiotyki, leki przeciwwgrzybicze, bifosfoniany, nawodnienie)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Stadium II z progresją lub stadium III MM wg kryteriów Durie-Salmona - ilościowe oznaczenie markerów białkowych MM - liczba leukocytów ≥ 2000/μl - liczba płytek ≥ 50000/μl - skala sprawności Karnofsky'ego ≥ 60% - przewidywany czas życia ≥ 3 m-ce - brak wcześniejszej chemioterapii lub radioterapii <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Szpiczak niewydzielniczy i szpiczak umiejscowiony - wyn k dodatni HIV lub Hbs-Ag lub aktywne zapalenie wątroby, wtórne nowotwory, ciąża, karmienie piersią, niewłaściwa antykoncepcja, ciężkie choroby współistniejące - udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 1 miesiąca 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> TTF – czas od randomizacji do PD, zmiany terapii, zaprzestania terapii lub śmierci)</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> OS, ORR, CR, PR, SD, PD, maksymalna remisja, toksyczność, jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQ 30)</p> <p>Oceniano pacjentów, którzy przyjęli min. 2 cykle terapii. Odpowiedź na leczenie oceniano zgodnie z kryteriami SWOG zrewidowanymi przez German Myeloma Treatment Group (Peest 1993). Maksymalna remisje wykazywano jeśli 3 dodatkowe cykle leczenia nie przyniosły dalszego zmniejszenia stężenia białka szpiczaka o >10% w osoczu i/lub w moczu (w czasie 24-godzinnej zbiórki) i jeśli nie zaobserwowano progresji choroby. Kończono leczenie BP i MP po uzyskaniu maksymalnej remisji. W sytuacji tzw. późnej progresji (progresji po 3 miesiącach czasu bez leczenia), rekomendowano zastosowanie tej samej terapii do czasu uzyskania maksymalnej remisji. W sytuacji wczesnej progresji (progresji w trakcie leczenia lub w ciągu 3 miesięcy czasu bez leczenia), rekomendowano przekierowanie pacjenta do alternatywnej terapii (cross-over). W przypadku dalszej progresji zalecano zastosowanie całkiem innych terapii, indywidualnie w zależności od stanu pacjenta.</p> <p>9 pacjentów z grupy BP przeszło procedurę cross-over do grupy MP i 13 z grupy MP do grupy BP, nie przeprowadzono analizy z uwzględnieniem cross-over.</p>

Źródło finansowania: bd	Oceniono pacjentów, którzy przyjęli min. 2 cykle terapii
-------------------------	--

BP – bendamustyna + prednizon, MP – melfalan + prednizon, TTF – czas do niepowodzenia leczenia, OS – przeżycie całkowite, ORR – odsetek odpowiedzi na leczenie, suma odpowiedzi częściowych (PR) i całkowitych (CR), SD – choroba stabilna, PD – progresja choroby, * - brak definicji

Do badania zakwalifikowano 136 pacjentów, jednak ostatecznie 5 nie przyjęło leczenia, w związku z czym do analizy wzięto wyniki 131 pacjentów (68 w grupie BP, 63 w grupie MP). Ocenę wykonano po 48 miesiącach obserwacji. Obie grupy miały zbliżoną charakterystykę. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka grup badania Poenisch 2006

Parametr	BP (N=68)	MP (N=63)
Wiek, mediana (zakres), lata	62 (38-76)	62 (42 – 80)
Płeć, mężczyźni/kobiety	38/30	35/28
Hemoglobina, mediana (zakres) g/dl	11,1 (6,7 – 5,5)	11,0 (6,1 – 15,5)
Kreatynina w osoczu, mediana (zakres), $\mu\text{mol/l}$	91 (58 – 327)	99 (65 – 272)
Beta-2 mikroglobulina w osoczu, mediana (zakres), mg/l	3,4 (1,1 – 7,5)	3,3 (1,1 – 16,4)
Wapń w osoczu, mediana (zakres), mmol/l	2,3 (2,0 – 4,2)	2,4 (1,2 – 3,5)
Zaawansowana destrukcja kości	50 (74%)	48 (76%)
Spontaniczne złamania	17 (25%)	14 (22%)
Typ immunoglobulin		
IgG	47 (69%)	45 (71%)
IgA	17 (25%)	14 (22%)
IgE	0	1 (2%)
Białko Bence-Jones	4 (6%)	3 (5%)
Stopień w skali Durie-Salmon		
II (z progresją)	7 (10%)	4 (6%)
III	61 (90%)	59 (94%)

2.4.1. Jakość badań

Do najistotniejszych ograniczeń badania Poenisch 2006 należy:

- **brak zaślepienia** zarówno pacjentów, jak i badaczy.
- stosunkowo **niewielka liczba włączonych pacjentów** – mniej niż 70 osób na grupę, a dodatkowo u części z nich zastosowano procedurę cross-over (9 pacjentów z grupy BP przeszło do grupy MP i 13 z grupy MP do grupy BP) i nie przeprowadzono szacowań uwzględniających ten fakt.
- do badania włączano pacjentów na podstawie kryteriów Durie-Salmona opracowanych w 1975 roku. Kryteria te ustalały dane stadium choroby przede wszystkim na podstawie parametrów laboratoryjnych (histologicznych i cytologicznych), natomiast w 2006 roku zostały zaktualizowane i poszerzone o wyniki pomiarów obrazowych (wykonywanych m.in. techniką rezonansu magnetycznego oraz pozytonowej tomografii emisyjnej). Zatem kryteria oceny, a następnie kwalifikacji pacjentów do badania Poenisch 2006, mogą nie odpowiadać dzisiejszym standardom. (PUO 2011) Dodatkowo w tekście publikacji znajdują się zapisy, wg których badania wstępne oraz po niektórych cyklach terapii przewidywały wykonywanie RTG, jednak w czasie wykonywania oceny odpowiedzi na leczenie nie było konieczności prowadzenia badań obrazowych – ocena ta była oparta głównie na pomiarach laboratoryjnych.
- w badaniu dopuszczano stosowanie terapii wspomagających, m.in. w przypadku zmian kostnych obciążonych ryzykiem złamania. Terapie te obejmowały radioterapię oraz tzw. terapię konserwatywną bez wyjaśnienia, co ta ostatnia oznacza. Nie jest również jasne, jaki te zabiegi mogły mieć wpływ na przebieg i wyniki leczenia bendamustyną i melfalanem – brak informacji np. o odsetku osób, które w poszczególnych grupach otrzymały w/w terapie i czy w tym zakresie między grupami były różnice.
- nie jest jasne, czy pierwszorzędowy punkt końcowy badania – czas do niepowodzenia leczenia – wyrażony został jako średnia czy mediana. To samo ma zastosowanie do wyników czasu trwania remisji oraz liczby cykli leczenia do maksymalnej remisji.
- w odniesieniu do pomiarów jakości życia, ocenialne kwestionariusze w grupie BP były dostępne jedynie w przypadku 23 pacjentów, w grupie MP – 19. Ponadto, pomiary wykonywano krótko – co miesiąc od rozpoczęcia terapii do ok. 7 miesięcy w czasie gdy pacjenci w badaniu mieli być obserwowani przez 4 lata. Dodatkowo ocenę statystyczną wykonano dla najkorzystniejszych punktów pomiarowych dla grupy bendamustyny (w zależności wskazanego w kwestionariuszach odsetka w danej skali od czasu od rozpoczęcia leczenia).

Ponadto, skuteczność i bezpieczeństwo w badaniu Poenisch 2006 nie było ocenione w analizie ITT – szacowania przeprowadzono na osobach, które otrzymały przynajmniej 2 cykle terapii. Nie jest to jednak

znaczące ograniczenie ze względu na fakt, że z początkowej liczby 136 osób ostatecznie w związku z powyższym przeanalizowano wyniki 131 osób.

2.4.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki badania prezentuje tabela poniżej.

Tabela 8. Wyniki badania Poenisch 2006

Punkt końcowy	BP (N=68)	MP (N=63)	p
TTF*	14 m-cy	10 m-cy	<0,02
Czas trwania remisji u pacjentów z CR i PR*	18 m-cy	12 m-cy	<0,02
Liczba cykli leczenia do maksymalnej remisji*	6,8	8,7	<0,02
mediana OS	32 m-ce	33 m-ce	ns
5-letni OS	29%	19%	bd
ORR	75%	70%	ns
CR	32%	13%	0,007
PR	43%	57%	ns
SD	23%	27%	ns
PD	2%	3%	ns

* - nie podano, czy wynik wyrażony jako średnia czy mediana

W badaniu Poenisch 2006 w grupie BP, w porównaniu do grupy MP, zaobserwowano statystycznie istotnie dłuższy czas do niepowodzenia leczenia (złożony punkt końcowy), jak i czas trwania remisji u pacjentów z odpowiedzią całkowitą i częściową, mniejszą liczbę cykli leczenia konieczną do wykazania maksymalnej odpowiedzi oraz wyższy odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią.

Nie zaobserwowano natomiast statystycznie istotnych różnic w medianie całkowitego przeżycia pacjentów. Brak informacji, czy różnica zaobserwowana na korzyść schematu BP w przeżyciu 5-letnim osiągnęła istotność statystyczną. Nie zaobserwowano również istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów z odpowiedzią częściową, stabilizacją choroby i progresją choroby. (Poenisch 2006)

Dodatkowo, w uzasadnieniu Komisji Europejskiej przyznającej pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla rozważanego produktu leczniczego znajduje się zapis, że „wnioskodawca przedstawił retrospektywne obliczenia czasu przeżycia bez progresji choroby (ang. progression free survival, PFS), który okazał się dłuższy w grupie BP (15 miesięcy w porównaniu z 12 miesiącami), ale na granicy istotności statystycznej” (CHMP Levact).

2.4.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki badania prezentuje tabela poniżej.

Tabela 9. Zdarzenia niepożądane w badaniu Poenisch 2006 (pogrubiono wyniki, jeśli przekraczały 5% i różnica między grupami była min. dwukrotna)

Zdarzenia niepożądane	Stopień wg WHO	Odsetek pacjentów [%]	
		BP	MP
Nudności i wymioty	I	19	18
	II	21	10
	III	12	0
	IV	0	0
Anemia	I	25	19
	II	16	35
	III	21	21
	IV	3	3
Leukocytopenia	I	10	14
	II	25	27
	III	28	25
	IV	12	6
Trombocytopenia	I	10	11
	II	4	18
	III	6	10
	IV	4	5

Zdarzenia niepożądane	Stopień wg WHO	Odsetek pacjentów [%]		
		BP	MP	
Gorączka	I	12	10	
	II	27	18	
	III	2	0	
	IV	0	0	
Infekcje	I	18	18	
	II	15	5	
	III	10	10	
	IV	2	2	
Zapalenie błon śluzowych	I	13	3	
	II	0	0	
	III	4	2	
	IV	0	0	
Zakończenie cyklu leczenia bez konieczności zmniejszenia dawki		nd	80	92
Konieczność zmniejszenia dawki z powodu	leukocytopenii	nd	8,6	4,1
	trombocytopenii	nd	1,8	0,9

W badaniu Poenisch 2006 w grupie BP, w porównaniu do grupy MP, raportowano więcej przypadków nudności i wymiotów w II i III stopniu, leukocytopenii w IV stopniu, infekcji w II stopniu oraz zapalenia błon śluzowych w I stopniu nasilenia. W grupie BP było również ok. dwukrotnie więcej pacjentów, u których zaszła konieczność zmniejszenia dawki z powodu leukocytopenii i trombocytopenii. Z kolei w grupie MP w porównaniu do grupy BP było więcej pacjentów z anemią oraz trombocytopenią w II stopniu nasilenia. (Poenisch 2006)

2.4.4. Wyniki analizy jakości życia

W badaniu wykazano:

- w globalnej ocenie zdrowia – statystycznie istotną przewagę schematu BP w 6 i 7 miesiącu, przewaga ta zaczęła się ujawniać po 4 miesiącu, wcześniej obserwowano lepsze wyniki w grupie MP, jednak brak odpowiednich szacowań statystycznych
- w ocenie funkcjonowania emocjonalnego – statystycznie istotną przewagę schematu BP w 5 i 7 miesiącu, brak szacowań dla miesiąca 6, gdzie ocena w grupie BP była gorsza, a w grupie MP – lepsza; przewaga BP nad MP zaczęła się ujawniać po 3 miesiącach, wcześniej obserwowano lepsze wyniki w grupie MP, jednak brak odpowiednich szacowań statystycznych
- w ocenie bólu – statystycznie istotną przewagę schematu BP w 6 i 7 miesiącu, przewaga ta zaczęła się ujawniać po 3 miesiącach, wcześniej w 1 miesiącu obserwowano nieco lepsze wyniki w grupie MP, w 2 i 3 miesiącu wyniki schematu BP i MP były zbliżone, jednak brak odpowiednich szacowań statystycznych. (Poenisch 2006)

2.4.5. Dostępność dowodów

Jak wskazano w roz. 2.1.2., specyfiką Programu Lekowego „Leczenie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, jest stosowanie określonych terapii w późniejszych liniach leczenia – w przypadku, gdy wcześniejsze leczenie, m.in. to standardowo refundowane, nie przyniosło poprawy stanu zdrowia pacjenta. Nie ma również konieczności stosowania takiej terapii zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. W przypadku zastosowania bendamustyny w leczeniu szpiczaka mnogiego brak jest badań porównawczych w innych niż pierwsza linia. Pozostałe wyszukane w ramach przeglądu systematycznego badania nad bendamustyną wskazują, że podejmowane są próby zastosowania jej w późniejszych etapach leczenia MM (w tym w różnych dawkach, w różnych skojarzeniach), jednak są to nadal jedynie badania jednoramienne.

Ponadto zauważyć należy, że badanie Poenisch 2006 posłużyło jako podstawa do rejestracji leku w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów ze szpiczakiem mnogim w stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie/Salmona w skojarzeniu z prednizonem, u chorych powyżej 65. roku życia, niekwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib. W dostępnej analitykom Agencji publikacji do w/w badania brak jest danych (m.in. analizy w podgrupach) wskazujących na efektywność kliniczną bendamustyny w tak zdefiniowanej populacji. Brak również tego typu danych w innych publikacjach, jak również w ChPL Levact. Jedynie w uzasadnieniu Komisji Europejskiej przyznającej pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla rozważanego produktu

lecniczego znajduje się zapis, że „w prospektywnie zaplanowanej analizie podgrup u pacjentów w wieku powyżej 60 lat uzyskano lepsze wyniki w grupie BP niż w grupie MP w odniesieniu do TTF (14 miesięcy w porównaniu z 9 miesiącami) oraz w odniesieniu do PFS (18 miesięcy w porównaniu z 11 miesiącami). Wnioskodawca przedstawił spójne, podobne wyniki dla pacjentów w wieku powyżej 65 lat i przedłożył także opisy przypadków intensywnie wcześniej leczonych i tym samym opornych na leczenie pacjentów ze szpiczakiem mnogim, dla których ratunkiem mogłoby być leczenie skojarzone z bendamustyną. Ponadto wnioskodawca zwrócił uwagę na charakterystyczne profile neurotoksyczności leków niedawno dopuszczonych do obrotu i podkreślił niepokrywający się i dobrze poznany profil toksyczności bendamustyny (brak neurotoksyczności) dla pacjentów niekwalifikujących się do leczenia talidomidem lub bortezomibem. (...) Wyniki w podgrupach pacjentów w wieku powyżej 60 lub 65 lat są spójne, a w praktyce klinicznej bendamustyna w skojarzeniu z prednizonem jest obecnie zalecana przez Niemieckie Towarzystwo Onkologiczne u pacjentów w wieku powyżej 80 lat. Potwierdza to, że skuteczność bendamustyny nie jest kwestionowana w oparciu o względy bezpieczeństwa w grupie osób słabszych. O skuteczności bendamustyny może świadczyć także wysoki odsetek całkowitej remisji, który jest coraz ważniejszym punktem końcowym w szpiczaku mnogim. Zdaniem CHMP w proponowanym ograniczonym wskazaniu wyraźnie określono dość małą populację pacjentów, którzy nie mogą odnieść korzyści ze skuteczniejszych, wprowadzonych niedawno schematów MPT (melfalan, prednizon, talidomid) lub MTV (melfalan, topotekan i fosforan VP-16) zawierających talidomid lub bortezomid. Zmniejszy to ryzyko niedostatecznego leczenia pacjentów, którzy mogliby odnieść korzyści z takich schematów leczenia lub z bardzo intensywnego leczenia. CHMP zgodził się, że ostatnie dziesięciolecia klinicznego stosowania świadczą o bardzo niskiej neurotoksyczności bendamustyny.” (CHMP Levact)

3. Ocena farmakoekonomiczna

Zgodnie z decyzją MZ, w zakresie oceny farmakoekonomicznej w ramach niniejszego raportu, wykorzystane miały być dostępne dane epidemiologiczne oraz dane NFZ. Tabela poniżej przedstawia przekazane przez NFZ dane na temat liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C90 oraz C90.1, którym wydano zgodę na zastosowanie bendamustyny w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2011 – 2013 (do sierpnia), oraz wartość wydanych zgód.

Tabela 10. Liczba pacjentów oraz wartość wydanych zgód – wg NFZ

ICD-10	2011		2012		2013 (do sierpnia)	
	Liczba unikalnych nr PESEL ze zgód	Wartość leku ze zgody	Liczba unikalnych nr PESEL ze zgód	Wartość leku ze zgody	Liczba unikalnych nr PESEL ze zgód	Wartość leku ze zgody
C90	2	64 276,80	2	56 015,58	1	18 442,65
C90.1	-	-	1	16 329,60	3	30 640,17

4. Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii

Tabela 11. Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii

Organizacja	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Haute Autorité de Santé (HAS) – 2010	<p><u>Zalecenia:</u> HAS rekomenduje finansowanie preparatu Levact w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim zgodnie ze wskazaniami z ChPL. Komitet podkreśla, że standardowe leczenie opiera się obecnie na schematach zawierających talidomid lub bortezomib, a stosowanie preparatu LEVACT w połączeniu z prednizonem stwarza dodatkową możliwość leczenia dla pacjentów w wieku powyżej 65 lat, którzy nie kwalifikują się do zabiegu autologicznego lub do leczenia talidomidem lub bortezomibem.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W oparciu o wyniki ww. badania klinicznego Poenisch 2006 (badanie randomizowane, III faza) oceniono bendamustynę w połączeniu z prednizonem (BP) w porównaniu z połączeniem melfalanu i prednizonu (MP), jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Różnice zaobserwowane w badaniu na korzyść bendamustyny osiągnęły istotność statystyczną (mediana czasu do niepowodzenia leczenia wynosiła 14 miesięcy w grupie BP w porównaniu z 9 miesięcy w MP (p = 0,016)). W wyniku analizy post-hoc wykonanej w podgrupach na wniosek EMA odnotowano podobny wynik w podgrupie pacjentów w wieku powyżej 65 lat (29 pacjentów w grupie BP i 25 w grupie MP) (czas do niepowodzenia leczenia: BP = 13 miesięcy vs MP = 9 miesięcy, p = 0,011). W rekomendacji zwrócono uwagę na korzyści wynikające z dostępności leczenia pozwalającego na poprawę przeżycia pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Zwrócono uwagę na niewystarczające dane pozwalające ocenić wpływ leku na jakość życia pacjentów poddawanych leczeniu. (HAS)</p>

Scottish Medicines Consortium (SMC) – 2011	<p><u>Zalecenia:</u> SMC nie rekomenduje finansowania bendamustyny dla wskazania: szpiczak mnogi (stadium II z progresją lub III wg klasyfikacji Durie-Salmona) – leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u chorych powyżej 65. roku życia nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Podmiot odpowiedzialny nie przedłożył dokumentów w celu oceny produktu w tym wskazaniu. W rezultacie nie zaleca się jego stosowania. (SMC)</p>
The All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – 2010	<p><u>Zalecenia:</u> AWMSG nie rekomenduje finansowania bendamustyny dla wskazania: szpiczak mnogi (stadium II z progresją lub III wg klasyfikacji Durie-Salmona) – leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u chorych powyżej 65. roku życia nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Podmiot odpowiedzialny nie przedłożył dokumentów w celu oceny produktu w tym wskazaniu. W rezultacie nie zaleca się jego stosowania. (AWMSG)</p>

5. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

W celu uzyskania informacji o statusie refundacyjnym ocenianej technologii w innych krajach, posłużono się danymi z raportu AOTM-OT-431-18/2011 (stan na 07.2012). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 12. Status refundacyjne ocenianej technologii w poszczególnych krajach

Kraj	Status refundacyjny
Austria	[redacted]
Belgia	[redacted]
Dania	[redacted]
Francja	[redacted]
Hiszpania	[redacted]
Holandia	[redacted]
Irlandia	[redacted]
Niemcy	[redacted]
Norwegia	[redacted]
<u>Słowacja</u>	[redacted]
Szwajcaria	[redacted]
Szwecja	[redacted]
Wielka Brytania	[redacted]
Włochy	[redacted]
Finlandia	[redacted]
Bułgaria	[redacted]
Czechy	[redacted]

6. Opinie ekspertów

Tabela 13. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciw finansowaniu	Stanowisko własne
[redacted]	szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10: C 90)		
[redacted]	Szpiczak plazmocytowy jest z definicji chorobą nawrotną i mimo coraz bardziej skutecznych schematów leczenia większość chorych będzie wymagała leczenia kolejnego	Nie dotyczy	Powinien być dostępny w pewnych sytuacjach jak w pkt 1. (kolumna 2 – przyp.

w leczeniu szpiczaka mnogiego i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych

	<p>rzutu. Kolejnymi problemami w leczeniu chorych na szpiczaka są polineuropatia wynikająca zarówno z choroby jak również stosowania leczenia przeciwszpiczakowego oraz niewydolność nerek. Ze względu na powyższe istnienie kolejnego czynnego leku w leczeniu chorych na szpiczaka jest pożądane. Istnieją opublikowane badania wskazujące na skuteczność przeciwszpiczakową bendamustyny.</p>		<p>autora)</p>
białaczka plazmatycznokomórkowa (ICD-10: C90.1)			
	<p>Białaczka plazmatycznokomórkowa jest najbardziej niekorzystną formą progresji szpiczaka plazmocytozowego charakteryzującą się wybitnie złym rokowaniem. W pewnych sytuacjach istnienie alternatywnego leku o dość dobrym profilu bezpieczeństwa może być korzystne. Brak jest jednak opracowań klinicznych skuteczności stosowania bendamustyny w tej formie białaczki.</p>	<p>Lekiem zalecanym jest bortezomib i schematy oparte na bortezomibie (również w połączeniu z lenalidomidem) oraz kwalifikacja do transplantacji.</p>	<p>Może być dostępny opcjonalnie.</p>

7. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot oceny

Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 31 e Ustawy o świadczeniach w przedmiocie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie produktu leczniczego Levact (bendamustyna) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C90 oraz C90.1 w ramach Programu Lekowego „Leczenie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Zgodnie z decyzją Ministerstwa, wykonano ocenę skróconą w/w technologii, ograniczoną do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa z wykorzystaniem ogólnodostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych, a w przypadku ich braku – z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o opinie ekspertów klinicznych. W zakresie oceny farmakoekonomicznej wykorzystane zostały dostępne dane epidemiologiczne oraz dane będące w posiadaniu Narodowego Funduszu Zdrowia.

Stosowanie Levactu w leczeniu szpiczaka mnogiego w ramach Programu Lekowego „Leczenie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” było wcześniej przedmiotem oceny Agencji – w październiku 2012 roku został na ten temat opracowany raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej na podstawie zlecenia MZ z art. 31e Ustawy o świadczeniach. Opierając się na wynikach w/w raportu zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji opowiedzieli się przeciwko usunięciu rozpatrywanej technologii z wykazu świadczeń gwarantowanych rozumianej jako realizowana w ramach w/w PL. Jednocześnie zasugerowali umieszczenie bendamustyny w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi (MM) oraz nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) to choroby nowotworowe, w przebiegu których dochodzi do klonalnej proliferacji i akumulacji atypowych plazmacytów w szpiku. Najczęstszą lokalizacją są kości płaskie, ale szpiczak może być również umiejscowiony w kościach długich, a także pozaszpikowo, w tym w tkankach miękkich.

Zachorowalność na szpiczaka w Ameryce Północnej i Europie Zachodniej wynosi 4,5–5 na 100 tys. mieszkańców i nie wykazuje większych różnic geograficznych. Nieco częściej chorują mężczyźni i przedstawiciele rasy czarnej. W Unii Europejskiej w 2008 roku zdiagnozowano 31 885 przypadków szpiczaka i 20 998 chorych zmarło z tego powodu. W Polsce w 2010 roku w Krajowym Rejestrze Nowotworów zarejestrowano 1247 nowych zachorowań i 1123 zgonów.

Według danych otrzymanych z Narodowego Funduszu Zdrowia całkowita liczba pacjentów chorujących na rozpoznania zgodne z kodem C90 oraz C90.1 wynosiła 6773 w 2011 roku oraz 6864 w 2012 roku. W okresie od stycznia do sierpnia 2013 roku odnotowano 5329 takich pacjentów.

Poza rzadkimi przypadkami choroba jest nieuleczalna, więc celem terapii jest wydłużenie przeżycia chorych oraz uzyskanie możliwie najlepszej jakości życia przez zapobieganie powikłaniom i ich zwalczanie. Mediana przeżycia wynosi obecnie 5–6 lat.

Oceniana technologia

Ocenianą technologią jest produkt leczniczy Levact zawierający bendamustynę – przeciwnowotworowy cytostatyk (kod ATC: L01AA09), którego mechanizm działania polega na alkilacji DNA, w wyniku czego dochodzi do zaburzenia czynności, syntezy i naprawy materiału genetycznego.

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

Podczas oceny rejestracyjnej nie osiągnięto porozumienia co do wskazania w MM. Kilka państw wskazało na potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego związane ze skutecznością tego produktu leczniczego twierdząc, że nie wykazano takiej samej lub większej skuteczności w porównaniu ze skutecznością dobrze ustalonych schematów chemioterapii zalecanych w międzynarodowych wytycznych. W związku z powyższym wszczęto procedurę arbitrażową i ostatecznie sprawę zgłoszono do CHMP.

W toku procedury na poparcie stosowania bendamustyny w MM wnioskodawca przedstawił wyniki wielośrodkowego badania klinicznego z randomizacją, w którym porównano skuteczność chemioterapii bendamustyną i prednizonem (BP) oraz melfalanem i prednizonem (MP) u pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim (Poenisch 2006). CHMP zwrócił uwagę na metodologiczne i proceduralne uchybienia przedstawionego badania, m.in. na brak zgodności danych dotyczących skuteczności z wymogami wytycznych ICH. Jakkolwiek, wg CHMP kompensowane jest to dobrze poznanym profilem bezpieczeństwa leku z przewidywanymi i możliwymi do opanowania działaniami niepożądanymi.

Ostatecznie CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka jest korzystny, aczkolwiek przy różnym stopniu pewności. W przypadku szpiczaka mnogiego długotrwałe stosowanie bendamustyny przeważa nad brakiem wyraźnych danych na poparcie skuteczności w tej populacji pacjentów.

Levact został dopuszczony do obrotu 09.07.2010 we wskazaniu szpiczak mnogi (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie/Salmona) – leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u chorych powyżej 65. roku życia, niekwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.

Zauważyć należy, że ChPL określa dawkę bendamustyny i odstępy między poszczególnymi jej podaniami, ale nie określa liczby podań tej dawki/liczby cykli leczenia.

W USA bendamustyna (produkt leczniczy Treanda) jest również dopuszczona do obrotu, jednak nie w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Obecne warunki refundacji

W leczeniu szpiczaka mnogiego finansowanie stosowania produktu leczniczego Levact odbywa się w ramach PL „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Alternatywne technologie medyczne

W przypadku stosowania bendamustyny zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, jako jej główny komparator należy wskazać melfalan. Jest to substancja refundowana w Polsce ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii dla kodu ICD-10 C.90. Zauważyć jednak należy, że specyfiką Programu Lekowego „Leczenie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, w ramach którego bendamustyna w rozważanych wskazaniach jest podawana, jest stosowanie określonych terapii na późniejszych liniach leczenia – w przypadku, gdy wcześniejsze leczenie, med. to standardowo refundowane, nie przyniosło poprawy stanu zdrowia pacjenta. Nie ma również konieczności, w przeciwieństwie do większości innych Programów Lekowych, stosowania takiej terapii zgodnie z ChPL. Wobec tego możliwe jest, że w w/w PL bendamustyna jest stosowana poza wskazaniami rejestracyjnymi. W takiej sytuacji, zgodnie z zapisami wytycznych klinicznych, rekomendowanymi opcjami są bortezomib, talidomid i lenalidomid w różnych skojarzeniach, a także standardowa chemioterapia.

Bortezomib jest refundowany w Polsce w ramach Programu Lekowego dla rozpoznania ICD-10 C90 w leczeniu pacjentów nowozdiagnozowanych, jak i opornych w trakcie terapii lub u których nastąpił nawrót po wcześniejszej skutecznej terapii. Z kolei talidomid i lenalidomid nie są refundowane ani w katalogu chemioterapii, ani w programach lekowych. Mogą być w związku z tym dostępne, podobnie jak bendamustyna, w ramach PL „Leczenie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Istnieje również możliwość, że komparatorem dla bendamustyny w rozważanej populacji chorych jest leczenie paliatywne/ najlepsze leczenie podtrzymujące, które w Polsce są refundowane przynajmniej częściowo.

Efektywność kliniczna

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny. Korzystano z baz Medline i Cochrane. Bazę Medline przeszukano 02.10.2013 z zastosowaniem ograniczenia do publikacji pochodzących sprzed 10 lat oraz do tych dotyczących ludzi, bazę Cochrane przeszukano 08.10.2013 bez stosowania żadnych ograniczeń.

Wyszukano jedno badanie porównawcze, randomizowane – Poenisch 2006 – w którym porównywano efektywność kliniczną schematu bendamustyna + prednizon (BP) do schematu melfalan + prednizon (MP) jako leczenie pierwszoliniowe u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Jak wskazano powyżej, badanie to było badaniem rejestracyjnym leku na terenie EU.

Do najistotniejszych ograniczeń badania Poenisch 2006 należy: a) brak zaślepienia zarówno pacjentów, jak i badaczy, b) stosunkowo niewielka liczba włączonych pacjentów (mniej niż 70 osób na grupę, a dodatkowo u części z nich zastosowano procedurę cross-over i nie przeprowadzono szacowań uwzględniających ten fakt), c) badanie obrazowe nie były podstawą do oceny pacjenta przed i w trakcie leczenia, d) w badaniu

dopuszczano stosowanie terapii wspomagający i nie jasne, jaki te zabiegi mogły mieć wpływ na przebieg i wyniki leczenia bendamustyną i melfalanem, e) w odniesieniu do pomiarów jakości życia, oceniane kwestionariusze w grupie BP były dostępne w przypadku nielicznych pacjentów i pomiary wykonywano co miesiąc od rozpoczęcia terapii do ok. 7 miesiąca w czasie gdy pacjenci w badaniu mieli być obserwowani przez 4 lata, dodatkowo ocenę statystyczną wykonano dla najkorzystniejszych punktów pomiarowych dla grupy bendamustyny

Wyniki analizy skuteczności

W badaniu Poenisch 2006 w grupie BP, w porównaniu do grupy MP, zaobserwowano statystycznie istotnie dłuższy czas do niepowodzenia leczenia (złożony punkt końcowy, 14 m-cy vs 10 m-cy, $p < 0,02$), jak i czas trwania remisji u pacjentów z odpowiedzią całkowitą i częściową (18 m-cy vs 12 m-cy, $p < 0,02$) oraz wyższy odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią (32% vs 13%, $p = 0,007$).

Nie zaobserwowano natomiast statystycznie istotnych różnic w medianie całkowitego przeżycia pacjentów. Brak informacji, czy różnica zaobserwowana na korzyść schematu BP w przeżyciu 5-letnim osiągnęła istotność statystyczną. Nie zaobserwowano również istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów z odpowiedzią częściową, stabilizacją choroby i progresją choroby.

Dodatkowo, w uzasadnieniu Komisji Europejskiej przyznającej pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla rozważanego produktu leczniczego znajduje się zapis, że „wnioskodawca przedstawił retrospektywne obliczenia czasu przeżycia bez progresji choroby, który okazał się dłuższy w grupie BP (15 m-cy vs 12 m-cy), ale na granicy istotności statystycznej.”

Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu Poenisch 2006 w grupie BP, w porównaniu do grupy MP, raportowano więcej przypadków nudności i wymiotów w II (21% vs 10%) i III (12% vs 0%) stopniu, leukocytopenii w IV stopniu (12% vs 6%), infekcji w II stopniu (15% vs 5%) oraz zapalenia błon śluzowych w I stopniu nasilenia (13% vs 3%). W grupie BP było również ok. dwukrotnie więcej pacjentów, u których zaszła konieczność zmniejszenia dawki z powodu leukocytopenii (8,6% vs 4,1%) i trombocytopenii (1,8% vs 0,9%). Z kolei w grupie MP w porównaniu do grupy BP było więcej pacjentów z anemią (35% vs 16%) oraz trombocytopenią (18% vs 4%) w II stopniu nasilenia.

Wyniki analizy jakości życia

W badaniu wykazano:

- w globalnej ocenie zdrowia – statystycznie istotną przewagę schematu BP w 6 i 7 miesiącu, przewaga ta zaczęła się ujawniać po 4 miesiącu, wcześniej obserwowano lepsze wyniki w grupie MP, jednak brak odpowiednich szacowań statystycznych
- w ocenie funkcjonowania emocjonalnego – statystycznie istotną przewagę schematu BP w 5 i 7 miesiącu, brak szacowań dla miesiąca 6, gdzie ocena w grupie BP była gorsza, a w grupie MP – lepsza; przewaga BP nad MP zaczęła się ujawniać po 3 miesiącach, wcześniej obserwowano lepsze wyniki w grupie MP, jednak brak odpowiednich szacowań statystycznych
- w ocenie bólu – statystycznie istotną przewagę schematu BP w 6 i 7 miesiącu, przewaga ta zaczęła się ujawniać po 3 miesiącach, wcześniej w 1 miesiącu obserwowano nieco lepsze wyniki w grupie MP, w 2 i 3 miesiącu wyniki schematu BP i MP były zbliżone, jednak brak odpowiednich szacowań statystycznych.

Dostępność dowodów

Specyfiką Programu Lekowego „Leczenie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, jest stosowanie określonych terapii na późniejszych liniach leczenia – w przypadku, gdy wcześniejsze leczenie, m.in. to standardowo refundowane, nie przyniosło poprawy stanu zdrowia pacjenta. Nie ma również konieczności stosowania takiej terapii zgodnie z ChPL. W przypadku zastosowania bendamustyny w leczeniu szpiczaka mnogiego brak jest badań porównawczych w innych niż pierwsza linia. Pozostałe wyszukane w ramach przeglądu systematycznego badania nad bendamustyną wskazują, że podejmowane są próby zastosowania jej w późniejszych etapach leczenia MM, jednak są to nadal jedynie badania jednoramienne.

Ponadto zauważyć należy, że badanie Poenisch 2006 posłużyło jako podstawa do rejestracji leku w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów ze szpiczakiem mnogim w stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie/Salmona w skojarzeniu z prednizonem, u chorych powyżej 65. roku życia, niekwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib. W dostępnej analizie Agencji publikacji do w/w badania brak jest danych (m.in. analizy w

podgrupach) wskazujących na efektywność kliniczną bendamustyny w tak zdefiniowanej populacji. Brak również tego typu danych w innych publikacjach, jak również w ChPL Levact. Jedynie w uzasadnieniu Komisji Europejskiej przyznającej pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla rozważanego produktu leczniczego znajduje się zapis, że aplikant w trakcie procedury rejestracyjnej dostarczył odpowiednie szacowania.

Ocena farmakoekonomiczna

Wg danych NFZ pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C.90, którym wydano w latach 2011, 2012 oraz 2013 (do sierpnia) zgody na zastosowanie bendamustyny w PL „Leczenie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” było odpowiednio: 1, 2 oraz 1, a wartość wydanych zgód dla nich wyniosła odpowiednio: 64 276,80 PLN, 56 015,58 PLN oraz 18 442,65 PLN. W odniesieniu do pacjentów z rozpoznaniem C90.1 analogiczne dane przedstawiają się następująco: 0, 1, 3 pacjentów i 16 329,60 PLN oraz 30 640,17 PLN.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Francuski HAS w 2010 roku wydał pozytywną rekomendację odnośnie refundacji produktu leczniczego Levact w leczeniu szpiczaka mnogiego zgodnie z zapisami ChPL. Z kolei brytyjski AWMSG w 2010 roku i szkocki SMC w 2011 roku wydały w tym samym wskazaniu rekomendacje negatywne.

8. Źródła

Piśmiennictwo

Wcześniejsze opinie i rekomendacje Agencji dotyczące ocenianej technologii	
AOTM-OT-431-18/2011	http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-39-2012-Bendamustyna/11_OT_431_18_Levact_raport_22_10_2012.pdf
RP 98/2012	http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-39-2012-Bendamustyna/U_28_325_121029_stanowisko_98_bendamustyna_szpiczak.pdf
PA 88/2012	http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-39-2012-Bendamustyna/RP_88_2012_Levact_bendamustyna.pdf
Problem zdrowotny	
WHO ICD-10	http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C81-C96
PUO 2011	Krzakowski M., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej w porozumieniu z Polską Unią Onkologii, Via Medica, Gdańsk 2011, 78-85.
Szczeklik 2013	Szczeklik A. Choroby wewnętrzne stan wiedzy na rok 2013, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, 1720-1725.
KRN	http://epid.coi.waw.pl/krn/
Dokumentacja rejestracyjna leków	
CHMP Levact	http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Levact_29/WC500111589.pdf
FDA Treanda	http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022249s015lbl.pdf
Analiza kliniczna – wytyczne postępowania klinicznego	
NCCN 2013	http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf
BCSH 2013	http://www.bcsghguidelines.com/documents/MYELOMA_GUIDELINE_updated_29_aug_RG_jzw_%283%29.pdf
ESMO 2012	http://www.esmo.org/Guidelines-Practice/Clinical-Practice-Guidelines/Haematologic-Malignancies/Multiple-Myeloma
UKMF 2013	http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijlh.12097/pdf
PGSz 2013	http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001581413000078
PTOK 2011	http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom2/ptok_1_2011__09_Szpiczak_plazmocytowy.pdf
Analiza kliniczna – przeglądy systematyczne	
Hoy 2012	Hoy S. Bendamustine: a review of its use in the management of chronic lymphocytic leukaemia, rituximab-refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma. <i>Drugs</i> . 2012 Oct 1;72(14):1929-50.
HSO 2010	Geiger-Gritsch S. Bendamustine (R bomustin/Treanda/ Levact) for indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL), chronic lymphocytic leukaemia (CLL) and multiple myeloma Vienna: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBI-HTA). Decision Support Document: Horizon Scanning in Oncology No.10. 2010 http://eprints.hta.lbg.ac.at/884/1/DSD_HSO_Nr.10.pdf
Analiza kliniczna – badania pierwotne porównawcze	
Poenisch 2006	Poenisch W, Mitrou PS et al. Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone – a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). <i>J Cancer Res Clin Oncol</i> 2006; 132: 205-212
Analiza kliniczna – badania pierwotne jednoramienne	
Berenson 2013	Phase I/II trial assessing bendamustine plus bortezomib combination therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma <i>Br J Haematol</i> . 2013 Feb;160(3):321-30. doi: 10.1111/bjh.12129.
Fenk 2007	Escalation therapy with bortezomib, dexamethasone and bendamustine for patients with relapsed or refractory multiple myeloma <i>Leuk Lymphoma</i> . 2007 Dec;48(12):2345-51.
Lentzsch 2012	Combination of bendamustine, lenalidomide, and dexamethasone (BLD) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma is feasible and highly effective: results of phase ½ open-label, dose escalation study <i>Blood</i> . 2012 May 17;119(20):4608-13. doi: 10.1182/blood-2011-12-395715. Epub 2012 Mar 26.
Michael 2010	Bendamustine in patients with relapsed or refractory multiple myeloma <i>Eur J Med Res</i> . 2010 Jan 29;15(1):13-9.
Poenisch 2008	Combined bendamustine, prednisolone and thalidomide for refractory or relapsed multiple myeloma after autologous stem-cell transplantation or conventional chemotherapy: results of a Phase I clinical trial <i>Br J Haematol</i> . 2008 Oct;143(2):191-200. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07076.x.
Poenisch 2012	Successful treatment of patients with newly diagnosed/untreated multiple myeloma and advanced renal failure using bortezomib in combination with bendamustine and prednisone <i>J Cancer Res Clin Oncol</i> . 2012 Aug;138(8):1405-12. doi: 10.1007/s00432-012-1212-4.

Poenisch 2013	Combined bendamustine, prednisone and bortezomib (BPV) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma J Cancer Res Clin Oncol. 2013 Mar;139(3):499-508. doi: 10.1007/s00432-012-1339-3.
Poenisch 2002	Bendamustine in the treatment of multiple myeloma: results and future perspectives Seminars in oncology, 2002, 29,NO: 4 Suppl 13, 23-6
Rekomendacje refundacyjne	
HAS	http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/levact_-_ct-8297.pdf
SMC	http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/bendamustine_Levact_MM_NON_SUBMISSION_FINAL_MARCH_2011_for_website.pdf
AWMSG	http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Statement%20of%20Advice%20(MM).pdf
Inne	
Peest 1993	Peest D, Deicher H, Coldewey R, Leo R, Bartl R, Bartels H et al (1995) A comparison of polychemotherapy and melphalan/ prednisone for primary remission induction, and interferon-alpha for maintenance treatment, in multiple myeloma. A prospective trial of the German Myeloma Treatment Group. Eur J Cancer 31A(2):146-151
OMZ 26.08.2013	http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=32537

9. Aneks

9.1. Strategia Cochrane

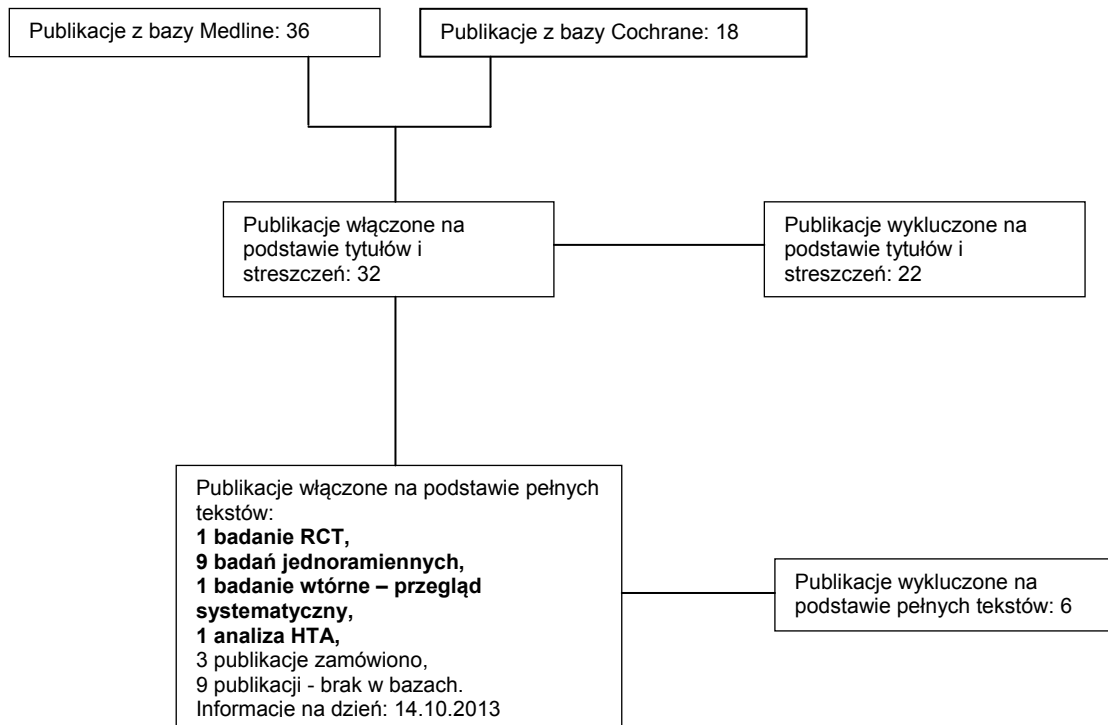
ID	Search (08.10.2013)	Hits
#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	799
#2	multiple myeloma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1640
#3	Kahler Disease:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#4	Myelomatosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	29
#5	Plasma Cell Myeloma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	68
#6	Medullary plasmacytoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#7	Plasma cell leukaemia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15
#8	Plasmacytic leukaemia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#9	Extramedullary plasmacytoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#10	Solitary plasmacytoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#11	Localized malignant plasma cell tumour:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#12	MeSH descriptor: [Plasmacytoma] explode all trees	8
#13	Plasmacytoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9
#14	Solitary myeloma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#15	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 (Word variations have been searched)	1670
#16	bendamustin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#17	bendamustine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	35
#18	bendamustinum:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#19	Bendamustine hydrochloride:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#20	Levact:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#21	Treakisym:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#22	Ribomustin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#23	Treanda:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#24	SDX-105:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#25	Cytostasan:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#26	Zimet 3393:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#27	IMET 3393:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#28	C001758:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0

#29	#16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 (Word variations have been searched)	39
#30	#15 and #29 (Word variations have been searched)	18

9.2. Strategia PubMed

ID	Search (02.10.2013)	Hits
#1	(multiple myeloma[Title/Abstract] OR multiple myeloma) OR "Multiple Myeloma"[Mesh]	36790
#2	(kahler disease[Title/Abstract] OR kahler disease	36974
#3	(myelomatosis) OR myelomatosis[Title/Abstract]	36899
#4	(plasma cell myeloma) OR plasma cell myeloma[Title/Abstract]	37434
#5	(medullary plasmacytoma) OR medullary plasmacytoma[Title/Abstract]	75
#6	(plasma cell leukemia) OR plasma cell leukemia[Title/Abstract]	5947
#7	(plasmacytic leukemia) OR plasmacytic leukemia[Title/Abstract]	5955
#8	((extramedullary plasmacytoma) OR extramedullary plasmacytoma[Title/Abstract])) OR "Plasmacytoma"[Mesh]	7658
#9	(solitary plasmacytoma) OR solitary plasmacytoma[Title/Abstract]	8921
#10	(localized malignant plasma cell tumor) OR localized malignant plasma cell tumor[Title/Abstract]	162
#11	((plasmacytoma) OR plasmacytoma[Title/Abstract]) OR "Plasmacytoma"[Mesh]	8921
#12	(plasmacytomas) OR plasmacytomas[Title/Abstract]	9184
#13	(solitary myeloma) OR solitary myeloma[Title/Abstract]	9118
#14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	48895
#15	((bendamustin) OR bendamustin[Title/Abstract]	433
#16	(bendamustinum) AND bendamustinum[Title/Abstract]	0
#17	((bendamustine) OR bendamustine[Title/Abstract]) OR "bendamustine" [Supplementary Concept]	427
#18	(bendamustine hydrochloride) OR bendamustine hydrochloride[Title/Abstract]	427
#19	(levact) OR levact[Title/Abstract]	2
#20	(treakisym) OR treakisym[Title/Abstract]	0
#21	(r bomustin) OR ribomustin[Title/Abstract]	427
#22	(treanda) OR treanda[Title/Abstract]	427
#23	(sdx-105) OR sdx-105[Title/Abstract]	2
#24	(cytostasan) OR cytostasan[Title/Abstract]	437
#25	(zimet 3393) OR zimet 3393[Title/Abstract]	429
#26	(imet 3393) OR imet 3393[Title/Abstract]	429
#27	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26	452
#28	#14 and #28	59
#29	#29 Filters: published in the last 10 years; Humans	36

9.3. Diagram QUOROM



9.4. Lista włączony i wykluczonych publikacji

Lp.	Publikacja włączona na podst. tyt./abstr.	Tytuł i autorzy/institucja	Źródło	Włączone na podst. analizy pełnego tekstu (TAK/NIE)	Jeśli NIE – dlaczego	Dostępność publikacji (+ - ściągnięta/publikacja zamówiona/brak w bazach)
Baza Medline						
1.	Anderson_2013	Multiple myeloma, version 1.2013 Anderson K.C., Alsina M., Bensinger W. i in.	J Natl Compr Canc Netw. 2013 Jan 1;11(1):11-7.	NIE	Dostępne nowsze wytyczne.	+
2.	Berenson_2013	Phase I/II trial assessing bendamustine plus bortezomib combination therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Berenson JR, Yellin O, Bessudo A. i in	Br J Haematol. 2013 Feb;160(3):321-30. doi: 10.1111/bjh.12129.	TAK – jako badanie jednoramienne		+
3.	Cheson_2010	Optimal use of bendamustine in chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphomas, and multiple myeloma: treatment recommendations from an international consensus panel. Cheson BD, Wendtner CM, Pieper A. i in.	Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2010 Feb;10(1):21-7. doi: 10.3816/CLML.2010.n.002.	NIE	Konsensus ekspertów niezrzeszonych w towarzystwa, brak informacji, czy dane pochodzą z przeglądu systematycznego. Pomimo tytułu, artykuł nie ma formy rekomendacji	+
4.	Fenk_2007	Escalation therapy with bortezomib, dexamethasone and bendamustine for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Fenk R, Michael M, Zohren F, Graef T. i in.	Leuk Lymphoma. 2007 Dec;48(12):2345-51.	TAK – jako badanie jednoramienne		+
5.	Knop_2005	The efficacy and toxicity of bendamustine in recurrent multiple myeloma after high-dose chemotherapy. Knop S, Straka C, Haen M, Schwedes R. i in.	Haematologica. 2005 Sep;90(9):1287-8.	NIE	Dostępny tylko abstrakt	+
6.	Lentzsch_2012	Combination of bendamustine, lenalidomide, and dexamethasone (BLD) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma is feasible and highly effective: results of phase 1/2 open-label, dose escalation study. Lentzsch S, O'Sullivan A, Kennedy RC, Abbas M. i in	Blood. 2012 May 17;119(20):4608-13. doi: 10.1182/blood-2011-12-395715. Epub 2012 Mar 26.	TAK – jako badanie jednoramienne		+
7.	Michael_2010	Bendamustine in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Michael M, Bruns I, Böike E, Zohren F. i in.	Eur J Med Res. 2010 Jan 29;15(1):13-9.	TAK – jako badanie jednoramienne		+
8.	Pönisch_2006	Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone-a randomized phase III study . Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K, Herold M. i in.	J Cancer Res Clin Oncol. 2006 Apr;132(4):205-12.	TAK – jako badanie główne		+
9.	Pönisch_2008	Combined bendamustine, prednisolone and thalidomide for refractory or relapsed multiple myeloma after autologous stem-cell transplantation or conventional chemotherapy: results of a Phase I clinical trial. Pönisch W, Rozanski M, Goldschmidt H. in.	Br J Haematol. 2008 Oct;143(2):191-200. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07076.x.	TAK – jako badanie jednoramienne		+
10.	Pönisch_2012	Successful treatment of patients with newly diagnosed/untreated multiple myeloma and advanced renal failure using bortezomib in combination with	J Cancer Res Clin Oncol. 2012	TAK – jako badanie		+

		bendamustine and prednisone. Pönisch W, Andrea M, Wagner I. i in.	Aug;138(8):1405-12. doi: 10.1007/s00432-012-1212-4.	jednoramienne		
11.	Pönisch_2013	Combined bendamustine, prednisone and bortezomib (BPV) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Pönisch W, Bourgeois M, Moll B. i in.	J Cancer Res Clin Oncol. 2013 Mar;139(3):499-508. doi: 10.1007/s00432-012-1339-3.	TAK – jako badanie jednoramienne		+
12.	Ramasamy_2012	Bendamustine in combination with thalidomide and dexamethasone is an effective therapy for myeloma patients with end stage renal disease. Ramasamy K, Hazel B, Mahmood S. i in.	Br J Haematol. 2011 Dec;155(5):632-4. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08754.x.	NIE	Włączono tylko 9 pacjentów – opis serii przypadków. Dostępny tylko abstrakt	+
13.	Grey_2013	Bendamustine, Thalidomide and Dexamethasone is an effective salvage regimen for advanced stage multiple myeloma. Grey-Davies E, Bosworth JL, Boyd KD. i in.	Br J Haematol. 2012 Feb;156(4):552-5; author reply 555. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08887.x.	NIE	Przegląd niesystematyczny	+
14.	Damaj_2012	Efficacy of bendamustine in relapsed/refractory myeloma patients: results from the French compassionate use program. Damaj G, Malard F, Hulin C. i in.	Leuk Lymphoma. 2012 Apr;53(4):632-4. doi: 10.3109/10428194.2011.622422.	?	?	Publikacja niedostępna na czas oddania raportu
15.	HSO_2010	Bendamustine (R bomustin®/Treanda®/ Levact®) for indolent non-Hodgkin's lymphoma, chronic lymphocytic leukaemia and multiple myeloma. Dr. MMag. Sabine Geiger-Gritsch	DSD: Horizon Scanning in Oncology Nr. 010 ISSN online 2076-5940	TAK – analiza HTA		+
16.	Hoy_2012	Bendamustine: a review of its use in the management of chronic lymphocytic leukaemia, rituximab-refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma. Hoy SM. Adis, Auckland, New Zealand	. Drugs. 2012 Oct 1;72(14):1929-50.	TAK – jako badanie wtórne		+
Baza Cochrane						
17.	Pönisch_2002_1	Bendamustine in the treatment of multiple myeloma: results and future perspectives. Pönisch W, Niederwieser D.	Seminars in oncology, 2002, 29,NO: 4 Suppl 13, 23-6	TAK – jako badanie jednoramienne		+
18.	Pönisch_2006 (dupl kat nr 8.)	Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone-a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). Pönisch W., Mitrou P.S., Merkle K. i in.	Journal of cancer research and clinical oncology, 2006, vol.132, no. 4, pg.205-12	TAK		+
19.	Blumenstengel_1998	Bendamustin vs. Melphalan in the primary treatment of multiple myeloma (MM). A randomized prospective study Blumenstengel K., Ruffert K. i in.	Journal of Cancer Research & Clinical Oncology, 1998, vol.124, Suppl 1, pg.R86	NIE	Brak dostępu do publikacji	Brak w bazach
20.	Blumenstengel_1998 (duplikat nr 18.)	Bendamustin vs. Melphalan in the primary treatment of multiple myeloma (MM). A randomized prospective study [abstract] Blumenstengel K., Ruffert K. i in.	Journal of Cancer Research & Clinical Oncology, 1998, vol.124, Suppl 1,	NIE	Publikacja w formie abstraktu; Brak dostępu do publikacji	Brak w bazach

21.	Pönisch_2000_1	A randomized study of bendamustine / prednisone versus melphalane / prednisone in the treatment of multiple myeloma. Pönisch W., Mitrou P.S., Merkle K. i in.	pg.R86 Journal of Cancer Research & Clinical Oncology, 2000, vol.126, Suppl 1, pg.R86-7	NIE	Dostępny tylko abstraktu	+
22.	Pönisch_1999	Multicentric prospective randomised trial of bendamustine/prednisone versus melphalane/prednisone in 136 previously untreated patients with multiple myeloma [abstract] Pönisch W., Mitrou P.S., Merkle K. i in.	Annals of Oncology, 1999, vol. 10, Suppl 3, pg.126	NIE	Dostępny tylko abstraktu	+
23.	Pönisch_2002_2	Bendamustine shows superior results compared to standard melphalan in the primary therapy of multiple myeloma. Pönisch W., Mitrou P.S., Merkle K. i in.	Journal of Cancer Research & Clinical Oncology, 2002, vol. 128, Suppl 1, pg.S62-3	NIE	Dostępny tylko abstraktu	+
24.	Pönisch_2000_2	Bendamustine/prednisone versus melphalane/prednisone in the primary treatment of multiple myeloma: an updated analysis of the 94BP01 protocol. Pönisch W., Mitrou P.S., Merkle K. i in.	Blood, 2000, vol. 96, no. 11, pg. 759a	NIE	Brak dostępu do publikacji	Brak w bazach
25.	Pönisch_1999 (duplikat nr 21.)	Multicentric prospective randomised trial of bendamustine/prednisone versus melphalane/prednisone in 136 previously untreated patients with multiple myeloma. Pönisch W., Mitrou P.S., Merkle K. i in.	Annals of Oncology, 1999, vol. 10, Suppl 3, pg.126	?	?	Publikacja niedostępna na czas oddania raportu
26.	Pönisch_1998	A randomized multicenter study of bendamustine/prednisone versus melphalane/prednisone in the treatment of multiple myeloma: a preliminary report. Pönisch W., Mitrou P.S., Merkle K. i in.	Annals of Hematology, 1998, vol. 77 Suppl 2, pg. S102	NIE	Brak dostępu do publikacji	Brak w bazach
27.	Pönisch_2002_3	Bendamustine / prednisone versus melphalan / prednisone in the primary treatment of multiple myeloma: a randomized phase III study of the east german study group group for hematology/oncology (osho) [abstract] Pönisch W., Mitrou P.S., Merkle K. i in.	Hematology Journal, 2002, vol. 3, Suppl 1, pg. 337-338	NIE	Publikacja w formie abstraktu; Brak dostępu do publikacji	Brak w bazach
28.	Pönisch_2000 (duplikat nr 24.)	Multicentric prospective randomized trial of bendamustine/prednisone versus melphalane/prednisone in 136 patients with multiple myeloma [abstract] Pönisch W., Mitrou P.S., Merkle K. i in.	Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, 2000, vol. 19; pg. 9a, Abstract 25	?	?	Publikacja niedostępna na czas oddania raportu
29.	Pönisch_1999 (duplikat nr 25.)	A randomized multicenter study of bendamustine/prednisone versus melphalane/prednisone in the treatment of multiple myeloma: a preliminary report [abstract] Pönisch W., Mitrou P.S., Merkle K. i in.	Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, 1999; vol.18, pg. 18a	NIE	Publikacja w formie abstraktu; Brak dostępu do publikacji	Brak w bazach
30.	Pönisch_2005	Bendamustine in combination with thalidomide and prednisolone in patients with refractory or relapsed multiple myeloma. Preliminary results of a phase I clinical trial [Abstract No. 0848] Pönisch W., Rozanski M. i in.	Haematologica, the hematology journal: abstract book, 2005, vol. 90, Suppl 2	NIE	Brak dostępu do publikacji	Brak w bazach
31.	Pönisch_1999 (duplikat nr 25.)	A randomized multicenter study of bendamustine/prednisone versus melphalan/prednisone in the primary treatment of multiple myeloma [abstract] Pönisch W., Mitrou P.S., Merkle K. i in.	Blood, 1999, vol. 94, no.10 Suppl 1, pg. 123a	NIE	Publikacja w formie abstraktu; Brak dostępu do publikacji	Brak w bazach
32.	Pönisch_2002 (duplikat nr 26.)	Bendamustine/prednisone versus melphalan/prednisone in the primary treatment of multiple myeloma: a randomized phase III study of the East German Study Group for Hematology/Oncology (OSHO) [abstract] Pönisch W., Mitrou P.S., Merkle K. i in.	7th Congress of the European Hematology Association, 2002	NIE	Publikacja w formie abstraktu; Brak dostępu do publikacji	Brak w bazach

10. Załączniki

Agencja Oceny Technologii Medycznych Podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr: AOTM-OT-431-18/2011, Warszawa, październik 2012