Agencja Oceny Technologii Medycznych

Wydział Oceny Technologii Medycznych

MabCampath® *(alemtuzumab)* leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0394

Warszawa, luty 2011

W przygotowaniu raportu udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

[redacted] – analitycy Wydziału Oceny Technologii Medycznych; [redacted] – Dział Informacji Naukowej i Szkoleń.

Osoby uczestniczące w pracach nad raportem nie zadeklarowały żadnego konfliktu interesów.

W toku prac występowano o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

[redacted]

10. [redacted]

Otrzymano opinie od ekspertów, których nazwiska są wyboldowane.

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

[redacted]

Zastosowane skróty:

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

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

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

ADEC	Australian Drug Evaluation Committee
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BCSH	British Committee for Standards in Haematology
BR	schemat leczenia: bendamustyna, rytuksymab
CCO	Cancer Care Ontario
CHOP	schemat leczenia: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CLL	(ang. chronic lymphocytic leukemia) przewlekła białaczka limfocytowa
CR	(ang. complete response) całkowita odpowiedź na leczenie;
CR/CCR	całkowita odpowiedź na leczenie/kliniczna całkowita remisja
CRD	Centre for Reviews and Dissemination

Del.	delecja
EPOCH	schemat leczenia: etoposid, prednizolon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna
ESMO	European Society for Medical Oncology
FC	schemat leczenia: fludarabina, cyklofosfamid
FCR	schemat leczenia: fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab
FDA	Food and Drug Administration
FR	schemat leczenia: fludarabina, rytuksymab
HDMP	wysoka dawka metyloprednizolonu
HDMPR	schemat leczenia: wysoka dawka metyloprednizolonu, rytuksymab
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NNT	(ang. number needed to treat)
OFAR	schemat leczenia: oksaliplatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab
OR	(ang. odds ratio) iloraz szans
OR	(ang. overall response) ogólna odpowiedź na leczenie
ORR	(ang. overall response rate) ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie, całkowity odsetek odpowiedzi na leczenia, wskaźnik ogólnej odpowiedzi
OS	(ang. overall survival) całkowite przeżycie
PBL	przewlekła białaczka limfocytowa
PCR	schemat leczenia: pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab
PD	(ang. progressive disease) progresja choroby
PFS	(ang. progression free survival) czas przeżycia bez progresji choroby; czas do progresji; czas wolny od progresji choroby
PML	(ang. progressive multifocal leukoencephalopathy) postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia
PR	(ang. partial response/remission) częściowa odpowiedź/remisja
RD	(ang. risk difference)
SD	(ang. stable disease) stabilizacja choroby
SMC	Scottish Medicines Consortium
TTNT	(ang. time to next treatment) czas do zastosowania kolejnej terapii
TTP	(ang. time to progression) czas do progresji choroby
TTR	(ang. time to re-treatment) czas do ponownego leczenia
TTTF	(ang. time to treatment failure) czas od przyjęcia 1. dawki leku do progresji choroby, alternatywnego leczenia lub zgonu (traktowanych jako niepowodzenie leczenia)
WHO	World Health Organization

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku ... 6
2. Problem decyzyjny ... 8
2.1. Problem zdrowotny ... 8
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia ... 10
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej ... 11
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli ... 11
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych ... 12
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej ... 14
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory ... 15
2.3.1. Interwencje ... 15
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne ... 15
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane ... 15
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek ... 15
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie ... 16
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną ... 16
2.3.2. Komparatory ... 17
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu ... 17
2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję 18
2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce ... 18
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce ... 19
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce ... 19
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną ... 20
3. Opinie ekspertów ... 21
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej ... 22
4.1. Rekomendacje kliniczne ... 22
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych ... 27
5. Finansowanie ze środków publicznych ... 30
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce ... 30
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach ... 32
6. Wskazanie dowodów naukowych ... 33
6.1. Analiza kliniczna ... 33
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej ... 33
6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi ... 37
6.1.3. Wyniki analizy klinicznej ... 37
6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna ... 37
6.1.3.1.1. Informacje z raportu ... 37
6.1.3.2. Bezpieczeństwo ... 40

6.1.3.2.1. Informacje z raportu ... 40
6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje ... 41
6.2. Analiza ekonomiczna ... 44
6.2.1. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi ... 44
6.2.2. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej ... 45
6.2.2.1. Informacje z raportu ... 45
6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia ... 47
6.3.1. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM ... 47
6.3.2. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia ... 47
6.3.2.1. Informacje z raportu ... 47
6.3.3. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne ... 52
7. Podsumowanie ... 53
7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę ... 53
7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich ... 53
7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu ... 54
8. Piśmiennictwo ... 57
9. Załączniki ... 58

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego	10-04-20 MZ-PLE-460-8365-246/GB/10
Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD)	10-12-31 (I termin); 11-03-31 (II termin; pismo znak: MZ-PLE/460/8365/351/GB/10 z 22.11.2010r.[1])

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabCampath® (alemtuzumab)

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

X *o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy*

X *o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy*

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

☐ *podstawowej opieki zdrowotnej*

☐ *ambulatoryjnej opieki specjalistycznej*

☐ *leczenia szpitalnego*

☐ *opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień*

☐ *rehabilitacji leczniczej*

☐ *świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej*

☐ *leczenia stomatologicznego*

☐ *lecznictwa uzdrowiskowego*

☐ *zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze*

☐ *ratownictwa medycznego*

☐ *opieki paliatywnej i hospicyjnej*

☐ *świadczeń wysokospecjalistycznych*

X *programów zdrowotnych*

X *w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ*

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

☐ *zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu*

☐ *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

☐ *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

☐ *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*

☐ *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

[1] AW-3

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

AOTM nie dysponuje informacją o ew. wnioskodawcy.

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

Brak informacji.

Data sporządzenia wniosku:

AOTM nie dysponuje informacją o ew. wnioskodawcy.

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku:

Do AOTM nie wpłynęła informacja o ew. wniosku.

Wnioskowana technologia medyczna:

alemtuzumab (MabCampath®)

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

Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej.

Wnioskodawca (pierwotny):

AOTM nie dysponuje informacją, kto jest pierwotnym wnioskodawcą.

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (wg ChPL):
Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Holandia

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny
metyloprednizolon	Pfizer Europe MA EEIG
	Orion Corporation
rytuksymab	Roche Registration Ltd. (MabT era)
cyklofosfamid	Bayer Hellas AEBE
	Baxter Polska Sp. z o.o.
doksorubicyna	Pfizer Europe MA EEIG
	Instytut Biotechnolgii i Antybiotyków
	Medac GmbH
	Ebewe Pharma GmbH Nfg. KG
	PLIVA Kraków Zakłady Farmaceutyczne S.A.
	Schering-Plough Europe
	Ce halon Europe
winkrystyna	Gedeon Richter Plc
	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
prednizon	Nitec Pharma GmbH
bendamustyna	Astellas Pharma GmbH
	Cephalon (USA)

Na podstawie:
- obwieszczenia Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych I Produktów Biobójczych z dnia 30 marca 2010 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej
- strony internetowe: EMA i FDA

2. Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia, dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapia niestandardowa) – **leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej** przy wykorzystaniu **produktu leczniczego MabCampath® (alemtuzumab)**, **w terminie do 31 grudnia 2010 roku,** otrzymano pismem z dnia 19.04.2010r., znak: MZ-PLE-460-8365-246/GB/10.

Produkt leczniczy MabCampath® (alemtuzumab) zarejestrowano we wskazaniu:
leczenie pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową B-komórkową, u których skojarzona chemioterapia zawierająca fludarabinę nie jest właściwa.

Prezes AOTM pismem znak: AOTM/3982/OT/073/353/10/BO z dnia 16.11.2010r. zwrócił się do MZ z prośbą o zmianę terminu wydania powyższej rekomendacji z uwagi na termin przekazania przez podmiot odpowiedzialny analiz HTA.

W korespondencji z dnia 22.11.2010r. znak: MZ-PLE-460-8365-351/GB/10 wyrażono zgodę na przesunięcie terminu **przygotowania** powyższej **rekomendacji na dzień 31 marca 2011r.**

Źródło: AW-1; AW-2; AW-3

Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego przekazał następujące analizy HTA:

- Analiza problemu decyzyjnego; Alemtuzumab w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej; Wersja 1.0; [redacted]
- Przegląd systematyczny; Alemtuzumab w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej; Wersja 1.0; [redacted]
- Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny; Alemtuzumab w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej; Wersja 1.0; [redacted]
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia; Alemtuzumab w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej; Wersja 1.0; [redacted]

Źródło: AW-6; AW-7; AW-8; AW-9

2.1. Problem zdrowotny

(Wykorzystano informacje z raportu nr AOTM-OT-0436 „Ocena raportu ws. oceny leku: Fludara Oral® (fludarabini phosphas) w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową typu B –komórkowego")

Przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa (B-CLL) należy do grupy przewlekłych białaczek limfatycznych, które charakteryzują się zazwyczaj powolnym przebiegiem, występują u osób dorosłych, a ich częstość wzrasta z wiekiem. B-CLL jest chorobą nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej, innych narządach.[2]

Naturalna historia CLL charakteryzuje się dużą heterogennością. U około 30% chorych obserwuje się długie, nawet 10–20−letnie przeżycie, zwykle bez leczenia. U pozostałych chorych białaczka wykazuje od początku agresywny przebieg lub wczesną progresję po zastosowanej terapii. Dla precyzyjnej oceny rokowania i wyboru optymalnego leczenia CLL istotne jest określenie czynników prognostycznych. Systemami rokowniczymi są klasyfikacje Rai i Bineta, uwzględniające parametry kliniczne (limfadenopatia i hepatosplenomegalia) oraz laboratoryjne (niedokrwistość i małopłytkowość). Wadą tych klasyfikacji jest nieuwzględnianie wyników badań obrazowych oraz możliwej immunizacyjnej etiologii niedokrwistości i/lub małopłytkowości.[3]

B-CLL należy do chorób rzadkich z częstością występowania 1-5 / 10 000 przypadków.[4]

[2] Szczeklik A.: Choroby wewnętrzne; tom II; wyd. 1; Kraków 2006

[3] AW-18

[4] http://www.orpha.net/

Klasyfikacje stopnia zaawansowania CLL:

Stopień	Odsetek chorych	Limfo-cytoza	Limfa-denopatia	Powiększenie śledziony i/lub wątroby	Hb < < 11 g/dl	PLT < < 100 tys./ /μl	Mediana przeżycia (lata)
Klasyfikacja Rai							
0	30	+	–	–	–	–	12,5
I	25	+	+	–	–	–	8,4
II	25	+	±	+	–	–	6
III	10	+	±	±	+	–	1,5
IV	10	+	±	±	±	+	1,5
Klasyfikacja Bineta							
A	60	Zajęcie ≤ 3 obszarów limfatycznych*					> 10
B	30	Zajęcie > 3 obszarów limfatycznych*					5
C	10	Hb < 10 g/dl lub PLT < 100 tys./μl					2

*Spośród 5 obszarów: powiększenie węzłów chłonnych (jedno- lub obustronnie) szyjnych, pachowych, pachwinowych, śledziony, wątroby; Hb — hemoglobina (*hemoglobin*), PLT (*platelets*) — płytki krwi

Źródło: AW- 18

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

Czynnik prognostyczny	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko
Klasyczne		
System Bineta	A	B, C
Naciekanie szpiku kostnego	Nierozlany	Rozlany
Atypowa morfologia	Nie	Tak
Czas zdwojenia limfocytozy	≤ 12 miesięcy	> 12 miesięcy
Nowe		
Markery surowicze*	Prawidłowe	Podwyższone
Kariotyp	Prawidłowy, 13q-	11q-, 17p-
CD38	≤ 30%	> 30%
IgV_H	Zmutowany	Niezmutowany
ZAP-70	Ujemny	Dodatni

*$Beta_2$-mikroglobulina, kinaza tymidynowa, sCD23; IgV_H — łańcuch ciężki immunoglobuliny

Źródło: AW- 18

Kryterium diagnostyczne B-CLL wg National Cancer Institute:

- limfocytoza krwi obwodowej ≥5000/μl;
- limfocyty morfologicznie dojrzałe, a prolimfocyty i komórki limfoplazmacytoidalne stanowią < 55%;
- limfocyty w biopsji aspiracyjnej szpiku stanowią >30% komórek, przy prawidłowej komórkowości szpiku;
- monoklonalna ekspresja łańcuchów lekkich immunoglobulin;
- ekspresja markerów linii B (CD19, CD20, CD23);
- ekspresja CD5.

Wymagane jest spełnienie wszystkich powyższych kryteriów.

Epidemiologia

B-CLL jest najczęstszą postacią białaczki w Europie i Ameryce Północnej. Zapadalność roczna wynosi ~3,5/100 000 i wzrasta z wiekiem (>60 rż. wynosi ~20/100 000). Szczyt zachorowalności przypada w wieku 65-70 lat, białaczka ta bardzo rzadko występuje przed 30. rż., w grupie wiekowej < 55 rż. występuje ~30% przypadków B-CLL. Choroba występuje dwukrotnie częściej u mężczyzn.

Etiologia i patogeneza

Etiologia jest nieznana, aczkolwiek blisko 10% chorych na B-CLL ma w swojej rodzinie chorego na B-CLL lub inny nowotwór układu chłonnego. W drugim pokoleniu choroba występuje zwykle 10-20 lat wcześniej i ma bardziej agresywny przebieg.

Obraz kliniczny

U ponad połowy chorych w chwili rozpoznania B-CLL nie ma objawów klinicznych i stwierdza się tylko limfocytozę w rutynowym badaniu morfologii krwi.

Objawy podmiotowe:

- utrata masy ciała o 10% w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
- gorączka (>38°C) utrzymująca się przez >2 tygodnie bez współistnienia zakażenia;
- wzmożona potliwość w nocy bez współistnienia zakażenia;
- znaczne osłabienie, nadmierna męczliwość uniemożliwiająca wykonywanie pracy lub codziennych czynności;
- objawy związane z powiększeniem śledziony – uczucie pełności w jamie brzusznej, ból brzucha.

Objawy przedmiotowe:

- powiększenie węzłów chłonnych (u ~87%);
- powiększenie śledziony (u ~54%);
- powiększenie wątroby (u ~14%);
- powiększenie innych narządów limfatycznych – pierścienia Waldeyera;
- zajęcie narządów pozalimfatycznych, najczęściej skóry (u <5%).

Leczenie

Wskazania do rozpoczęcia leczenia:

- objawy ogólne (tzw. objawy B);
- niedokrwistość lub małopłytkowość, wywołane naciekaniem szpiku;
- niedokrwistość hemolityczna lub małopłytkowość, spowodowane autoimmunizacją;
- znaczne (>10cm) lub narastające powiększenie węzłów chłonnych bądź znaczne powiększenie śledziony, wywołujące objawy uciskowe;
- bardzo duża limfocytoza, wywołująca objawy nadmiernej lepkości (zazwyczaj >500 000/µl);
- szybko narastająca limfocytoza (>50% w ciągu 2 miesięcy) z czasem podwojenia limfocytów < 6 miesięcy;
- hipogammaglobulinemia ze zwiększoną podatnością na zakażenia bakteryjne;
- stopień kliniczny III-IV st. wg Rai"a, stadium A z cechami progresji choroby B i C wg Bineta.

Chorzy, u których w chwili rozpoznania stwierdzono stopień 0 wg klasyfikacji Raia lub okres A wg klasyfikacji Bineta, żyją średnio ~10 lat i nie wymagają leczenia, podobnie chorzy we wczesnych okresach klinicznych z grudkowym naciekaniem szpiku oraz małą i stabilną limfocytozą.[5]

2.1.1.Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Wg opinii ekspertów
Następstwa choroby wiążą się z:

Opinia [redacted]

- przewlekłym cierpieniem, przewlekłą chorobą;
- obniżeniem jakości życia (trwałym lub przejściowym).

Opinia [redacted]

- przedwczesnym zgonem;
- niezdolnością do samodzielnej egzystencji;
- niezdolnością do pracy;
- przewlekłym cierpieniem, przewlekłą chorobą;

[5] Szczeklik A.: Choroby wewnętrzne; tom II; wyd. 1; Kraków 2006

- obniżeniem jakości życia;
- przewlekła białaczka limfocytowa jest nieuleczalną choroba nowotworową; właściwe leczenie może przedłużyć życie chorych i poprawić jego jakość.

Opinia [redacted]

- przedwczesnym zgonem;
- niezdolnością do samodzielnej egzystencji;
- niezdolnością do pracy;
- przewlekłym cierpieniem, przewlekłą chorobą;
- obniżeniem jakości życia;

Wszystkie wymienione następstwa mogą mieć miejsce w przypadku nieopanowanej progresji choroby.

Opinia [redacted]

- niezdolność do pracy;
- niezdolność do samodzielnej egzystencji;
- przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba;
- obniżenie jakości życia.

W przypadku postępu procesu chorobowego dochodzi do osłabienia, niedokrwistości, nawracających infekcji, powiększenia węzłów chłonnych, zajęcia szpiku kostnego, skazy krwotocznej (małopłytkowość), organomegalii (hepatosplenomegalia), nacieków występujących w płucach, tkankach miękkich, zwiększenia wartości leukocytozy, aplazji czerwonokrwinkowej, hipogamma-globulinemii .

Wiąże się o z długotrwałą nieobecnością pacjenta w życiu zawodowym, rodzinnym.

Wielokrotne pobyty szpitalne związane z koniecznością leczenia zarówno choroby podstawowej, jak i powikłań. Jednocześnie konieczność transfuzji koncentratów krwi, zastosowania napromieniania, antybiotykoterapii i innych.

Znaczne obniżenie jakości życia w każdej formie (fizycznej, psychicznej, rodzinnej, zawodowej, seksualnej).

Źródło: AW-26; AW-27; AW-28; AW-36

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Wg opinii ekspertów
Istotność rozpatrywanej technologii medycznej:

Opinia [redacted]

- ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia

Opinia [redacted]

- zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi
- poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość.

Opinia [redacted]

- zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi.

Alemtuzumab może wywołać częściową lub całkowitą remisję, a także remisję molekularną, co wiąże się ze znaczącym wydłużeniem życia w porównaniu z chorymi bez takiej odpowiedzi.

Opinia [redacted]

- ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia;
- poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość.

Dotychczas celem leczenia CLL było utrzymywanie pod kontrolą limfocytozy oraz eliminowanie systemowych objawów choroby. Obecnie celem leczenia stało się uzyskanie całkowitej remisji choroby, wydłużenie okresu czasu bez nawrotu choroby, a także wydłużenie życia i poprawa jego jakości z utrzymaniem aktywności zawodowej, szczególnie w przypadku osób młodszych.

Źródło: AW-26; AW-27; AW-28; AW-36

2.2.2.Opis świadczeń alternatywnych

Komparatory wg analizy Przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

- w populacji chorych opornych na fludarabinę:

metyloprednizolon ± rytuksymab

Metyloprednizolon

Grupa farmakoterapeutyczna wg ATC: leki hormonalne do stosowania wewnętrznego – kortykosteroidy do stosowania wewnętrznego, kod: H02AB04
Mechanizm działania: metyloprednizolon po przejściu przez błony komórkowe wiąże się ze specyficznymi receptorami umiejscowionymi w cytoplazmie. Kompleksy te wnikają następnie do jądra komórkowego, wiążą się z DNA i stymulują transkrypcję mRNA oraz dalszą syntezę rożnych enzymów, które uważa się za odpowiedzialne za liczne efekty glikokortykosteroidów, obserwowane po użyciu ogólnym. Glikokortykosteroidy wywierają znaczny wpływ na procesy zapalne i immunologiczne: redukują liczbę komórek aktywnych immunologicznie w okolicy ogniska zapalnego, zmniejszają światło naczyń krwionośnych, stabilizują błony lizosomalne, hamują fagocytozę, zmniejszają produkcję prostaglandyn i ich pochodnych. Większość efektów aktywności kortykosteroidów wynika z modyfikacji funkcji enzymów, a nie z bezpośredniego działania.
Wskazania: metyloprednizolon powinien być stosowany jedynie objawowo, za wyjątkiem przypadków zaburzeń endokrynologicznych, gdy jest stosowany w leczeniu substytucyjnym. Metyloprednizolon wskazany jest w:

- chorobach nowotworowych w leczeniu paliatywnym (białaczki i chłoniaki u dorosłych, ostra białaczka u dzieci, poprawa jakości życia pacjentów z nowotworami w stadium terminalnym);
- zaburzeniach endokrynologicznych (związanych głownie z niedoczynnością kory nadnerczy);
- chorobach reumatycznych (jako leczenie wspomagające do krótkotrwałego stosowania w czasie epizodu zaostrzenia lub pogorszenia stanu zdrowia);
- układowych chorobach tkanki łącznej (w okresie zaostrzenia lub jako leczenie podtrzymujące);
- chorobach dermatologicznych, alergicznych (leczenie ciężkich chorób alergicznych, gdy inne metody leczenia są nieskuteczne);
- chorobach oczu (ciężkie ostre i przewlekłe procesy alergiczne i zapalne obejmujące oko i jego przydatki);
- chorobach układu pokarmowego (w zaostrzonym przebiegu);
- chorobach układu oddechowego, nerwowego;
- chorobach hematologicznych, obrzękach.

Rytuksymab

Grupa farmakoterapeutyczna wg ATC: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; cytostatyki; pozostałe leki przeciwnowotworowe; przeciwciała monoklonalne, kod: L 01 XC 02.
Mechanizm działania: rytuksymab to chimeryczne przeciwciało monoklonalne ludzko-mysie, wytwarzane metodą inżynierii genetycznej. Lek ten jest glikozylowaną immunoglobuliną, zawierającą ludzkie sekwencje stałe IgG1 oraz złożone z łańcuchów lekkich i ciężkich mysie sekwencje zmienne. Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy (rozpadu) komórek B.
Wskazania: rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią wskazany jest u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów oraz opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Ponadto lek ten stosowany jest również w leczeniu:

- wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią;
- podtrzymującym u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z rytuksymabem;

- chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii (wskazanie to dotyczy monoterapii rytuksymabem);
- chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon);
- reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS); w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim RZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny, w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów.

CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) ± rytuksymab

cyklofosfamid

Grupa farmakoterapeutyczna wg ATC: leki alkilujące; analogi iperytu azotowego, kod: L01 AA 01
Mechanizm działania: Cyklofosfamid to lek cytostatyczny z grupy oksazafosforyn, spokrewniony pod względem chemicznym z iperytem azotowym. Jego działanie cytotoksyczne oparte jest na interakcji pomiędzy jego alkilującymi metabolitami a DNA. W wyniku alkilacji następuje fragmentacja łańcuchów DNA oraz rozerwanie wiązań krzyżowych DNA białko. Stężenie leku we krwi po podaniu dożylnym jest równe stężeniu po podaniu doustnym.
Wskazania: Cyklofosfamid jest stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym – łącznie lub naprzemiennie z innymi lekami przeciwnowotworowymi w leczeniu następujących chorób nowotworowych:

- białaczka: przewlekła białaczka limfocytowa, przewlekła białaczka szpikowa;
- ostra białaczka mieloblastyczna, ostra białaczka monocytowa, ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci;
- chłoniak złośliwy nieziarniczy (stopnia III i IV wg podziału Ann Arbor), ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniaki nieziarnicze (chłoniak limfocytowy, chłoniak histiocytowy), chłoniak Burkitt`a;
- szpiczak mnogi;
- ziarniak grzybiasty w stopniu zaawansowanym;
- nerwiak zarodkowy w stopniu rozsianym;
- gruczolakorak jajnika;
- siatkówczak płodowy;
- rak sutka;
- leczenie immunosupresyjne w przypadku przeszczepu szpiku kostnego;
- choroby nienowotworowe: potwierdzony biopsją zespół nerczycowy „minimalnej zmiany" u dzieci.

Doksorubicyna

Grupa farmakoterapeutyczna wg ATC: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; cytostatyki; antybiotyki cytotoksyczne i związki pochodne; antracykliny i związki pochodne, kod: L01 DB 01
Mechanizm działania: doksorubicyna to cytostatyk z grupy antybiotyków antracyklinowych, który jest lekiem bardziej aktywnym i mniej kardiotoksycznym od substancji wyjściowej – daunorubicyny. Wbudowuje się do nici DNA, powodując jej miejscowe rozerwanie, w wyniku czego dochodzi do szybkiego zatrzymania mitozy i syntezy kwasów nukleinowych. Powoduje także powstawanie aberracji chromosomowych w komórkach.
Wskazania: stosowanie doksorubicyny wskazane jest w przypadku guzów litych, takich jak: rak sutka, płuca, pęcherza moczowego, tarczycy, jajnika, mięsak kości i tkanek miękkich, guz Wilmsa (nefroblastoma) i neuroblastomy, a także w przypadku nowotworów układu krwiotwórczego i limfatycznego, takich jak: ostra białaczka szpikowa i limfoblastyczna, chłoniaki nieziarnicze i ziarnica złośliwa.
Lek można podawać dożylnie (we wlewie), dotętniczo i dopęcherzowo. Preparatu nie można podawać doustnie, domięśniowo i dokanałowo.

Winkrystyna

Grupa farmakoterapeutyczna wg ATC: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; cytostatyki; alkaloidy i inne związki pochodzenia naturalnego; alkaloidy Vinca i ich analogi, kod: L 01 CA 02.
Mechanizm działania: winkrystyna to cytostatyk należący do grupy alkaloidów *Vinca rosea*, blokujący powstawanie mikrotubul tworzących wrzeciona mitotyczne, w rezultacie doprowadzający do zahamowania podziału komórki na etapie metafazy.
Wskazania: winkrystyna stosowana jest w chemioterapii nowotworów, szczególnie w przypadku: ziarnicy złośliwej, złośliwych chłoniaków nieziarniczych, ostrej białaczki limfoblastycznej, drobnokomórkowego raka płuca, raka sutka, mięśniako – mięsaka prążkowano-komórkowego, mięsaka Ewinga, guza Wilmsa, nerwiaka zarodkowego współczulnego (neuroblastoma).

Winkrystyna stosowana jest wyłącznie dożylnie.

Prednizon

Grupa farmakoterapeutyczna wg ATC: leki hormonalne do stosowania wewnętrznego; kortykosteroidy do stosowania wewnętrznego; kortykosteroidy; glikokortykosteroidy, kod: H 02 AB 07.
Mechanizm działania: prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, o silnym działaniu przeciwzapalnym. Preparat hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Mechanizmy działania immunosupresyjnego nie są całkowicie poznane, ale prednizon może hamować komórkowe reakcje immunologiczne jak również specyficzne mechanizmy związane z odpowiedzią immunologiczną. Zmniejsza liczbę limfocytów T, monocytów i granulocytów kwasochłonnych. Hamuje syntezę i powoduje zwiększenie degradacji białek w tkance limfoidalnej, łącznej, mięśniowej i skórze. Prednizon zwiększa dostępność glukozy, poprzez indukcję enzymów glukoneogenezy w wątrobie, pobudzenie katabolizmu białek (co zwiększa ilość aminokwasów biorących udział w glukoneogenezie) i zmniejszenia zużycia glukozy w tkankach obwodowych.
Wskazania: Stosowanie prednizonu wskazane jest w bardzo wielu schorzeniach, m.in. w chorobach nowotworowych, z równoczesnym leczeniem przeciwnowotworowym lub paliatywnym, takich jak białaczki (ostre lub przewlekłe) i chłoniaki u dorosłych. Inne wskazanie obejmują: zaburzenia endokrynologiczne, kolagenozy, choroby dermatologiczne, choroby przewodu pokarmowego, zespół nerczycowy, choroby neurologiczne, choroby oka, choroby układu oddechowego, choroby reumatyczne (jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia), niereumatyczne choroby układu kostno-stawowego.

Bendamustyna ± rytuksymab

Bendamustyna

Mechanizm działania: bendamustyna jest dwufunkcyjną pochodną mechloretaminy zawierającą pierścień benzimidazolu, należącą do grupy leków alkilujących. Jej działanie polega na wiązaniu się z łańcuchami DNA komórek, podczas ich reprodukcji, przez co zatrzymuje podział komórek. W konsekwencji, następuje zahamowanie podziału komórek nowotworowych i spowolnienie wzrostu nowotworu. Bendamustyna jest aktywna zarówno wobec uśpionych komórek nowotworowych, jaki i komórek ulegających podziałowi. Dokładny mechanizm działania bendamustyny pozostaje nieznany.
Wskazania: bendamustyna stosowana jest w następujących chorobach nowotworowych:
- przewlekła białaczka limfocytowa (u pacjentów, u których leczenie fludarabiną jest niewłaściwe);
- chłoniak nieziarniczy o powolnym przebiegu (u pacjentów z postępującą chorobą lub po podaniu rytuksymabu);
- szpiczak mnogi (stosowana łącznie z prednizonem u pacjentów starszych niż 65 lat, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu szpiku i nie mogą być leczeni talidomidem lub bortezomibem).

➢ w populacji ze zdiagnozowaną del(17p) i/lub del(11q)

metyloprednizolon ± rytuksymab

Źródło: AW-8

2.2.3.Liczebność populacji wnioskowanej

Na podstawie danych uzyskanych z NFZ

Rok	L. pacjentów z rozpoznaniem B-CLL	Kontynuacja leczenia B-CLL alemtuzumabem: (T-tak, N-nie)	L. pacjentów z rozpoznaniem B-CLL leczonych alemtuzumabem	Liczba wydanych zgód na leczenie B-CLL alemtuzumabem
2008	[redacted]	bd*	[redacted]	[redacted]
2009	[redacted]	T	[redacted]	[redacted]
		N	[redacted]	[redacted]
2010	[redacted]	T	[redacted]	[redacted]
		N	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Źródło: AW-10

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1.Interwencje

Interwencja:	MabCampath® (alemtuzumab)
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Przeciwciało monoklonalne (L01XC04).
Mechanizm działania	Alemtuzumab powoduje rozpad limfocytów w wyniku wiązania z CD52 niemodulującym antygenem o wysokim stopniu ekspresji, znajdującym się na powierzchni zasadniczo wszystkich limfocytów typu B i T, jak również na monocytach, tymocytach i makrofagach. Przeciwciało pośredniczy w rozpadzie limfocytów w wyniku aktywacji układu dopełniacza i cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Wydaje się, że alemtuzumab nie powoduje uszkodzenia krwiotwórczych komórek macierzystych, ani komórek prekursorowych.
Przeciwwskazania	▪ nadwrażliwość na alemtuzumab, białka mysie lub na którykolwiek ze składników produktu; ▪ pacjenci z czynnym zakażeniem ogólnoustrojowym; ▪ pacjenci zakażeni wirusem HIV; ▪ pacjenci z czynnymi innymi nowotworami; ▪ ciąża; ▪ nie zaleca się stosowania produktu u dzieci i młodzieży.
Dawkowanie	W pierwszym tygodniu leczenia produkt MabCampath należy podawać zwiększając kolejne dawki – w pierwszej dobie 3 mg, w drugiej 10 mg, a w trzeciej 30 mg, jeśli każda poprzednia dawka była dobrze tolerowana. Następnie, zaleca się podawanie dawki 30 mg/dobę trzy razy w tygodniu, co drugi dzień, maksymalnie przez 12 tygodni. Po wystąpieniu działania toksycznego na układ krwiotwórczy należy zmodyfikować dawkę produktu. Lek należy podawać w infuzji dożylnej, trwającej około 2 godziny. 30-60 minut przed każdą infuzją MabCampath, w okresie zwiększania dawki, oraz później w razie istnienia wskazań klinicznych, pacjentów należy premedykować doustnymi lub dożylnymi steroidami oraz odpowiednimi lekami przeciwhistaminowymi i przeciwbólowymi. Wszystkim pacjentom należy rutynowo podawać antybiotyki i środki przeciwwirusowe zarówno w czasie leczenia jak i po leczeniu.
Wielkość opakowań	▪ 10 mg/ml; ▪ 30 mg/ml.

Źródło: AW-4

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06/07/2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28/07/2006
Nr pozwolenia: EU/1/01/193/0001[6]; EU/1/01/193/0002[7]

Źródło: AW-4

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

MabCampath® wskazany jest w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową B-komórkową (ang. B-cell Chronic Lymphocytic Leukaemia – B-CLL), u których skojarzona chemioterapia zawierająca fludarabinę nie jest właściwa.

Źródło: AW-4

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek

W oparciu o zlecenie Ministra Zdrowia, dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń

[6] MabCampath 10 mg/ml, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji

[7] MabCampath 30 mg/ml, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji

gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapia niestandardowa) – **leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej** przy wykorzystaniu **produktu leczniczego MabCampath® (alemtuzumab)**.

Źródło: AW-2

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Wg opinii ekspertów:

Opinia [redacted]

- chorzy z del. 17p (8 – 10% chorych w momencie rozpoznania, w okresie zaawansowanym choroby ok. 15 – 20%);
- chorzy z innymi obciążeniami: del. 11q, trisomia 12 (25 – 30%).

Odsetki chorych podano na podstawie własnych doświadczeń eksperta.

Opinia [redacted]

Oszacowanie populacji docelowej: w Klinice Hematologii w Łodzi ok. 10 – 15 rocznie (oszacowanie własne).

Opinia [redacted]

- przewlekła białaczka limfocytowa / chłoniak z małych limfocytów B – zapadalność w 2008 r.: 1 531 przypadków, chorobowość (biorąc pod uwagę medianę przeżycia od 1.5 r. do 10 lat w zależności od czynników rokowniczych): 6 000 – 8 000 chorych. Z potrzebą zastosowania alemtuzumabu, należałoby się liczyć u 100-200 chorych. Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (http://epid.coi.waw.pl/krn/) oraz szacunkowe;
- chłoniaki z obwodowych komórek T (PTCL) nawrotowe i oporne – zapadalność w 2008 r.: 183 przypadki, chorobowość: 200 – 300 przypadków;
- białaczka prolimocytowa z komórek T (T-PLL) – zapadalność ok. 30 przypadków;
- kondycjonowanie o zredukowanej intensywności przed allo-transplantacją szpiku lub komórek krwiotwórczych (ok. 100 – 200 chorych).

Opinia [redacted]

- przewlekła białaczka limfocytowa - najczęstsza postać białaczki w Europie. Stanowi 40% białaczek powyżej 65 roku życia i częściej występuje u mężczyzn. Ryzyko zachorowania rośnie wraz z wiekiem. Zwykle chorują osoby między 65-70 rokiem życia. Około 70-80% pacjentów jest diagnozowanych w wieku powyżej 55 lat. U mężczyzna zachorowalność 2,2 – 2,6 / 100 000 / rok, natomiast u kobiet 0,9 – 1,2 / 100 000 /rok. Przebieg choroby u ponad 30% chorych jest łagodny i bezobjawowy Przeżycia w tej grupie 10-20 lat. U pozostałego odsetka pacjentów schorzenie to może doprowadzić do zgonu w ciągu 2-3 lat. W niektórych przypadkach obserwuje się progresję w inny typ chłoniak;
- unaczynione przeszczepy trzustki - nowym, obiecującym lekiem stosowanym do indukcji pozostaje alemtezumab (Campath-1H – przeciwciało anty-CD 52);[8]
- stwardnienie rozsiane - na tę chorobę cierpi około 50 tys. Polaków, atakuje ludzi 20 – 40-letnich, których doprowadza do dużej niepełnosprawności. "New England Journal of Medicine" podawał w roku 2008, iż MabCampath był testowany przez trzy lata w grupie 334 chorych na SM, u których liczba remisji choroby zmniejszyła się aż o 74 proc. w porównaniu z efektami działania interferonu-beta, tradycyjnie stosowanego leku przy SM. Alemtuzumab zredukował też o 70 proc. uszkodzenia w układzie nerwowym.

Źródło: AW-26; AW-27; AW-28; AW-36

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Dnia 25.08.2008r. pismem znak: MZ-PLE-460-7106-1/JO/08 zlecono ocenę technologii lekowej - MabCampath (alemtuzumab). Pismem znak: MZ-PLE-460-5227-219/JO/08 otrzymanym przez AOTM dnia 27.01.2009r. przekazano informację o przerwaniu prac nad oceną ww. technologii do momentu złożenia przez Przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego uaktualnionej dokumentacji.

[8] Aleksandra Rymarz, Marek Durlik, Andrzej Rydzewski Przegląd Gastroenterologiczny 2006: 1 (4): 184–191

2.3.2.Komparatory

Wg analizy Przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

w populacji chorych opornych na fludarabinę

- metyloprednizolon ± rytuksymab
- CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) ± rytuksymab
- bendamustyna ± rytuksymab

w populacji ze zdiagnozowaną del(17p) i/lub del(11q)

- metyloprednizolon ± rytuksymab

Szczegółowy opis komparatorów [patrz pkt. 2.2.2.]

Źródło: AW-8

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

Wg opinii ekspertów:

Opinia [redacted]

- FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab);
- duże dawki metyloprednizolonu ± bendamustyna[9].

Opinia [redacted]

Chlorambucyl, kladrybina, fludarabina, cyklofosfamid, glikokortykosteroidy, rytuksymab, najczęściej w terapii skojarzonej.

Opinia [redacted]

- immunochemioterapia FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab);
- immunochemioterapia CCR (kladrybina, cyklofosfamid, rytuksymab);
- chlorambucil ± prednison;
- metyloprednisolon w wysokich dawkach (HDMP);
- R-CVP (rituximab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednison);
- R-CHOP (RCVP + doksorubicyna);
- bendamustine ± rituximab;
- alemtuzumab ± fludarabina ± cyklofosfamid ± rytuksymab;
- allotransplantacja szpiku / komórek krwiotwórczych;
- ofatumumab[10] (hipotetycznie, problematyczna refundacja).

Opinia [redacted]:

Metoda „watch and wait"- „patrz i czekaj"- przebieg choroby powolny , przez wiele lat nie ma konieczności wdrożenia leczenia.

Leczenie podejmowane w przypadku III/IV stopnia zaawansowania według Rai lub Binet (C) , w przypadku szybkiego postępu procesu chorobowego (masywna szybka limfadenopatia obwodowa ,objawy systemowe, infekcje), postępująca organomegalia, cytopenie, zwiększenie postępujące poziomu limfocytów szybkie poniżej 6 miesięcy , wystąpienie zespołu Richtera.

Konieczne jest wdrożenie leczenia opartego o wskazania według Grupy Roboczej Narodowego Instytutu Raka (NCI-WG).

---

[9] Wskazania do stosowania bendamustyny (Levact®) w ChPL: przewlekła białaczka limfocytowa (stadium B lub C wg klasyfikacji Bineta) – leczenie I rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę; data wydania I pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3.09.2010r.

[10] Ofatumumab (Arzerra®) – 19.04.2010r. lek uzyskał warunkowe dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej, które jest ważne przez 1 rok; wskazania do stosowania: **pacjenci z CLL, którzy nie odpowiadają na leczen**ie fludarabiną i a**lemtuzumabem**. (*Źródło:* EMA)

Dwa podstawowe schematy leczenia systemowego:

A. monoterapia:

- glikokortykosteroidy przy powikłaniach autoimmunologicznych (najczęściej prednison)
- związki alkilujące: chlorambucil „leczenie I linii", cyclofosfamid
- analogi puryn : fludarabina, (leczenie I i II linii), kladrybina(2 CdA)
- rytuksymab (Mabthera), MabCampath (alemtezumab) – postaci oporne

B. polichemioterapia:

- chlorambucil + sterydy (najczęściej prednison)
- fludarabina + cyclofosfamid
- schematy: COP (cyclofosfamid, winkrystyna, prednison), CHOP (cyclofosfamid, winkrystyna, antracykliny, prednison), CAP (cyklofosfamid, doksorubicyna, prednison)
- fludarabina + cyclofosfamid + Mabthera (rytuksymab)
- przeciwciała monoklinalne połączone z radionuklidami

Dodatkowo: napromienianie, splenektomia, immunoglobuliny, metody przeszczepienia szpiku (auto HCT, mini allo HCT)- te w fazach badań klinicznych

Zastosowanie Alemtuzumabu jest tylko w konsolidacji po immunochemioterapii przy chorobie resztkowej przy następowym allo – HCT.

Takie postępowanie jest uzasadnione w grupie chorych wysokiego ryzyka i obciążonych czynnikami rokowniczymi (ZAP-70 , delecja 11q i/lub 17p,niezmutowany IgVH), jest nieudokumentowane co do skuteczności i powinno być stosowane w badaniach klinicznych.

Źródło: AW-26; AW-27; AW-28; AW-36

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

Wg opinii ekspertów:

Opinia [redacted]

FC + ofatumumab

Opinia [redacted]

Brak takiej technologii. Możliwym lekiem jest ofatumumab, który jest znacznie droższy.

Opinia [redacted]

Jedynie bendamustyna, jako lek alkilujący bez oporności krzyżowej z innymi lekami mogłaby być traktowana częściowo wymiennie w przypadkach choroby nawrotowej i częściowo opornej.

Opinia [redacted]

Nie widzę obecnie możliwości zastąpienia przez MabCampath dotychczas stosowanych metod i technologii medycznych.

Źródło: AW-26; AW-27; AW-28; AW-36

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

Wg opinii ekspertów:

Opinia [redacted]

- duże dawki metyloprednizolonu.

Opinia [redacted]

- rytuksymab w połączeniu z dużymi dawkami metyloprednizolonu – cenowo porównywalny.

Opinia [redacted]

- chlorambucyl.

Opinia [redacted]

W przypadku znacznej liczby pacjentów stosuje się „watch and wait".

W przypadkach wskazanych powyżej stosuje się połączenie chlorambucil + sterydy (chlorambucyl jest wysoko skuteczny – 60-70% częściowych remisji, ale niestety całkowite remisje są rzadkie), fludarabina (głównie oral – Fludara) + cyclofosfamid (można również oral) z zastosowaniem rytuksymabu lub kladrybina.

Źródło: AW-26; AW-27; AW-28; AW-36

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

Wg opinii ekspertów:

Opinia [redacted]

FCR – ale stosunkowo często obserwuje się oporność u chorych z del. 17p.

Opinia [redacted]

Brak.

Opinia [redacted]

FCR lub CCR.

Opinia [redacted]

Wydaje się na podstawie doświadczeń własnych oraz wielu polskich ośrodków, iż zastosowanie łączne analogu puryn (fludarabina lub kladrybina) z lekiem alkilującym (cyclofosfamid) ma wysoką skuteczność przy stosunkowo niskiej toksyczności. Zastosowanie zaś chemioterapii rytuksymab (Mabthera) z fludarabiną i cyclofosfamidem daje wysoki odsetek odpowiedzi i jakość leczenia w I linii tej jednostki chorobowej.

Źródło: AW-26; AW-27; AW-28; AW-36

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

Wg opinii ekspertów:

Opinia [redacted]

FCR (Hallek et al.[11])

Opinia [redacted]

Rytuksymab w połączeniu z dużymi dawkami metyloprednizolonu u części chorych.

Opinia [redacted]

- FCR lub BR (bendamustine + rituximab) zależnie od stanu biologicznego chorego – w pierwszej linii
- Alemtuzumab i allo-transplantacja szpiku – w drugiej linii[12]

Opinia [redacted]

Zawsze leczenie powinno być opracowane indywidualnie dla każdego chorego w oparciu o jego wiek, stan ogólnej sprawności, stopień zaawansowania klinicznego według klasyfikacji Rai lub Binet, stan hipermutacji somatycznej IgVH, ekspresji CD38, ZAP-70, parametrów immunofenotypowych, aberracji cytogenetycznych. Konieczne jest zastosowanie kryteriów NCI-WG. Stosuje się „watch and wait" lub chemioimmunoterapię: analogi puryn: fludarabina lub kladrybina w połączeniu z cyclofosfamidem i rytuksymabem (Mabthera).

[11] Hallek M., Chenson B.D., Catovsky D. i in. *Guidelines for diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: raport from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Lekemia (IWCLL) updating the National Cancer Institute-Working Group (NCI-WG) 1996 guidelines*, American Society of Hematology 2007.

[12] Eichhorst B, Hallek M & Dreyling M on behalf of the ESMO Guidelines Working Group: Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (S5): v162-v164.

W przypadku osób młodszych należy rozważyć zastosowanie w/w chemioimmunoterapii, konsolidację remisji alemtuzumabem (MaBCampath) oraz połączenie tych technologii z alllo-HCT.

Możliwe jest również zastosowanie u niektórych chorych zredukowanych dawek –program R (rytuksymab) - FC (fludarabina 20mg/m2, cyclofosfamid 150mg/m2 doba 1-3). U niektórych chorych możliwe jest jedynie leczenie objawowe, monoterapia chlorambucylem lub analogami puryn z/lub bez sterydoterapią.

Źródło: AW-26; AW-27; AW-28; AW-36

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

Stanowiska Rady Konsultacyjnej i rekomendacje Prezesa Agencji w rozpatrywanym problemie zdrowotnym[13]:

- Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 6/2011 z dnia 31 stycznia 2011r. w sprawie zasadności zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego leku Fludara Oral® (fludarabini phosphas) w leczeniu początkowym chorych z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego oraz u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego, u których po zastosowaniu co najmniej jednego standardowego cyklu leczenia zawierającego lek alkilujący, nie osiągnięto poprawy po leczeniu lub nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po tym leczeniu.
- Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 21/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009r. w sprawie zmiany warunków realizacji świadczeń gwarantowanych, terapeutyczne programy zdrowotne: w tym m.in. leczenie chłoniaków złośliwych.
- Rekomendacja nr 18/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 14 grudnia 2009r. w sprawie zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie chłoniaków złośliwych" w zakresie programu zdrowotnego.

Stanowisko nr 21/10/26/2009 oraz Rekomendacja nr 18/2009 dotyczą zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie chłoniaków złośliwych" w zakresie programu zdrowotnego, zgodnie z propozycją Ministra Zdrowia.

Zgodnie ze stanowiskiem nr 6/2011 Rada rekomenduje umieszczenie produktu leczniczego Fludara Oral® na wykazie leków refundowanych wydawanych bezpłatnie w leczeniu początkowym B-CLL (z wyłączeniem monoterapii) oraz w leczeniu pacjentów z B-CLL, u których po zastosowaniu co najmniej jednego standardowego cyklu leczenia zawierającego lek alkilujący, nie osiągnięto poprawy po leczeniu lub nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po tym leczeniu.

Leki oceniane aktualnie w Agencji w podobnym problemie zdrowotnym:

1. Levact (bendamustyna) – leczenie chłoniaków nieziarniczych; leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej;
2. cytarabina – leczenie chłoniaków nieziarniczych;
3. rytuksymab (MabThera®) – leczenie chłoniaków nieziarniczych.

[13] www.aotm.gov.pl

3. Opinie ekspertów

Opinia [redacted]

Alemtuzumab jest lekiem z wyboru u chorych opornych na tzw. „złoty standard", tj. FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab)

Lek **powinien** być finansowany ze środków publicznych jako lek z wyboru u:

- chorych w dobrym stanie ogólnym w nawrocie białaczki, u których występują czynniki genetyczne obciążające rokowanie tj. del. 17p i del. 11q;
- młodych chorych, u których planuje się transplantację komórek krwiotwórczych w celu eradykacji choroby.

Lek **nie powinien** być finansowany u:

- chorych w głębokiej immunosupresji;
- chorych z dużą masą węzłową („bulky") i znaczną splenomegalią;
- chorych w złym stanie ogólnym.

Opinia [redacted]

Lek powinien być finansowany ze środków publicznych ze względu na to, iż powoduje znaczną poprawę lub remisję u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową opornych na leki alkilujące i analogi puryn.

Brak argumentów przemawiających za brakiem finansowania przy właściwym doborze wskazań.

Opinia [redacted]

Dostępność alemtuzumabu powinna być zapewniona z zachowaniem koniecznych warunków jego stosowania (doświadczenie i możliwości ośrodka w monitorowaniu stanu immunologicznego i wirusologicznego chorych oraz w zapobieganiu groźnym infekcjom oportunistycznym), szczególnie dla chorych na PBL wymagających leczenia systemowego, u których występuje delecja 17p lub oporność na leczenie standardowe.

Lek **powinien** być finansowany ze środków publicznych:

- alemtuzumab jest lekiem o wyjątkowym mechanizmie działania, którego skuteczność w ww. wskazaniu została potwierdzona w wielu badaniach fazy II i III;
- lek ten jest szczególnie przydatny i zalecany przez ekspertów w niewielkiej grupie chorych (ok. 10%), u których w chwili rozpoznania występuje aberracja chromosomowa 17p (-) lub dysfunkcja białka TP53, powodująca pierwotną oporność na leczenie standardowe (analogi purynowe i rytuksymab);
- lek jest również przydatny – pojedynczo lub w skojarzeniu z innymi lekami, w przypadkach nawrotów choroby i oporności wtórnej.

Lek **nie powinien** być finansowany ze środków publicznych:

- biorąc pod uwagę wskazania rejestracyjne leku (pierwsza linia i nawroty), nie widzę innej możliwości finansowania leczenia tym lekiem.

Opinia [redacted]

Lek **powinien** być finansowany ze środków publicznych:

- konieczność refundacji ze środków publicznych w związku z cenami leku oraz dodatkowego leczenia stosowanego łącznie;
- leczenie MabCampath jest tylko w uzasadnionych przypadkach chorych (patrz ad 4) w związku z tym nakłady ponoszone powinny być objęte programem terapeutycznym lub badaniem klinicznym.

Źródło: AW-26; AW-27; AW-28; AW-36

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

(Wykorzystano informacje z raportu nr AOTM-OT-0436 „Ocena raportu ws. oceny leku: Fludara Oral® (fludarabini phosphas) w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową typu B –komórkowego")

Polska

Polska Unia Onkologii, 2009

„Nowotwory z dojrzałych komórek B. Przewlekła białaczka limfocytowa; Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych."

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

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

Leki /grupy leków wykorzystywane w terapii CLL:

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

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

Spośród leków alkilujących najczęściej stosuje się chlorambucyl, uważany za metodę referencyjną w leczeniu CLL, szczególnie u osób starszych.
Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych spowodowało istotny postęp w terapii CLL. Obecnie wykorzystuje się dwa z nich: **alemtuzumab** (anty CD52) i rytuksymab (anty CD20). **Alemtuzumab** wykazuje wyraźną przewagę w eliminacji komórek nowotworowych we krwi i szpiku kostnym, natomiast jest mniej aktywny w obrębie znacznie powiększonych węzłów chłonnych i innych lokalizacjach narządowych. Jest on lekiem z wyboru u pierwotnie opornych na chemioterapię chorych z mutacją p53. Istotną wadą tego preparatu jest jego działanie immunosupresyjne, wymagające profilaktycznej antybiotykoterapii oraz monitorowania liczby komórek CD4 i reaktywacji wirusa cytomegalii.

Źródło: AW-18

Stany Zjednoczone

National Comprehensive Cancer Network; NCCN Guidelines Version 1.2011; 2010

"Clinical Practice Guidelines in Oncology"

Sugerowane schematy leczenia (w kolejności preferowanej)
Pacjenci bez del(17p), del (11q)

- pacjenci ze słabym stanem zdrowia oraz znaczącymi chorobami towarzyszącymi (nietolerujący analogów purynowych):

- chlorambucyl±prednison;
- monoterapia rituximabem;
- pulsacyjne kortykosteroidy

Leczenie I rzut

➢ pacjenci ≥ 70 lat lub młodsi z chorobami towarzyszącymi:
- chlorambucyl±prednizolon;
- BR (bendamustyna,rytuksymab);
- cyklosfamid, prednizolon±rytuksymab;
- **alemtuzumab;**
- rytuksymab;
- fludarabina±rytuksymab
- kladrybina

➢ pacjenci < 70 lat lub starsi bez znaczących chorób towarzyszących:
- Chemioimmunoterapia:
  - FCR (fludarabina, cyklosfamid, rytuksymab)
  - FR (fludarabina, rytuksymab)
  - PCR (pentostatin, cyklosfamid, rytuksymab)
  - BR (bendamustyna+rytuksymab);

Leczenie II rzut

➢ nawrót choroby po ponad 3 latach:
- leczenie jak w I rzucie

➢ nawrót choroby < 2 lat od I linii terapii, pacjenci ≥ 70 lat:
- Chemioimmunoterapia:
  - niskie dawki FCR
  - niskie dawki PCR
  - bendamustyna±rytuksymab
  - HDMP (wysokie dawki metyloprednizolon)+rytuksymab
- chlorambucyl±prednizolon (jeśli podawany w I rzucie);
- ofatumumab;
- **alemtuzumab**±rytuksymab;
- gęsta dawka rytuksymabu (kategoria 2B)

➢ nawrót choroby < 2 lat od I linii terapii, pacjenci < 70 lat lub starsi bez znaczących chorób towarzyszących:
- Chemioimmunoterapia:
  - FCR
  - PCR
  - BR
  - fludarabina+**alemtuzumab**
  - CHOP (cyklosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) + rytuksymab
  - HyperCVAD (cyklosfamid, winkrystyna, doksorubicyna oraz deksametazon na przemian z wysoką dawką metoksetratu i cytarabiny) + rytuksymab
  - dostosowane dawki EPOCH (etoposid, prednizolon, winkrystyna, cyklosfamid, doksorubicyna) + rytuksymab
  - OFAR (oksaliplatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab)
- ofatumumab;
- **alemtuzumab**±rytuksymab;
- HDMP + rytuksymab

<u>Pacjenci z del(17p)</u>

Leczenie I rzut

- FCR (fludarabina, cyklosfamid, rytuksymab)
- FR (fludarabina, rytuksymab)
- HDMP (wysokie dawki metyloprednizolon)+rytuksymab
- **alemtuzumab**±rytuksymab
- bendamustyna+rytuksymab

Leczenie II rzut

- CHOP (cyklosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) + rytuksymab
- CFAR (cyklosfamid, fludarabina, **alemtuzumab**, rytuksymab)
- HyperCVAD (cyklosfamid, winkrystyna, doksorubicyna oraz deksametazon na przemian z wysoką dawką metoksetratu i cytarabiny) + rytuksymab
- OFAR (oksaliplatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab)
- ofatumumab
- **alemtuzumab**±rytuksymab
- wysokie dawki deksametazonu±rytuksymab
- bendamustyna±rytuksymab

Pacjenci z del (11q)

Leczenie I rzut

- ➢ pacjenci ≥ 70 lat lub młodsi z chorobami towarzyszącymi:
- chlorambucyl±prednizolon
- BR (bendamustyna,rytuksymab)
- cyklosfamid, prednizolon±rytuksymab;
- niskie dawki FCR (fludarabina, cyklosfamid, rytuksymab)
- **alemtuzumab;**
- rytuksymab;
- ➢ pacjenci < 70 lat lub starsi bez znaczących chorób towarzyszących:
- Chemioimmunoterapia:
  - FCR (fludarabina, cyklosfamid, rytuksymab)
  - BR (bendamustyna+rytuksymab)
  - PCR (pentostatyna, cyklosfamid, rytuksymab)

Leczenie II rzut

- ➢ nawrót choroby po ponad 3 latach:
- leczenie jak w I rzucie
- ➢ nawrót choroby < 2 lat od I linii terapii, pacjenci ≥ 70 lat:
- Chemioimmunoterapia:
  - niskie dawki FCR
  - niskie dawki PCR
  - bendamustyna±rytuksymab
  - HDMP (wysokie dawki metyloprednizolon)+rytuksymab
  - chlorambucyl±prednizolon (jeśli podawany w I rzucie);
- ofatumumab;
- **alemtuzumab**±rytuksymab;
- gęsta dawka rytuksymabu (kategoria 2B)
- ➢ nawrót choroby < 2 lat od I linii terapii, pacjenci < 70 lat lub starsi bez znaczących chorób towarzyszących:
- Chemioimmunoterapia:
  - FCR
  - PCR
  - BR
  - fludarabina+**alemtuzumab**
  - CHOP (cyklosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) + rytuksymab
  - HyperCVAD (cyklosfamid, winkrystyna, doksorubicyna oraz deksametazon na przemian z wysoką dawką metoksetratu i cytarabiny) + rytuksymab
  - dostosowane dawki EPOCH (etoposid, prednizolon, winkrystyna, cyklosfamid, doksorubicyna) + rytuksymab
  - OFAR (oksaliplatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab)
- ofatumumab;
- **alemtuzumab**±rytuksymab;
- HDMP + rytuksymab

Źródło: AW-16

Stany Zjednoczone

International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute 2008 "Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia."

Pacjenci z nowo rozpoznaną B-CLL bez objawów choroby, wczesne stadium choroby (Rai 0, Binet A) powinni być obserwowani bez rozpoczynania leczenia do czasu wystąpienia dowodów świadczących o postępie choroby.
Pacjenci z umiarkowaną postacią choroby (stadium I i II) oraz z wysokim ryzykiem (stadium III i IV) w oparciu o klasyfikację Rai bądź w stadium B lub C wg Binet czerpią przeważanie korzyści z rozpoczętego leczenia, jednak w niektórych przypadkach (w szczególności średniozaawansowane stadium wg Rai lub stadium B wg Binet) pacjenci ci mogą być obserwowani bez rozpoczynania leczenia do czasu wystąpienia dowodów świadczących o postępie choroby.

Hipogammaglobulinemią oraz monoklonalna lub oligoklonalna paraproteinemia nie stanowią same w sobie podstawy do rozpoczęcia leczenia. Jednakże, zaleca się ocenę zmian zaburzeń białek u pacjentów poddanych leczeniu.

W leczeniu II rzutu decyzję o konieczności terapii podejmuje się w oparciu o te same wskazania jak w przypadku leczenia I rzutu. Pacjenci z chorobą oporną na leczenie, postępem choroby w krótkim czasie po leczeniu I rzutu i/lub komórkami białaczkowymi z del. (17p) często nie odpowiadają na standardową chemioterapię i mają relatywnie krótkie przeżycie. Takim pacjentom powinien zostać zaoferowany allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych.

Pacjenci z del. (17p) mogą odpowiadać na leczenie alemtuzumabem zarówno podawanym w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu CLL.

Pacjenci przyjmujący alemtuzumab w monoterapii lub terapii skojarzonej powinni być monitorowani pod kątem wystąpienia objawów bądź wyników badań laboratoryjnych świadczących o infekcji cytomegalowirusem (CMV).

Źródło: AW-15

Wielka Brytania

British Committee for Standards in Haematology – BCSH, 2004

"Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia"

Leczenie I rzut

- pacjenci z przeciwwskazaniem do stosowania fludarabiny oraz pacjenci leczeni paliatywnie
- chlorambucyl
- pacjenci przed przeszczepem allogenicznym
- fluarabina
- FC (fluarabina, cyklosfamid)

Stosowanie alemtuzumabu nie jest wskazane u pacjentów z nieleczoną dotychczas CLL.

Leczenie II rzut

- pacjenci oporni na leczenie fludarabiną oraz FC
- HDMP (wysokie dawki metyloprednizolon)
- **alemtuzumab**
- pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie chlorambucylem
- fluarabina
- FC (fluarabina, cyklosfamid)
- CHOP (cyklosfamid, adriamycyna, winkrystyna, prednizolon)

Alemtuzumab jest zalecany do stosowania u pacjentów bez znacznie powiększonych węzłów chłonnych, leczonych uprzednio lekami alkilującymi i opornych na fludarabinę.
U pacjentów przyjmujących analogi purynowe lub alemtuzumab wskazana jest rutynowa profilaktyka w kierunku zakażeń wirusem opryszczki oraz zakażeń grzybiczych, zwłaszcza w przypadkach w których w przeszłości wystąpiły powyższe zakażenia. Ponadto pacjenci leczeni alemtuzumabem powinni być poddawani cotygodniowemu monitorowaniu w kierunku zakażeń CMV.

Źródło: AW-12

European Society for Medical Oncology – ESMO, 2010

"Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Chronic lymphocytic leukemia**"**

- Pacjenci z CLL w stadium A lub B wg Binet bez aktywnej choroby; Rai 0,I,II bez objawów choroby:
- strategia watch-and-wait
- badania krwi wraz z oceną stanu zdrowia pacjenta co 3-12mc

Leczenie I rzut

- Pacjenci aktywni fizycznie
- FCR
- Pacjenci z chorobami towarzyszącymi
- chlorambucyl

alternatywnie

- niskie dawki FC
- niskie dawki PCR
- bendamustyna
- Pacjenci z del(17p)
- Jeśli nie odpowiadają na leczenie fludarabiną lub FC wówczas zalecany jest przeszczep allogeniczny

Leczenie II rzut

Nawrót choroby w ≤1rok od monoterapii lub ≤2lata od chemioimmunoterapii bądź brak odpowiedzi na leczenie I rzutu (monoterapia)

- Pacjenci z nawrotem choroby bądź nieodpowiadający na terapię I rzutu lekami alkilującymi:
- FCR
- Pacjenci nieaktywni fizycznie bez del(17p)
- **alemtuzumab** lub bendamustyna

ewentualnie

- wysokie dawki ofatumumab lub rytuksymab z wysokimi dawkami steroidów
- pacjenci nieaktywni fizycznie z del(17p)
- **alemtuzumab**

Aby osiągnąć lepszą skuteczność u pacjentów z ciężką chorobą **alemtuzumab** może być połączony z fludarabiną lub steroidami.

Źródło: AW-13

Włochy

Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, the Italian Group for Bone Marrow Transplantation, 2006

"Management of chronic lymphocytic leukemia: practice Guidelines"

U pacjentów z szybkim nawrotem choroby oraz u nieodpowiadających na leczenie fludarabiną należy rozważyć terapię z wykorzystaniem np. alemtuzumabu a następnie chemioterapię w wysokich dawkach.
Stosowanie monoterapii alemtuzumabem jako terapii pierwszego rzutu nie jest zalecane ze względu na brak wyraźnych korzyści w skuteczności i toksyczności. W oparciu o dostępne aktualnie dowody naukowe, stosowanie alemtuzumabu lub rytuksymabu jako terapii podtrzymującej jest niewskazane.
U pacjentów leczonych alemtuzumabem w opornej CLL zaobserwowano wyższy wskaźnik infekcji.
Pacjenci leczeni alemtuzumabem powinni być poddani ścisłemu monitorowaniu pod kątem reaktywacji zakażenia CMV, obserwacji powinno się także poddać funkcji nerek oraz stężenia kwasu moczowego. U pacjentów tych należy stosować profilaktykę zakażeń wirusem opryszki oraz antypierwotniakową.

Źródło: AW-19

Kanada

CCO Cancer Care Ontario; Alemtuzumab in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Clinical Practice Guideline; 2006

Terapia alemtuzumabem jest rozsądnym rozwiązaniem u pacjentów z postępującą i objawową CLL oporną na schematy leczenia bazujące na lekach alkilujących i fludarabinie.

Źródło: AW-11

Scottish Medicines Consortium; 2008

Alemtuzumab (30mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu infuzyjnego) został dopuszczony przez NHS Scotland do ograniczonego stosowania, wskazanie: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej u pacjentów dla których chemioterapia uwzględniająca fludarabinę jest niewskazana. U pacjentów z nieleczoną B-CLL stosowanie alemtuzumabu powinno być ograniczone do pacjentów z del(17p).

Źródło: AW-17

RDTC (Newcastle) NHS; The Use Of Alemtuzumab In The Management Of Chronic Lymphocytic Leukaemia; 2007

Alemtuzumab zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym powinien być stosowany u pacjentów z CLL leczonych uprzednio lekami alkilującymi, u których nie uzyskano całkowitej bądź częściowej odpowiedzi na leczenie bądź osiągnięto tylko krótką (<6mc) remisję po terapii fludarabiną.
Alemtuzumab powinien być zarezerwowany dla pacjentów, którzy mogą uzyskać co najmniej częściową odpowiedź na leczenie. Leczenie należy zaprzestać jeżeli dane kliniczne wskazują na małe prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie. Należy wziąć pod uwagę oczekiwaną długość życia pacjenta bez leczenia oraz skonfrontować ją ze zdolnością do tolerowania działań niepożądanych związanych z alemtuzumabem.
Stosowanie alemtuzumabu jest związane z występowaniem znacznych działań niepożądanych. Działanie te można podzielić na •ostrą toksyczność związaną z infuzją (pokrzywka, gorączka, nudności, dreszcze) oraz • podatność na wiele zakażeń, a także niedokrwistość i małopłytkowość będące następstwem sposobu działania.

Źródło: AW-14

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Czechy

MabCampath (30mg/ml) jest zamieszczony na wykazie SKUL[14]. Zamieszczono uwagę, że lek może być stosowany przez onkologa lub hematologa w wyznaczonej wyspecjalizowanej jednostce, która ma umowę z instytucja ubezpieczeniową. Lek może być stosowany u pacjentów z B-CLL, u których dotychczasowa chemioterapia nie dała całkowitej lub częściowej remisji lub osiągnięto remisję trwającą krócej niż 6 m-cy po leczeniu fludarabina. Terapia powinna być zakończona jeśli:

- nie osiągnięto w ciągu pierwszych 4 tygodni odpowiedzi na leczenie,
- przy kompletnej odpowiedzi,
- przy częściowej odpowiedzi, po której następuje plateau bez dalszej poprawy w ciągu 4 tygodni.

Słowacja

MabCampath (30 mg/ml) jest umieszczony w bazie leków SKUL[15] w grupie leków refundowanych.

Finlandia

Brak leku w bazie leków Kela.

Szkocja

Rekomendacje Scottish Medicines Consortium (SMC) z 8.08.2008r.[16]: SMC rekomenduje stosowanie w ramach NHS Scotland alemtuzumabu (MabCampath, 30 mg/ml) u pacjentów z B-CLL, u których terapia z uwzględnieniem fludarabiny nie może być zastosowana. Lek może być podawany pacjentom uprzednio nie

[14] http://www.sukl.eu/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=&data%5Bcode%5D=&data%5Batc_group%5D=&data%5Bmaterial%5D=alemtuzumab&data%5Bpath%5D=&data%5Breg%5D=&data%5Bradio%5D=none&data%5Brc%5D=&data%5Bwith_adv%5D=0&search=Search&data%5Blisting%5D=20

[15] http://www.sukl.sk/en/servis/search/searching-on-the-database-of-medicinal-products?page_id=410&__utmb=152863803.5.10.1296816014&__utmc=152863803&atc_nazov=alemtuzumab&in_kat=INNER&ped_ind=ALL&ped_kontraind=ALL&drz_kod_o=ASC

[16] AW-17

leczonych, z delecją 17p. W porównaniu do leków alkilujących alemtuzumab powoduje dłuższe przeżycie bez progresji. Dane w odniesieniu do pacjentów z del. 17p są ograniczone – poprawa przeżycia była wykazana w wyniku analizy podgrupy 21 pacjentów.

Ponadto stwierdzono, że leczenie alemtuzumabem wymaga regularnego wykonywania testów w kierunku zakażenia cytomegalowirysem (CMV), a także, że powinien być wykonywany test FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja in-situ) w celu zidentyfikowania pacjentów z del. 17p.

Niemcy[17]

Alemtuzumab jest refundowany.

Węgry[18]

Alemtuzumab jest refundowany warunkowo, w II rzucie po terapii lekami alkilującymi lub fludarabiną.

Łotwa[19]

Rekomendacja negatywna.

Kanada; DrugCoverage.ca[20]:

1. Private Insurance Plans – MabCampath jest finansowany przez niektóre instytucje ubezpieczeniowe.
2. Canadian Provincial/Territorial Programs

- MabCampath jest aktualnie oceniany w 6 prowincjach
- MabCampath jest finansowany w 2 prowincjach zgodnie z wytycznymi prowincjonalnych agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej
- MabCampath może być finansowany u pacjentów w 4 prowincjach po analizie indywidualnych przypadków
- MabCampath nie jest finansowany w 1 prowincji

3. Canadian Federal Plans:

- Public Services Health Care Plan – możliwe finansowanie po analizie przypadku
- Non-Insured Health Benefits, Veterans Affairs Canada - MabCampath jest aktualnie oceniany

Nowa Zelandia; alemtuzumab nie został włączony do wykazu leków finansowanych przez państwo (Pharmaceutical Schedule). Poniżej przedstawiono zapisy z 2 spotkań Cancer Treatments Subcommittee[21] z 9.04.2010[22] oraz 22.10.2010[23]:

CTS rekomenduje umieszczenie alemtuzumabu w wykazie pod określonymi warunkami:

1. Początkowe leczenie:

- dla pacjentów z B-CLL i
- jeśli u nich planuje się allogeniczny przeszczep szpiku i
- mają oni delecję 17p31 (lub brak p53) i
- występuje oporność na fludarabina.

2. Ponowne leczenie jeśli:

- przerwa w leczeniu wynosiła co najmniej 6 m-cy

[17] AW-23 – na podstawie informacji przekazanych przez przedstawiciela Niemiec w MEDEV (Medicines Evaluation Committee); stan na dzień 12.06.2010r.
[18] AW-23 - na podstawie informacji przekazanych przez przedstawiciela Węgier w MEDEV (Medicines Evaluation Committee); stan na dzień 12.06.2010r.
[19] AW-23 - na podstawie informacji przekazanych przez przedstawiciela Łotwy w MEDEV (Medicines Evaluation Committee); stan na dzień 12.06.2010r.
[20] AW-22
[21] Cancer Treatments Subcommittee wydaje rekomendacje dotyczące umieszczania lub wycofywania leków w przez PHARMAC (the Pharmaceutical Management Agency) w Pharmaceutical Schedule (wykaz leków finansowanych przez państwo)
[22] AW-20
[23] AW-21

- wystąpiło niepowodzenie terapii lub pacjent wymaga ponownego leczenia.

W notatce ze spotkania z 22.10.2010r. przedstawiono listę leków, które nie zostały umieszczone w Pharmaceutical Schedule w ciągu ostatniego roku, ale w niektórych przypadkach mogą być finansowane. W odniesieniu do alemtuzumabu dotyczy to terapii III rzutu w pacjentów z B-CLL. Wielkość populacji oszacowano na mniej niż 100 osób.

Dania

Na stronie Duńskiej Agencji Leków[24] zamieszczono informację, że MabCampath możliwy jest jedynie do stosowania w szpitalu.

Australia

Na stronie internetowej Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) nie odnaleziono informacji nt. alemtuzumabu.

Na stronie internetowej Department of Health and Ageing (Therapeutic Goods Administration) odnaleziono 2 informacje:

1. Rekomendacje Australian Drug Evaluation Committee z 26.04.2006r. (ADEC 245th meeting recommendations)[25]: ADEC pozytywnie rekomenduje rejestrację m.in. leku MabCampath (30 mg/ml) do leczenia pacjentów z B-CLL, u których wystąpił nawrót choroby, po przynajmniej 2 wcześniejszych terapiach.
2. Rekomendacje Australian Drug Evaluation Committee z 4.02.2009r. (ADEC 261st meeting resolution)[26]: ADEC rekomenduje rejestrację leku MabCampath (30 mg/ml) w nowym wskazaniu: leczenie pacjentów z B-CLL. (resolution 9230)

[24] www.medicinpriser.dk

[25] http://www.tga.gov.au/docs/html/adec/adec0245.htm

[26] http://www.tga.gov.au/docs/html/adec/adec0261.htm

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Do chwili obecnej **terapia B-CLL alemtuzumabem** była finansowana w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego **chemioterapia niestandardowa.**

Finansowanie innych leków w chłoniakach złośliwych:

W katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii uwzględnione są następujące leki, które mogą być stosowane w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (C 91.1) (w katalogu nie wyodrębniono rozpoznania przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa):

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

Z informacji uzyskanych z NFZ[27] wynika, że w ramach chemioterapii niestandardowej w 2009r. i w 2010r. u pacjentów z rozpoznaniem B-CLL stosowano następujące leki:

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

[27] AW-10

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

- wyboldowano leki, dla których wartość terapii > 100 000 zł.
- na szaro zostały zaznaczone leki, które zgodnie z katalogiem chemioterapii mogą być stosowane w B-CLL

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

Cena zakupu 1 opakowania alemtuzumabu zawierającego 90 mg (3 amp. lub fiolki po 1 ml koncentratu do sporządzenia roztworu infuzyjnego) przez świadczeniodawców:

- 2008: [redacted] zł.
- 2009: [redacted] zł.
- 2010: [redacted] zł.

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

Szczegóły dot. finansowania **[patrz pkt. 4.2.]**

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1.Metodologia analizy klinicznej

W analizie przedłożonej przez Przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, dodatkowo przeszukano bazę Centre for Reviews and Dissemination (CRD) oraz rejestry badań klinicznych: National Institutes of Health i Current Controlled Trials Register.

Badania randomizowane ocenione zostały w skali Jadad zaś badania nierandomizowane oceniono w skali zaproponowanej przez NICE[28] - (max liczba pkt. 8). Jakość poszczególnych dowodów naukowych w odniesieniu do poszczególnych punktów końcowych została oceniona wg skali GRADE.

Źródło i rok publikacji	Cel opracowania	Czas objęty wyszukiwaniem	Kryteria włączenia dowodów naukowych
Analiza Przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, 2010 r. [AW-7]	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa alemtuzumabu w porównaniu z lekami, które zostały zdefiniowane jako komparatory w Analizie Problemu Decyzyjnego, w terapii przewlekłej białaczki limfocytowej.	MEDLINE, EMBASE, CENTRAL - do dnia **21.04.2010r** CRD oraz rejestry badań klinicznych - do dnia **10.05.2010r**	**Populacja**: chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), spełniający co najmniej jedno z kryteriów: obecność delecji 17p i/lub 11q, oporność na fludarabinę; **Interwencja**: alemtuzumab podawany podskórnie lub dożylnie. **Komparatory**: ▪ chorzy z delecją 17p i/lub 11q – metyloprednizolon w monoterapii lub terapii skojarzonej z rytuksymabem; ▪ chorzy oporni na fludarabinę – schemat chemioterapii CHOP, bendamustyna lub metyloprednizolon stosowane bez skojarzenia lub w skojarzeniu z rytuksymabem. **Punkty końcowe:** m.in. całkowite przeżycie, czas wolny od progresji choroby, obiektywna odpowiedź na leczenie.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej Autorzy analizy nie odnaleźli badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo schematu chemioterapii CHOP lub bendamustyny (bez skojarzenia lub w skojarzeniu z rytuksymabem) w zdefiniowanej populacji docelowej.

Metodologia badań włączonych do analizy Wnioskodawcy (tabela poniżej):

[28] Przy ocenie badania bierze się pod uwagę: liczbę ośrodków prowadzących badanie, precyzyjne określenie celu badania, precyzyjne określenie: kryteriów włączenia i wykluczenia, punktów końcowych, poprawność analizy danych, włączanie kolejno pacjentów, jasny opis wyników, podział pacjentów na podgrupy.

Badanie (rok)	Czas obserwacji	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Populacja	Interwencje porównywane	Oceniane punkty końcowe	Metodyka i jakość badań
Hillmen (2007) [RCT]	▪ alemtuzumab: mediana 11,7 tyg. (zakres 0-33); ▪ chlorambucyl: mediana 28,3 tyg. (zakres 4-59); Okres obserwacji po zakończeniu leczenia: ▪ alemtuzumab: mediana 24,5 mc ▪ chlorambucyl: mediana 24,9 m-cy	▪ Wiek minimum 18 lat; ▪ przewlekła białaczka limfocytowa B- komórkowa; ▪ brak wcześniejszego leczenia CLL chemioterapią; ▪ stan sprawności wg ECOG/WHO od 0, 1, lub 2; ▪ stopień od I do IV wg Rai, choroba progresywna; ▪ prawidłowe funkcjonowanie wątroby i nerek; ▪ oczekiwana długość życia wynosząca co najmniej 12 tygodni.	▪ Przewlekłe stosowanie doustnych kortykosteroidów; ▪ autoimmunologiczna trombocytopenia; ▪ wcześniejszy przeszczep szpiku kostnego; ▪ CLL z zajęciem CUN; ▪ dodatni test w kierunku wirusa (CMV), wirusa HIV lub obecność aktywnej infekcji.	ogółem: 297 **z del (17p) lub (11q)**: 75 w tym alemtuzumab *i.v.: 34* chlorambucyl *p.o.: 41*	▪ **alemtuzumab *i.v.*** (30 mg) ▪ **chlorambucyl *p.o.*** (40 mg/m2 p.c.)	**PFS, ORR** OS, CR, czas do kolejnej terapii, bezpieczeństwo	Jadad: 2 pkt. Typ: II A
Keating (2002) [jednoramienne prospektywne]	Leczenie max: 12 tyg. Okres obserwacji po zakończeniu leczenia: mediana 29 m-cy	▪ Dorośli z aktywną CLL, którzy otrzymali do 7 wcześniejszych terapii w tym min 1 schemat z lekiem alkilującym oraz u których zawiodło leczenie fludarabiną (oporność definiowana jako: nie uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie w czasie co najmniej jednego schematu terapii zawierającego fludarabinę, progresja choroby w czasie leczenia, lub progresja choroby w czasie krótszym niż 6 mc od końca leczenia); ▪ stan sprawności ECOG/WHO 0, 1 lub 2; ▪ zakończenie wszystkich terapii 3 do 6 tyg. przed rozpoczęciem badania.	▪ Wcześniejsza terapia alemtuzumabem lub przeszczep szpiku kostnego; ▪ anafilaksja po ekspozycji na hybrydowe ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne; ▪ aktywna infekcja, drugi nowotwór związany z CUN; ▪ ciąża, laktacja; ▪ pozytywny wynik testu na HIV.	**Pacjenci oporni na fludarabinę:** 93	**alemtuzumab *i.v.*** (30 mg)	**ORR, OS, TTP, TTR, PR, CR, SD, profil bezpieczeństwa** wpływ profilu cytogenetycznego na punkty końcowe	NICE: 7 pkt. Typ: IV C

Badanie (rok)	Czas obserwacji	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Populacja	Interwencje porównywane	Oceniane punkty końcowe	Metodyka i jakość badań
Lozanski (2004) [jednoramienne prospektywne]	Leczenie: 12 tyg.	▪ Brak zdefiniowanych kryteriów.	▪ Brak zdefiniowanych kryteriów.	ogółem: 36 **Pacjenci oporni na fludarabinę:** 29	**alemtuzumab *i.v.*** (30 mg)	**ORR** CR, PR, wpływ profilu cytogenetycznego na punkty końcowe	NICE: 5 pkt. Typ: IV C
Fiegl (2006) [jednoramienne retrospektywne]	mediana 7,5 tyg. (zakres 1-29)	▪ Progresywna przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa; ▪ otrzymanie minimum 1 cyklu terapii.	▪ Brak zdefiniowanych kryteriów.	ogółem: 115 **Pacjenci oporni na fludarabinę:** 68	**alemtuzumab *i.v., s.c.*** (30 mg)	**OS, ORR, PR, CR, SD, PD,** wpływ profilu cytogenetycznego na punkty końcowe	NICE: 6 pkt. Typ: IV C
Bowen (2007) [jednoramienne retrospektywne]	Leczenie max: 12 tyg.	▪ CLL; ▪ terapia rytuksymab + HDMP (lub inny kortykosteroid o podobnym działaniu).	▪ Brak zdefiniowanych kryteriów.	ogółem: 37 **z del (17p):** 9 **z del (11q):** 6	**rytuksymab** (375 mg/m2 p.c.) **+ HDMP** (1 g/m2 p.c.)	**ORR, CR/CCR** PFS, PR	NICE: 5 pkt. Typ: IV C
Stilgenbauer (2009) [jednoramienne prospektywne]	Leczenie max: 12 tyg. Okres obserwacji po zakończeniu leczenia: mediana 37,9 m-cy	▪ Wiek minimum 18 lat; ▪ zdiagnozowana CLL; ▪ oporność na fludarabinę (definiowana jako brak CR/PR lub progresja choroby w ciągu 6 m-cy); ▪ stan sprawności ECOG/WHO 0, 1 lub 2.	▪ Stosowanie chemioterapii w ciągu 3 tyg. przed włączeniem do badania; ▪ zaburzenia w funkcjonowaniu ważnych organów; ▪ aktywne infekcje; ▪ białaczka prolimfocytowa B-komórkowa (B-PLL), syndrom Richtera; ▪ aktywna autoimmunologiczna hemoliza; ▪ pozytywny wynik na obecność HIV; ▪ obecność CMV; ▪ wcześniejsze leczenie alemtuzumabem; ▪ przeszczep w ciągu 12 m-cy; ▪ inny aktywny nowotwór.	**Pacjenci oporni na fludarabinę:** 103 **z del(17p):** 31 **z del(11q):** 20	**alemtuzumab *s.c.*** (30 mg)	**ORR, OS, PFS, PR, CR, TTTF, SD, PD, profil bezpieczeństwa** wpływ profilu cytogenetycznego na punkty końcowe	NICE: 7 pkt. Typ: IV C
Castro (2008) [jednoramienne prospektywne]	Leczenie ok. 3 m-ce (3 cykle leczenia po 28 dni)	▪ Chorzy na CLL, oporni na fludarabinę (chorzy, którym podano minimum jedną terapię zawierającą fludarabinę i nie uzyskano u	▪ Nietolerancja na glikokortykoidy; ▪ wcześniejsze występowanie krwawienia z układu pokarmowego.	**Pacjenci oporni na fludarabinę:** 14	**rytuksymab** (375 mg/m2 p.c.) **+ HDMP** (1 g/m2 p.c.)	**ORR, PR, CR, TTP, TTNT, profil bezpieczeństwa** wpływ profilu cytogenetycznego na punkty	NICE: 6 pkt. Typ: IV C

Badanie (rok)	Czas obserwacji	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Populacja	Interwencje porównywane	Oceniane punkty końcowe	Metodyka i jakość badań
	Okres obserwacji po zakończeniu leczenia: mediana 40 m-cy, po zdiagnozowaniu choroby 78 m-cy (zakres 13-155)	nich odpowiedzi na leczenie (brak całkowitej lub częściowej odpowiedzi) po przynajmniej 2 cyklach; ▪ chorzy z progresją choroby podczas leczenia fludarabiną lub w ciągu 6 m-cy od jego ukończenia; ▪ chorzy nie tolerujący terapii z fludarabiną; ▪ stan sprawności wg skali ECOG/WHO 0, 1 lub 2; ▪ prawidłowe funkcjonowanie nerek i wątroby.				końcowe	

Skróty użyte w tabeli: PFS (ang. progression free survival); TTR (ang. time to re-treatment); OS (ang. overall survival); OR (ang. overall response); PR (ang. partial response/remission); CR (ang. complete response); SD (ang. stable disease); PD (ang. progressive disease); ORR (ang.overall response rate) – ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie.

Ocena jakości dowodów naukowych w odniesieniu do poszczególnych punktów końcowych **wg GRADE**:

- jakość wyników: niska bądź średnia;
- waga punków końcowych: krytyczna.

Ocena ogólnego stanu pacjenta z chorobą nowotworową w badaniach włączonych do analizy Przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, została dokonana z wykorzystaniem skali ECOG/WHO. Skala uwzględnia 6 stopni sprawności 0-5, gdzie 0 oznacza pełną aktywność, a 5 zgon.

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

W odniesieniu do problemu zdrowotnego rozpatrywanego w analizie Wnioskodawcy (B-CLL), w wyniku przeprowadzonego przez AOTM wyszukiwania w bazach PubMed, EMBASE oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials nie odnaleziono badań pierwotnych innych niż uwzględnione w analizie Przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

W analizie Przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego nie zidentyfikowano innych możliwych działań niepożądanych na podstawie danych pochodzących z EMA i FDA.

Analiza kliniczna spełnia formalne wymogi zawarte w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych.

Ograniczenia wg Autorów analizy:

- nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających porównanie interwencji badanej z komparatorem zdefiniowanym w Analizie Problemu Decyzyjnego;
- w badaniu Bowen 2007, opisującym skuteczność schematu rytuksymab + HDMP włączono chorych leczonych wysokimi dawkami metyloprednizolonu, ale również kortykosteroidami o podobnym działaniu, ponadto przedstawiono najczęściej podawany schemat dawkowania rytuksymab + HDMP, nie umieszczono informacji jakie inne dawkowanie było również zastosowane i u ilu chorych;
- w badaniach dotyczących schematu rytuksymab + HDMP analizowano wyniki dla mało licznych grup chorych (14 i 15 osób);
- w badaniach Lozanski 2004, Fiegl 2006, Bowen 2007 nie zdefiniowano kryteriów wykluczenia chorych z badania, a ponadto w badaniu Lozanski 2004 również kryteriów włączenia);
- nie we wszystkich badaniach oceniono stan sprawności chorych;
- dla części przedstawionych wyników nie podano miar zróżnicowania;
- badania włączone do analizy różnią się pod względem: metodyki, populacji oraz jej charakterystyki demograficznej, kryteriów włączenia i wykluczenia chorych, drogi podania alemtuzumabu, ocenianych i definiowanych punktów końcowych, co powoduje, iż wyniki badań nie mogą zostać poddane metaanalizie oraz nie można porównać skuteczności i bezpieczeństwa alemtuzumabu ze schematem rytuksymab + HDMP;
- w analizie wyników w badaniu Keating 2002 uwzględniono jednego chorego, który nie spełniał kryteriów włączenia do badania, stwierdzono u niego nawrót choroby po 10 miesiącach od zakończenia leczenia, natomiast według protokołu badania oporność na fludarabinę definiowano jako wystąpienie nawrotu choroby w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu terapii.

6.1.3.Wyniki analizy klinicznej

6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.3.1.1. Informacje z raportu

Ocenę efektywności klinicznej oparto na badaniach klinicznych odnalezionych w wyniku przeprowadzonego przez Autorów analizy wyszukiwania: Hillmen 2007, Keating 2002, Lozanski 2004, Stilgenbauer 2009, Fiegl 2006, Castro 2008, Bowen 2007.

W przedstawionej analizie klinicznej dla produktu leczniczego MabCampath® (alemtuzumab) przeprowadzono ocenę skuteczności dla:

- alemtuzumabu vs chlorambucylu u chorych z delecją 17p i/lub 11q (Hillmen 2007);
- alemtuzumabu i.v. u chorych opornych na fludarabinę (Keating 2002; Lozanski 2004);
- alemtuzumabu s.c. u chorych opornych na fludarabinę (Stilgenbauer 2009);
- alemtuzumabu i.v. lub s.c. u chorych opornych na fludarabinę (Fiegl 2006);
- rytuksymabu + HDMP u chorych opornych na fludarabinę (Castro 2008);
- rytuksymabu + HDMP u chorych z delecją 17p i/lub 11q (Bowen 2007).

Problem heterogeniczności badań

Włączone do analizy Przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego badania nie pozwalają na przeprowadzenie porównań uzyskanych wyników oraz metaanalizy.

We włączonych do Analizy Przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego badaniach przedstawiono następujące **definicje punktów końcowych:**

ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie – zdefiniowana zgodnie z wytycznymi NCI-WG;
OS – całkowite przeżycie – czas od podania 1. dawki leku (początku terapii) do zgonu;
PFS – przeżycie wolne od progresji choroby – czas od 1. podania leku do progresji choroby, lub zgonu;
TTTF – czas od przyjęcia 1. dawki leku do progresji choroby, alternatywnego leczenia lub zgonu;
TTP – czas do progresji choroby – czas od przyjęcia 1. dawki leku, do progresji choroby;
PR – częściowa odpowiedź na leczenie;
CR – odpowiedź na leczenie;
SD – stabilizacja choroby;
PD – progresja choroby;
TTNT – czas mierzony od pierwszego dnia leczenia do zastosowania kolejnej terapii;
CR/CCR – całkowita odpowiedź na leczenie/kliniczna całkowita remisja – CCR definiowano jako wyraźną remisję powiększonych węzłów chłonnych i organów oraz normalizację liczby limfocytów, ale bez wykonania oceny biopsji szpiku kostnego.

Wyniki

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny skuteczności klinicznej z badania randomizowanego włączonego do analizy Przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

Badanie	Punkt końcowy	Wynik ORR: n (%) PFS: mediana (m-ce)		OR (95% CI)	Istotność statystyczna NNT (95% CI) RD (95% CI)
Hillmen 2007	**alemtuzumab (n=11) vs chlorambucyl (n=10) - chorzy z delecją 17p**				
	ORR	alemtuzumab	7 (64)	7,00 (0,97; 50,57)	P = 0,0805
		chlorambucyl*	2 (20)		
	PFS	alemtuzumab	10,7	n/d	P = 0,4066
		chlorambucyl*	2,2		
	alemtuzumab (n=23) vs chlorambucyl (n=31) - chorzy z delecją 11q				
	ORR	alemtuzumab	20 (87)	**16,30 (3,86; 68,79)**	P <0,0001 NNT = 2 (2,0; 3,0) RD = 0,58 (0,37; 0,79)
		chlorambucyl*	9 (29)		
	PFS	alemtuzumab	8,5	n/d	P = 0,4338
		chlorambucyl*	8,5		
	alemtuzumab (n=34) vs chlorambucyl (n=41) - chorzy z delecją 17p lub 11q				
	ORR	alemtuzumab	27 (79)	**10,52 (3,57; 31,00)**	P< 0,0001 NNT = 2 (2,0; 4,0) RD = 0,53 (0,33; 0,72)
		chlorambucyl*	11 (27)		
	PFS	alemtuzumab	9,4	n/d	P = 0,1602
		chlorambucyl*	7,7		

* wg Analizy Problemu Decyzyjnego chlorambucyl nie jest potencjalnym komparatorem dla alemtuzumabu w ocenianej populacji.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w **obiektywnej odpowiedzi na leczenie** u chorych z delecją 17 pomiędzy grupami leczonych alemtuzumabem a chlorambucylem. U pacjentów z delecją 11q i w grupie chorych z jedną z delecji (17p lub 11q) wykazano, iż zastosowanie alemtuzumabu istotnie statystycznie zwiększa liczbę chorych uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie.

U chorych z delecją 17p i/lub 11q nie wykazano różnic w **czasie wolnym od progresji choroby** pomiędzy grupami leczonych alemtuzumabem a chlorambucylem.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny skuteczności klinicznej z badań opisowych włączonych do analizy Przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego. **Jakość dowodów** naukowych dla poszczególnych punktów końcowych w oparciu o skalę GRADE jest **niska**.

Badanie	Interwencja	OS (95% CI)	PFS	TTP (zakres)	TTTF	ORR n (%; 95%CI)	CR n (%; 95%CI)	PR n (%; 95%CI)	SD n (%; 95%CI)	PD n (%; 95%CI)	Inne punkty końcowe
		mediana m-ce									
Keating 2002 (N=93)	alemtuzumab *i.v.*	16 (11,8; 21,9)	b/d	4,7 (0,2-23,6+)	b/d	31 (33)	2 (2)	29 (31)	50 (54)	b/d	TTR=1,5 (0,4-3,7)
Lozanski 2004 (N=29)		b/d				7 (24)	b/d				
Stilgenbauer 2009 (N=103) del(17p) n=31 del(11q) n=20	alemtuzumab *s.c.*	19,1 (15,8; 29) del(17p): 18,3 del(11q): 22,7	7,7 (5,1; 10) del(17p): 5,8 del(11q): 9,0	b/d	5,6 (4,4; 8,9) del(17p): 5,8 del(11q): 6,8	35 (34; 25,6; 43,6) del(17p): 12 (39) del(11q): 6 (30)	4 (4; 1,5; 9,6)	31 (30; 22,1; 39,5)	39 (38; 29,1; 47,5)	24 (24; 17,0; 33,3)	b/d
Fiegl 2006 (N=68)	alemtuzumab *i.v. s.c.*	14,6	b/d			9 (13)	2 (3)	7 (10)	19 (28)	30 (44)	b/d
Castro 2008 (N=14)	rytuksymab + HDMP	Nie osiągnięto	b/d	15 (3,2-23,0)	b/d	13 (93)	5 (36)	6 (43) nPR=2 (14)	b/d		TTNT=22
Bowen 2007 (N=15) del(17p) n=9 del(11q) n=6		b/d				del(17p): 5 (55,6) del(11q): 4(66,7)	del(11q): CR/CCR=2 (33,3)	b/d			

Na podstawie przedstawionych badań w grupie pacjentów opornych na fludarabinę leczonych alemtuzumabem **mediana całkowitego przeżycia** wyniosła od 14,6 do 19,1 miesięcy; **obiektywną odpowiedź na leczenie** zaobserwowano u maksymalnie 34% chorych, **stabilizację choroby** stwierdzono u co najmniej 28% pacjentów zaś **progresję choroby** u maksymalnie 44% chorych.

U chorych opornych na fludarabinę z delecją 17p i 11q leczonych alemtuzumabem **obiektywną odpowiedź na leczenie** zaobserwowano odpowiednio u 39% i 30% chorych, **mediana całkowitego przeżycia** wyniosła odpowiednio 18,3 oraz 22,7 miesięcy.

U chorych opornych na fludarabinę leczonych terapią skojarzoną rytuksymab + HDMP **obiektywną odpowiedź na leczenie** zaobserwowano u 93% chorych (niska liczebność populacji uwzględnionej w badaniu).

U chorych z delecją 17p i 11q leczonych terapią skojarzoną rytuksymab + HDMP **obiektywną odpowiedź na leczenie** zaobserwowano odpowiednio u 55,6% i 66,7% chorych (niska liczebność populacji uwzględnionej w badaniu).

Wnioski

Wnioskowanie na podstawie przedstawionych powyżej wyników byłoby obarczone dużą niepewnością ze względu na heterogeniczność przedstawionych badań oraz niską jakość wyników dostępnych badań klinicznych. Wyniki z jedynego badania RCT dotyczą porównania alemtuzumabu z substancją, która zgodnie z założeniami analizy nie jest komparatorem. W konsekwencji poza prezentacją uzyskanych wyników, przeprowadzenie wiarygodnego wnioskowania nie jest możliwe.

6.1.3.2. Bezpieczeństwo

6.1.3.2.1. Informacje z raportu

Ocenę profilu bezpieczeństwa alemtuzumabu oparto na wybranych badaniach uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej (Keating 2002; Stilgenbauer 2009; Castro 2008) oraz charakterystyce produktu leczniczego MabCampath®. W pozostałych badaniach włączonych do oceny skuteczności klinicznej nie uwzględniono działań niepożądanych związanych ze stosowaniem alemtuzumabu w ocenianej populacji.

W przedstawionej analizie klinicznej dla produktu leczniczego MabCampath® (alemtuzumab) przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa stosowania dla:

- alemtuzumabu i.v. u chorych opornych na fludarabinę (Keating 2002);
- alemtuzumabu s.c. u chorych opornych na fludarabinę (Stilgenbauer 2009);
- rytuksymabu + HDMP u chorych opornych na fludarabinę (Castro 2008).

Wyniki

Punkt końcowy	Interwencja			
	Przypadków ogółem	Stopnia 3. i 4.*		Stopnia 1. i 2.*
alemtuzumab *i.v.* - chorzy oporni na fludarabinę N=93 (%)				
W okresie obserwacji (mediana 29 mc-y) 63 pacjentów (68%) leczonych alemtuzumabem zmarło. W większości przypadków przyczyną zgonu były konsekwencje związane z chorobą nowotworową (37 przypadków), z powodu infekcji bądź w wyniku komplikacji z nią związanych zmarło 17 pacjentów. Poważne działania niepożądane (65 epizodów) zaobserwowano u 46 pacjentów (49%) uczestniczących w badaniu. 22 pacjentów (24%) nie ukończyło badania w konsekwencji działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem.				
Drgawki	84 (90)	13 (14)	b/d	b/d
Gorączka	79 (85)	16 (17)	3 (3)	60 (65)
Nudności	49 (53)	0 (0)		49 (53)
Wymioty	35 (38)	1 (1)	b/d	b/d
Wysypka	31 (33)	0 (0)		31 (33)
Duszności	26 (28)	11 (12)		b/d
Niedociśnienie	16 (17)	2 (2)		b/d
Hipoksja	3 (3)	2 (2)		b/d
Infekcje	51 (55)	25 (27)		26 (28)
Neutropenia	28 (30)	b/d		b/d
Trombocytopenia	83 (89)	b/d		b/d
Anemia	79 (85)	b/d		b/d
alemtuzumab *s.c.* - chorzy oporni na fludarabinę N=103 (%)				
W okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 37,9 m-cy, odnotowano 75 zgonów. Z powodu progresji choroby zmarło 42 chorych (56%), natomiast infekcje spowodowały zgon u 23 osób (31%). Dziesięciu chorych (13%) zmarło z przyczyn nie związanych z CLL.				
Neutropenia	58 (56)	22 (21)	36 (35)	b/d
Trombocytopenia	59 (57)	25 (24)	34 (33)	b/d
Anemia	51 (49)	9 (9)	42 (41)	b/d
Infekcja nie związana z CMV	30 (29)	23 (22)	7 (7)	b/d
Infekcja CMV	8 (8)	7 (7)	1 (1)	b/d
Inna niehematologiczna toksyczność	20 (19)	13 (13)	7 (7)	b/d
Reakcja związana z iniekcją	1 (1)	1 (1)	0 (0)	b/d
Infekcje podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia	15 (14)	11 (11)	4 (4)	b/d
rytuksymab + HDMP - chorzy oporni na fludarabinę N=14 (%)				
W trakcie badania, w wyniku progresji choroby zmarło 4 pacjentów.				
Retencja płynów	6 (43)	0 (0)		6 (43)
Neutropenia	2 (14)	2 (14)		0 (0)
Trombocytopenia	2 (14)	2 (14)		0 (0)
Anemia	1 (7)	0 (0)		1 (7)

Punkt końcowy	Interwencja		
	Przypadków ogółem	Stopnia 3. i 4.*	Stopnia 1. i 2.*
Choroba refleksowa przełyku/dyspepsja	3 (21)	0 (0)	3 (21)
Zmęczenie	3 (21)	0 (0)	3 (21)
Hiperglikemia	3 (21)	0 (0)	3 (21)
Kaszel	3 (21)	0 (0)	3 (21)
Gorączka	2 (14)	0 (0)	2 (14)
Zmiany nastroju	2 (14)	0 (0)	2 (14)
Ból gardła	2 (14)	0 (0)	2 (14)
Nudności/wymioty	2 (14)	0 (0)	2 (14)
Bóle mięśni	2 (14)	0 (0)	2 (14)
Zaczerwienienie	1 (7)	0 (0)	1 (7)
Bezsenność	1 (7)	0 (0)	1 (7)
Zapalenie płuc	1 (7)	1 (7)	0 (0)
Zaburzenia elektrolitów	1 (7)	0 (0)	1 (7)
Ból nogi	1 (7)	0 (0)	1 (7)
Światłowstręt	1 (7)	0 (0)	1 (7)
Niepokój	1 (7)	0 (0)	1 (7)
Drgawki/wyziębienie	1 (7)	0 (0)	1 (7)
Czkawka	1 (7)	0 (0)	1 (7)
Halucynacje	1 (7)	0 (0)	1 (7)

*w badaniu Castro 2008 działania niepożądane podzielono na stopnie zaawansowania w oparciu o skalę NCI CTC (toksyczność niehematologiczna) oraz NCIWG-96 (toksyczność hematologiczna); w pozostałych badania nie podano informacji o zastosowanych skalach.

Źródło: AW-7

6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje

Bezpieczeństwo stosowania alemtuzumabu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Zaobserwowane działania niepożądane związane ze stosowaniem alemtuzumabu w terapii I rzutu:

Układ/narząd	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Krew i układ chłonny	Agranulocytoza, limfopenia, powiększenie węzłów chłonnych, krwawienie z nosa	Niezbyt często
	Gorączka neutropeniczna, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, anemia	Często
Układ immunologiczny	Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość	Niezbyt często
Układ nerwowy	Omdlenia, zawroty głowy, drżenia, parestezja, niedoczulica, bóle głowy	Często
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Niezbyt często
Oczy	Zapalenie spojówek	Niezbyt często
Układ oddechowy	Skurcz oskrzeli, duszność	Często
	Niedotlenienie narządów i tkanek, wysięk opłucnowy, dysfonia, wyciek wodnisty z nosa	Niezbyt często
Układ krwionośny	Sinica, bradykardia, tachykardia, częstoskurcz zatokowy	Często
	Zatrzymanie akcji serca, zawał mięśnia serowego, dławica piersiowa, migotanie przedsionków, nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, bradykardia zatokowa, dodatkowe pobudzenia nadkomorowe	Niezbyt często
Żołądek i jelita	Nudności	Bardzo często
	Wymioty, ból jamy brzusznej	Często
	Niedrożność jelit, dolegliwości jamy ustnej, dolegliwości żołądkowe, biegunka	Niezbyt często
Skóra i tkanka podskórna	Pokrzywka, wysypka	Bardzo często
	Alergiczne zapalenie skory, świąd, nadmierne pocenie się, rumień	Często
	Wysypka świądowa, wysypka plamkowa, wysypka rumieniowata, zapalenie skory	Niezbyt często
Nerki i drogi moczowe	Zmniejszone wydzielanie moczu, bolesne oddawanie moczu	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w	Gorączka, dreszcze	Bardzo często

Układ/narząd	Działanie niepożądane	Częstość występowania
miejscu podania	Zmęczenie, osłabienie	Często
	Rumień w miejscu podania, miejscowy obrzęk, obrzęk w miejscu infuzji, złe samopoczucie	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Wiremia cytomegalowirusowa, zakażenie cytomegalowirusem	Bardzo często
	Posocznica, bakteriemia gronkowcowa, gruźlica, odoskrzelowe zapalenie płuc, półpasiec oczny, infekcja paciorkowcem beta hemolizującym, kandydoza, kandydoza genitaliów, zakażenia dróg moczowych, zapalenie pęcherza, grzybica ciała, zapalenie nosogardzieli, nieżyt nosa	Niezbyt często
	Zapalenie płuc, oskrzeli, gardła, kandydoza jamy ustnej	Często
Przemiana materii i odżywianie	Zmniejszenie masy ciała	Często
	Zespół rozpadu guza, hiperglikemia, zmniejszenie białka całkowitego, anoreksja	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Lęk	Często
Układ naczyniowy	Niedociśnienie	Bardzo często
	Nadciśnienie	Często
	Niedociśnienie tętnicze ortostatyczne, uderzenia gorąca, zaczerwienienie	Niezbyt często
Układ mięśniowo-szkieletowy i tkanka łączna	Bole mięśni, bole mięśniowo-szkieletowe, bóle pleców	Często
	Bole kości, bóle stawów, mięśniowo szkieletowy ból klatki piersiowej, skurcze mięśni	Niezbyt często
bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)		

Ostre działania niepożądane związane z infuzją obejmują: gorączkę, dreszcze, nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, zmęczenie, wysypkę, pokrzywkę, duszność, ból głowy, świąd i biegunkę. W większości przypadków reakcje te są łagodne lub umiarkowanie nasilone. Ostre reakcje związane z infuzją pojawiają się zwykle w pierwszym tygodniu terapii, a następnie stopniowo ustępują. Reakcje 3. i 4. stopnia związane z infuzją rzadko występują po upływie pierwszego tygodnia terapii.

Zaobserwowane działania niepożądane związane ze stosowaniem alemtuzumabu u chorych wcześniej leczonych:

Układ/narząd	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Krew i układ chłonny	Gorączka neutropeniczna, pancytopenia, leukopenia, limfopenia, plamica	Często
	Granulocytopenia, trombocytopenia, niedokrwistość	Bardzo często
	Aplazja szpiku kostnego, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, niedokrwistość hemolityczna, zmniejszone stężenie haptoglobiny, zaburzenia czynności szpiku kostnego, krwawienie z nosa, krwawienie z dziąseł, nieprawidłowe wyniki testów hematologicznych	Niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Pseudochłoniak	Niezbyt często
Układ immunologiczny	Reakcje alergiczne, ciężkie reakcje anafilaktyczne i inne reakcje nadwrażliwości	Niezbyt często
Układ nerwowy	Ból głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zawroty głowy, drżenia, parestezja, niedoczulica, hiperkinezja, utrata smaku	Często
	Omdlenie, zaburzenia chodu, dystonia, przeczulica, neuropatia, zaburzenia smaku	Niezbyt często
Oczy	Zapalenie spojówek	Często
	Śródgałkowe zapalenie oka	Niezbyt często
Układ oddechowy	Niedotlenienie, krwioplucie, skurcz oskrzeli, kaszel	Często
	Duszność	Bardzo często
	Świst krtaniowy, uczucie ucisku w gardle, naciek płucny, wysięk opłucnowy, osłabienie szmerów oddechowych, zaburzenia oddechowe	Niezbyt często
Układ krwionośny	Kołatanie serca, tachykardia	Często
	Zatrzymanie akcji serca, zawał mięśnia sercowego,	Niezbyt często

Układ/narząd	Działanie niepożądane	Częstość występowania
	migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy, arytmia, bradykardia, nieprawidłowy zapis EKG	
Żołądek i jelita	Wymioty, nudności, biegunka	Bardzo często
	Krwawienia z przewodu pokarmowego, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, ból w jamie brzusznej, niestrawność, zaparcie, wzdęcie	Często
	Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, owrzodzenie języka, zapalenie dziąseł, czkawka, odbijanie się, suchość w ustach	Niezbyt często
Skóra i tkanka podskórna	Świąd, pokrzywka, wysypka, nadmierne pocenie się	Bardzo często
	Wykwity pęcherzowe, wysypka rumieniowata	Często
	Wysypka plamkowo-grudkowa, schorzenia skórne	Niezbyt często
Nerki i drogi moczowe	Krwiomocz, nietrzymanie moczu, zmniejszenie odpływu moczu, wielomocz, nieprawidłowa czynność nerek	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Dreszcze, gorączka, zmęczenie	Bardzo często
	Ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, zapalenie śluzówki, obrzęk ust, obrzęk, osłabienie, złe samopoczucie, uczucie zmiany temperatury, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, ból	Często
	Obrzęk płuc, obrzęki obwodowe, obrzęk wokół oczu, owrzodzenie śluzówki, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie skóry w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Posocznica, zapalenie płuc, opryszczka	Bardzo często
	Zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze zapalenie skory, zapalenie krtani, nieżyt nosa, grzybica paznokci	Niezbyt często
	Zakażenie cytomegalowirusem, zakażenie *Pneumocystis jiroveci,* zapalenie płuc, zakażenia grzybicze, kandydoza, półpasiec, ropień, zakażenie dróg moczowych, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, infekcja	Często
Przemiana materii i odżywianie	Brak łaknienia	Bardzo często
	Hiponatremia, hipokalcemia, zmniejszenie masy ciała, odwodnienie, pragnienie	Często
	Hipokaliemia, zaostrzenie cukrzycy	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Splątanie, lęk, depresja, senność, bezsenność	Często
	Zaburzenia osobowości, zaburzenia myślenia, impotencja, nerwowość	Niezbyt często
Układ naczyniowy	Niedociśnienie	Bardzo często
	Nadciśnienie, skurcz naczyń, uderzenia gorąca	Często
	Niedokrwienie obwodowe	Niezbyt często
Układ mięśniowo-szkieletowy i tkanka łączna	Bóle stawów, bóle mięśni, bóle kości i bóle pleców	Często
	Bóle nóg, wzmożone napięcie mięśniowe	Niezbyt często
Ucho i błędnik	Głuchota, szumy uszne	Niezbyt często
Wątroba i drogi żółciowe	Nieprawidłowa czynność wątroby	Często
bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)		

Działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu (na podstawie ChPL).

- **Reakcje związane z infuzją:** poważne, niekiedy prowadzące do zgonu reakcje obejmowały skurcz oskrzeli, niedotlenienie, omdlenie, nacieki płucne, ostry zespół zaburzeń oddechowych (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome) zatrzymanie oddechu, zawał mięśnia sercowego, arytmie, ostra niewydolność serca i zatrzymanie akcji serca.
- **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:** inne poważne, a niekiedy kończące się zgonem zakażenia wirusowe (np. zakażenie adenowirusem, wirusem paragrypy, wirusem zapalenia wątroby typu B, postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML, ang. progressive multifocal leukoencephalopathy), zakażenia bakteryjne (gruźlica, atypowa mykobakterioza, nokardioza), zakażenia pierwotniakowe (np. toksoplazma gondii) i zakażenia grzybicze (np. mukormykozy węchomózgowia), obejmujące zakażenia spowodowane reaktywacją zakażeń utajonych.
- **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** donoszono o występowaniu ciężkich krwawień.
- **Zaburzenia układu immunologicznego:** poważne, a czasami prowadzące do zgonu obejmowały: niedokrwistość hemolityczną autoimmunizacyjną, autoimmunizacyjną małopłytkowość, niedokrwistość

aplastyczną, zespół Guillain Barré i jego postać przewlekłą, przewlekłą zapalną i demielinizacyjną neuropatię wielokorzeniową. Często występuje także dodatni wynik testu Coombsa. Obserwowano także prowadzącą do zgonu potransfuzyjną chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi.
- **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:** wystąpił zespół rozpadu guza zakończony zgonem.
- **Zaburzenia układu nerwowego:** u pacjentów z małopłytkowością wystąpił krwotok śródczaszkowy zakończony zgonem.
- **Zaburzenia serca:** zastoinowa niewydolność serca, kardiomiopatia i zmniejszenie frakcji wyrzutowej.

Źródło: AW-4

Kanada

Informacja dotycząca bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego MabCampath; Health Canada; 2008

Na podstawie wstępnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania alemtuzumabu z badania CALGB10101 przeprowadzonego w USA:
- MabCampath® nie został dopuszczony do stosowania w ramach terapii konsolidowanej[29];
- wśród 51 pacjentów uczestniczących w badaniu wystąpiło 6 zgonów związanych z infekcjami w grupie pacjentów leczonych terapią obejmującą 3 chemioterapeutyki (fludarabina + rytuksymab, a następnie MabCampath® w ramach terapii konsolidowanej);
- prawdopodobieństwo wzrostu ryzyka komplikacji związanych z infekcjami może występować u pacjentów leczonych wieloma chemioterapeutykami.[30]

Źródło: AW-24

Informacje dotyczące produktu leczniczego MabCampath® opublikowane na stronie internetowej www.drugcoverage.org

Ostrzeżenia i środki ostrożności
MabCampath® powinien być podawany pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.
- ze względu na częstsze występowanie pancytopenii nie powinno się stosować wyższej niż 30 mg jednorazowej dawki preparatu MabCampath® lub skumulowanej dawki tygodniowej ponad 90 mg;
- stopniowe zwiększanie dawki leku do zalecanego poziomu jest wymagane przy rozpoczynaniu terapii oraz po przerwie wleczeniu przekraczającej 7 dni;
- pacjenci przyjmujący MabCampath® powinni być obserwowani pod kątem infekcji. Profilaktyka nastawiona bezpośrednio na zakażenia Pneumocystis jiroveci wywołujące pneumocystozowe zapalenie płuc oraz infekcje wirusem opryszczki redukuje, lecz nie eliminuje, występowanie powyższych zakażeń/infekcji. Profilaktyka przeciwwirusowa jest zalecana;
- pacjenci przyjmujący MabCampath® powinni być obserwowani pod kątem objawów / symptomów mogących świadczyć o rozwoju PML (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy).[31]

6.2. Analiza ekonomiczna

W celu określenia efektywności ekonomicznej oceniono złożony Raport HTA, w tym wykonano wyszukiwania własne.

6.2.1. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

W odniesieniu do problemu zdrowotnego rozpatrywanego w analizie Przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego (B-CLL), w wyniku przeprowadzonego przez AOTM wyszukiwania w bazach PubMed, EMBASE oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials nie odnaleziono badań, które powinny a nie zostały włączone do analizy ekonomicznej Przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

[29] Na podstawie NCI Dictionary of Cancer Terms – terapia konsolidowana jest to leczenie podawane po ustąpieniu nowotworu w następstwie zastosowania terapii początkowej. Terapia konsolidowana jest stosowana w celu zniszczenia komórek nowotworowych, które mogły pozostać w organizmie. Może obejmować radioterapię, przeszczep komórek macierzystych, lub leków niszczących komórki nowotworowe.
[30] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2008/mabcampath_nth-aah-eng.php

[31] http://www.drugcoverage.org/MabCampath/English/default.asp

6.2.2.Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

6.2.2.1. Informacje z raportu

Cel analizy: ocena zasadności finansowania alemtuzumabu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.

Populacja: chorzy z B-CLL, u których przeciwwskazana jest fludarabina, oraz u których stwierdzono delecję 11q i/lub 17p. Autorzy analizy stwierdzili, że finansowanie alemtuzumabu wydaje się być zasadne w populacji chorych z delecją 17p i/lub 11q, ponieważ jedynie dla tej grupy chorych odnaleziono badania kliniczne, pozwalające na ocenę skuteczności terapii alemtuzumabem. Ponadto w analizie zaznaczono, że alemtuzumab jest stosowany wyłącznie u tych chorych, u których obecność delecji została potwierdzona za pomocą testów cytogenetycznych.

Interwencja: alemtuzumab

Komparator: metyloprednizolon podawany chorym w wysokich dawkach, stosowany w monoterapii lub skojarzeniu z rytuksymabem.

Perspektywa analizy: wspólna perspektywa płatnika publicznego oraz pacjenta. Autorzy analizy stwierdzili, że wartość kosztów ponoszonych przez pacjenta była jednak na tyle nieznacząca, że nie zostały one wyodrębnione w analizie.

Metodyka: zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych wynikających ze stosowania 2 rodzajów technologii medycznych, tj. alemtuzumabu i wysokich dawek metyloprednizolonu w skojarzeniu z rytuksymabem. Ze względu na brak możliwości porównania tych interwencji, koszty i konsekwencje zdrowotne przedstawiono osobno.

Źródła danych klinicznych: przegląd systematyczny.

Uwzględniane koszty: koszty medyczne bezpośrednie, związane z zastosowaniem u chorych alemtuzumabu oraz terapii skojarzonej metyloprednizolonu z rytuksymabem, w okresie trwania poszczególnych terapii, a więc: koszt leków, koszt podania leków, koszt premedykacji i/lub profilaktyki związanej z leczeniem.

Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, co jest związane z tym, że w przeglądzie systematycznym nie odnaleziono dowodów naukowych, w których oceniono profil bezpieczeństwa alemtuzumabu i HDMPR u chorych z delecją 17p i/lub 11q. Autorzy analizy stwierdzili, że odnaleziono jedynie badania jednoramienne, w których oceniono profil bezpieczeństwa alemtuzumabu i HDMPR w populacji chorych opornych na fludarabinę. Na ich podstawie nie jest możliwa ocena wpływu interwencji na prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych działań, a ponadto mogą one wiązać nie tylko z działaniem terapii przeciwnowotworowej, ale również między innymi z liczbą i rodzajem odbytych wcześniej linii leczenia, stanem zdrowia chorych, postępem choroby.

W analizie uwzględniono wyceny punktowe świadczeń określone w zarządzeniach Prezesa NFZ; przyjęto wartość punktu rozliczeniowego w lecznictwie szpitalnym równa 51 zł oraz wartość punktu rozliczeniowego dla produktu „substancje czynne w programie terapeutycznym" równą 10 zł.

Oszacowanie kosztów podania leków:

- gdy dany lek jest podawany przez kilka kolejnych dni, leczenie jest prowadzone w ramach hospitalizacji;
- gdy leki podawane są jednorazowo, a długość czasu wymaganego do przeprowadzenia wlewu nie przekracza 24 godzin oraz istnieje konieczność zastosowania premedykacji - terapia może przebiegać w warunkach hospitalizacji 1-dniowej;
- podanie leku w bolusie może być wykonane w warunkach ambulatoryjnych.

Oszacowanie kosztów leków:

- alemtuzumab: [redacted] zł/mg (dane od przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego; uwzględniono cenę netto producenta, tj. [redacted] zł za opakowanie zawierające 90 mg substancji czynnej, 7% podatku VAT i 3% marży hurtowej);
- metyloprednizolon *i.v.*: 0,076 zł/mg/m2p.c. (na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia); tym niemniej metyloprednizolon w wysokich dawkach podawany jest chorym w szpitalu (w ciągu 5 kolejnych dni w cyklu), w związku z czym lek ten jest finansowany w ramach hospitalizacji;
- rytuksymab: 11,010 zł/mg/m2p.c. (na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ);
- w analizie uwzględniono, że średnia powierzchnia ciała dorosłego chorego wynosi 1,8 m^2.

Oszacowanie kosztu leczenia chorych alemtuzumabem:

- nie uwzględniano kosztu testów cytogenetycznych stosowanych w celu wykrycia obecności del. 17p i/lub 11q – w analizie stwierdzono, że zgodnie z opinią ekspertów testy te są obecnie standardowo wykonywane u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie I rzutu leczenia; w związku z tym koszt testów nie jest dodatkowym kosztem związanym ze stosowaniem alemtuzumabu;
- średni koszt leku u 1 pacjenta wyliczono na podstawie Sprawozdania z działalności NFZ za 2009 rok, gdzie przedstawiono koszt refundacji alemtuzumabu i liczbę wydanych zgód następnie (uwzględniając cenę alemtuzumabu otrzymaną od Zamawiającego), oszacowano liczbę miligramów tej substancji na jednego chorego w okresie leczenia (608 mg w okresie leczenia) oraz koszt leku ([redacted] zł.);
- podawanie leku: lek podawany jest w infuzji dożylnej z zastosowaniem premedykacji, ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonywaniem świadczenia chemioterapii niestandardowej (koszt jednostkowy; 459 zł.), 3 razy w tygodniu; na podstawie dostępnych danych (ChPL, badania kliniczne) określono, że średni czas leczenia wynosił 8,89 tygodnia; koszt w okresie leczenia: 12 248 zł.
- koszt profilaktyki w dniach, w których chory nie jest hospitalizowany – jest to koszt acyklowiru i trimetoprimu z sulfametoksazolem: łączny koszt w okresie leczenia 81,42 zł.

Oszacowanie kosztu leczenia chorych metyloprednizolonem w wysokich dawkach w skojarzeniu z rytuksymabem (schemat HDMPR):

- Koszty leków: nie odnaleziono informacji nt. schematu dawkowania łącznego stosowania obu leków w charakterystykach obu produktów leczniczych lub w wytycznych; schemat ten określono na podstawie publikacji Bowen 2007: metyloprednizolon był podawany chorym przez 5 kolejnych dni w dawce 1 g/m^2 p.c., natomiast rytuksymab w dawce 375 mg/m^2 p.c. raz na tydzień przez 4 tygodnie; chorym podawano 3 takie cykle terapii.
  - koszt metyloprednizolonu rozliczany jest w ramach hospitalizacji hematologicznej;
  - koszt rytuksymabu w ciągu 3 cykli: 88 685,55 zł.
- Koszty leczenia profilaktycznego związanego ze stosowaniem HDMPR (uwzględniono wyłącznie koszty najtańszych preparatów leków, które nie są finansowane w ramach hospitalizacji chorych)
  - trimetoprim/sulfametoksazol – koszt w okresie leczenia: 29,53zł.
  - acyklowir - koszt w okresie leczenia: 60,87zł.
  - flukonazol - koszt w okresie leczenia: 248,20zł.
- Koszty podania leków - koszty podania HDMPR w okresie leczenia (rytuksymab podaje się czterokrotnie na cykl, jednak pierwsze podanie w cyklu odbywa się w ramach hospitalizacji związanej z podaniem HDMPR).:
  - koszt hospitalizacji hematologicznych u dorosłych (3 cykle, 5 świadczeń w cyklu): 9 945 zł.
  - koszt hospitalizacji onkologicznych w trybie 1-dniowym (3 cykle, 3 świadczenia w cyklu): 4 131 zł.

Podsumowanie analizy kosztów

Schemat	Koszt leków w schemacie [zł]	Koszt podania leków [zł]	Koszt profilaktyki [zł]	Koszt łączny [zł]
Alemtuzumab	[redacted]	12 248	81	[redacted]
HDMPR*	88 686	14 076	338	103 100
HDMPR**	66 060	14 076	338	80 474

*koszt rytuksymabu uwzględniony w analizie dostarczonej przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego
**koszt rytuksymabu zgodnie z maksymalną dawką uwzględnioną w katalogu NFZ (500 mg/m^2 p.c.)

Zestawienie efektów zdrowotnych i kosztów:

Efekty zdrowotne/koszty	Wyniki bezwzględne		HDMPR
	alemtuzumab	chlorambucyl	
ORR u chorych z delecją 17p N (%)	7 (64)	2 (20)	5 (55,6)
ORR u chorych z delecją 11q N (%)	20 (87)	9 (29)	4 (66,7)
ORR u chorych z delecją 17p lub delecją 11q N (%)	27 (79)	11 (27)	
Mediana PFS u chorych z delecją 17p [m-ce]	10,7	2,2	
Mediana PFS u chorych z delecją 11q [m-ce]	8,5	8,5	
Mediana PFS u chorych z delecją 17p lub 11q [m-ce]	9,4	77	
CR u chorych z del. 17p n (%)			0 (0)
CR u chorych z del. 11q n (%)			2 (33,3)
Bezpośrednie koszty medyczne		**61 468**	**103 099***
			88 474**

*koszt rytuksymabu uwzględniony w analizie dostarczonej przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego
**koszt rytuksymabu zgodnie z maksymalną dawką uwzględnioną w katalogu NFZ

Podsumowując Autorzy analizy stwierdzili, że populację, która powinna być leczona alemtuzumabem stanowi bardzo wąska grupa pacjentów, ze słabym rokowaniem, u których wyczerpały się możliwości standardowego leczenia.

Ograniczenia analizy wskazane przez autorów analizy:

1. Niska jakość dowodów naukowych w odniesieniu do porównania uzyskiwanych efektów klinicznych i bezpieczeństwa obu rodzajów terapii;
2. Brak możliwości uwzględnienia w analizie kosztów działań niepożądanych;
3. Ze względu na heterogeniczność badań klinicznych brak możliwości porównania ocenianych interwencji i przeprowadzenia analizy kosztów efektywności.

Źródło: AW-6

Uwagi analityków:

1. Z danych NFZ wynika, że średni koszt leczenia alemtuzumabem 1 pacjenta (tj. koszt leku) w 2009r. wyniósł [redacted] zł., natomiast w 2010r. – [redacted] zł. (brak danych nt. długości okresu leczenia).
2. W przypadku uwzględnienia maksymalnej dawki dziennej rytuksymabu zaakceptowanej przez Konsultantów Krajowych (zamieszczonej w katalogu NFZ) wynoszącej 500 mg/m^{2}p.c. koszt leku w ciągu 3 cykli wynosi ok. 66 000 zł.
3. Na podstawie sprawozdań NFZ trudno jest jednoznacznie określić, jakie komparatory powinno się uwzględnić – ze względu na następujące kwestie:
   - duża liczbę leków uwzględnionych w katalogu chemioterapii do leczenia CLL;
   - duża liczba stosowanych leków w leczeniu B-CLL (przy czym niektóre leki zapewne były stosowane u pojedynczych pacjentów);
   - brak sprawozdawczości pozwalającej na dokładne określenie stanu klinicznego pacjenta;
   - zmienne wartości poszczególnych rodzajów terapii finansowanych przez NFZ w ostatnich 3 latach;
   - ze sprawozdań NFZ za lata 2008 – 2010 wynika, że leki, których wartość terapii pacjentów z B-CLL była największa, to:
     - fludarabina (3,8 – 2,8 – 2,2 mln zł)
     - rytuksymab (2 – 6,6 – 6,4 mln zł)
     - alemtuzumab (1,9 – 2,1 mln zł)
     - rybomustin (0,3 – 1,2 mln zł)
     - kladrybina (0,48 – 0,22 – 0,2 mln zł);
   - ze sprawozdań NFZ wynika, że część pacjentów z B-CLL jest leczona niezgodnie z katalogiem NFZ (najprawdopodobniej bez wniosków o chemioterapię niestandardową).

6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

W celu określenia skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia oceniono złożony raport HTA, w tym wykonano wyszukiwania własne.

6.3.1. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Przedstawiona przez Przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia spełnia formalne wymogi zawarte w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych.

6.3.2. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.2.1. Informacje z raportu

Cel analizy: określenie wpływu decyzji o kontynuacji finansowania alemtuzumabu (nazwa handlowa MabCampath®), stosowanego w leczeniu B-CLL u chorych z delecją 17p i/lub 11q na system ochrony zdrowia w Polsce.

Perspektywa analizy: płatnik publiczny (NFZ) + pacjent.

Ze względu na nieznaczącą wartość kosztów ponoszonych przez pacjenta Autorzy analizy nie uwzględnili ich w procesie oceny leku.

Populacja: wszyscy chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego z delecją 17p i/lub 11q;

Autorzy analizy stwierdzili, że finansowanie alemtuzumabu wydaje się być zasadne w populacji chorych z delecją 17p i/lub 11q, ponieważ jedynie dla tej grupy chorych odnaleziono badania kliniczne, pozwalające na ocenę skuteczności terapii alemtuzumabem. Ponadto obecność delecji implikuje (w dużym stopniu) występowanie oporności na leczenie i w związku z powyższym uznać należy, że taka też populacja (ze stwierdzoną delecją 17p i/lub 11q) jest obecnie przede wszystkim leczona alemtuzumabem.

Horyzont czasowy: 2-letni horyzont czasowy.

Miary efektów:

- wpływ na budżet płatnika publicznego;
- wpływ na organizację systemu ochrony zdrowia;
- aspekty etyczne i społeczne.

Analizowane scenariusze:

- scenariusz „istniejący" - odzwierciedla obecną sytuację, w której alemtuzumab jest w Polsce finansowany w ramach Wykazu terapeutycznych programów zdrowotnych („Program leczenia chemioterapii niestandardowej");
- scenariusz „nowy" – brak finansowania alemtuzumabu.

Dla obydwu scenariuszy rozważono po trzy warianty dotyczące wielkości populacji chorych kwalifikujących się do leczenia alemtuzumabem: prawdopodobny, minimalny i maksymalny.

Rok		2008	2009	2010	2011	2012
Wielkość populacji	Wariant prawdopodobny	48*	54*	60**	66**	72**
	Wariant minimalny	-	-	-	54****	54****
	Wariant maksymalny	-	-	-	95***	95***

*dane na podstawie sprawozdania z działalności NFZ odpowiednio za 2008, 2009 rok;
**prognoza Autorów analizy;
***wielkość populacji w wariancie maksymalnym oparto na podstawie danych pochodzących z opinii ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem B-CLL – eksperci wskazali populację chorych opornych na fludarabinę oraz z delecją 17p;
****założenie, iż liczba chorych utrzyma się na poziomie z 2009 r. (dane NFZ)

Oceniane koszty:

Bezpośrednie koszty medyczne związane ze stosowaniem schematu leczenia **alemtuzumabem, HDMP** (metyloprednizolon w wysokich dawkach w monoterapii), **HDMPR** (metyloprednizolon w wysokich dawkach w monoterapii z rytuksymabem) **w leczeniu B-CLL.**

- koszt podania leku:
  - gdy wybrany lek jest podawany przez kilka kolejnych dni, leczenie jest prowadzone w ramach **hospitalizacji.**
  - gdy leki podawane są jednorazowo oraz, gdy długość czasu wymaganego do przeprowadzenia wlewu nie przekracza 24 godzin oraz istnieje konieczność zastosowania premedykacji - terapia może przebiegać w warunkach **hospitalizacji 1-dniowej** lub **ambulatoryjnie.**
  - podanie leku w bolusie może być wykonane **w warunkach ambulatoryjnych.**

Świadczenia		Rodzaj świadczenia	Wycena punktowa jednostki rozliczeniowej (NFZ)	Wartość punktu [zł]	Koszt jednostki rozliczeniowej [zł]
Leczenie szpitalne	Terapeutyczne programy zdrowotne – chemioterapia niestandardowa	Hospitalizacja	9	51,00	**459**
		Hospitalizacja 1-dniowa	9		**459**
		Wizyta ambulatoryjna - porada	2		**102**
	Chemioterapia standardowa	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych	13	51,00	**663**
		Hospitalizacja 1-dniowa	9		**459**
		Wizyta ambulatoryjna - porada	2		**102**

- koszt leku - koszty jednostkowe substancji czynnych branych pod uwagę w analizie wpływu na budżet, wyznaczone w oparciu o ceny hurtowe brutto substancji;
- koszt premedykacji i/lub profilaktyki.

Brak w analizie kalkulacji kosztów leczenia działań niepożądanych ze względu na brak dowodów naukowych, które umożliwiałyby porównanie profilu bezpieczeństwa alemtuzumabu i HDMPR u chorych z delecją 17p i/lub 11q.

Podsumowanie analizy kosztów schematu leczenia przypadających na 1 pacjenta:

Schemat	Koszt leków w schemacie [zł]	Koszt podania leków [zł]	Koszt profilaktyki [zł]	Koszt łączny [zł]
Alemtuzumab	[redacted]	12 248	81	[redacted]
HDMPR*	88 686	14 076	338	103 100
HDMPR**	66 060	14 076	338	80 474

*koszt rytuksymabu uwzględniony w analizie dostarczonej przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego **koszt rytuksymabu zgodnie z maksymalną dawką uwzględnioną w katalogu NFZ, obliczenia własne analityka;

Z danych NFZ przekazanych do AOTM wynika, że średni koszt leczenia alemtuzumabem 1 pacjenta wyniósł w 2009 roku - [redacted] zł, a w 2010 roku - [redacted] zł.

Zmienne uwzględnione w analizie podstawowej:

- wielkość populacji docelowej;
- koszty wynikające ze stosowania alemtuzumabu oraz wskazanych komparatorów w scenariuszu „istniejącym" i „nowym";
- odsetek chorych stosujących w scenariuszu „nowym" metyloprednizolon w skojarzeniu z rytuksymabem lub bez rytuksymabu.

Założenia analizy:

- Alemtuzumab finansowany jest w ramach *Wykazu terapeutycznych programów zdrowotnych – Program chemioterapii niestandardowej* i podawany w infuzji dożylnej z zastosowaniem premedykacji w ramach hospitalizacji w trybie 1-dniowym: koszt tego rodzaju hospitalizacji – 459 zł;
- HDMP finansowany jest w ramach *Katalogu substancji czynnych stosowanych w ramach katalogu NFZ* i podawany w infuzji dożylnej (z zastosowaniem premedykacji tylko w odniesieniu do terapii skojarzonej z rutyksymabem - HDMPR) w ramach świadczenia hospitalizacja hematologiczna u dorosłych: koszt jednostkowy – 663 zł. Koszt związany ze stosowaniem u chorych HDMP nie generuje dodatkowych kosztów dla płatnika, gdyż rozliczany jest w ramach ryczałtu za tę hospitalizację;
- Rytuksymab finansowany jest w ramach *Katalogu substancji czynnych stosowanych w ramach katalogu NFZ*;
- Podanie rytuksymabu jest finansowane w ramach hospitalizacji hematologicznej związanej z udzieleniem każdego 1 świadczenia w każdym cyklu (rozliczane jako ryczałt za tę hospitalizację) oraz w ramach hospitalizacji 1-dniowej (koszt jednostkowy: 459 zł) związanej z udzieleniem 3 pozostałych świadczeń w każdym cyklu;
- Standardowa terapia trwa:
  - dla alemtuzumabu: dwanaście 1-tygodniowych cykli, w których 30 mg preparatu podawano przez 3 dni w każdym cyklu (średni czas i dawkę leczenia określono na podstawie ChPL oraz badań klinicznych – 8,89 tyg.)
  - dla HDMP: trzy 4-tygodniowe cykle, w których 1 g/m^2 preparatu podawany jest przez 5 kolejnych dni w każdym cyklu;
  - dla rutyksymabu: 375 mg/m^2 raz w tyg. przez 4 tyg., co odpowiada 1 cyklowi; czas trwania terapii 3 cykle;
- Koszty leków:
  - alemtuzumab: [redacted] zł/mg (dane od przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego; uwzględniono cenę netto producenta, tj. [redacted] zł za opakowanie zawierające 90 mg substancji czynnej, 7% podatku VAT i 3% marży hurtowej);
  - metyloprednizolon i.v.: 0,076 zł/mg/m^{2}p.c.(rozporządzenie Ministra Zdrowia);

  - rytuksymab: 11,010 zł/mg/m^{2}p.c. (na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ Nr 16/2010/DGL; przy przyjęciu jednostkowej ceny punktu rozliczeniowego na poziomie 10 zł.);
  - w analizie uwzględniono, że średnia powierzchnia ciała dorosłego wynosi 1,8 m^2;
- Koszty leczenia profilaktycznego:
  - HDMPR: uwzględniono wyłącznie koszty najtańszych preparatów leków, które nie są finansowane w ramach hospitalizacji chorych: trimetoprim/sulfametoksazol – koszt w okresie leczenia: 29,53zł; acyklowir - koszt w okresie leczenia: 60,87zł; flukonazol - koszt w okresie leczenia: 248,20zł.
  - Alemtuzumab: koszt profilaktyki w dniach w których chory nie jest hospitalizowany w trakcie leczenia oraz 2 m-ce po jego zakończeniu – jest to koszt acyklowiru i trimetoprimu z sulfametoksazolem: łączny koszt w okresie leczenia 81,42zł.
- W scenariuszu „istniejącym" wzięto pod uwagę wyłącznie chorych leczonych alemtuzumabem;
- W scenariuszu „nowym" alemtuzumab nie jest już finansowany z budżetu płatnika publicznego, w związku z czym chorzy leczeni alemtuzumabem będą otrzymywać terapię HDMPR (wybór komparatora na podstawie wytycznych NCCN);
- Udział w rynku poszczególnych technologii: w zależności od wybranej opcji (I, II, IIII) 80%, 60%,100% pacjentów chorych na B-CLL z delecją 17p i/lub 11q przyjmuje HDMPR, a 20%, 40%, 0% terapię HDMP w scenariuszu „nowym" (opcje II i III przyjęto ze względu na niepewność oszacowania opcji I).

Wyniki

Podjęcie decyzji o zaprzestaniu finansowania alemtuzumabu i.v. w ramach *Wykazu terapeutycznych programów zdrowotnych - Program chemioterapii niestandardowej* wpłynie na wzrost wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego o ~7 - 68% w zależności od wybranej opcji w stosunku do ponoszonych aktualnie wydatków związanych z leczeniem B-CLL alemtuzumabem.

W scenariuszu istniejącym łączne wydatki płatnika publicznego w 2011 roku będą wynosiły 4,1 mln zł, zaś w 2012 roku 4,4 mln zł.

W scenariuszu „nowym" łączne wydatki płatnika publicznego w roku 2011 w zależności od wybranej opcji wyniosą:

- dla wariantu najbardziej prawdopodobnego od **4,3 - 6,8 mln zł**,
- dla wariantu minimalnego: 3,5 mln zł – 5,5 mln zł,
- dla wariantu maksymalnego*:* 6,2 - 9,8 mln zł,

zaś w 2012 r. wzrosną odpowiednio dla wariantu najbardziej prawdopodobnego do **4,7 – 7,4 mln zł**, a dla wariantów skrajnych nie zmienią się.

I. Analiza podstawowa:

Analiza podstawowa	Wydatki płatnika publicznego – NFZ dla poszczególnych opcji [mln zł]					
	2011			2012		
	I	II	III	I	II	III
Scenariusz istniejący	4,1			4,4		
Scenariusz nowy	5,6	4,3	6,8	6,1	4,7	7,4
Wydatki inkrementalne	**1,5**	**0,3**	**2,7**	**1,7**	**0,3**	**3,0**
% zmiana wydatków	***36,5 %***	***7,3 %***	***66,0%***	***36,5%***	***7,0%***	***68,0%***

II. Analiza scenariuszy skrajnych:

Analiza scenariuszy skrajnych	Wariant minimalny						Wariant maksymalny					
	Wydatki Płatnika publicznego – NFZ dla poszczególnych opcji [mln zł]											
	2011			2012			2011			2012		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Scenariusz istniejący	3,3			3,3			5,8			5,8		
Scenariusz nowy	4,5	3,5	5,5	4,5	3,5	5,5	8,0	6,2	9,8	8,0	6,2	9,8
Wydatki inkrementalne	**1,2**	**0,2**	**2,2**	**1,2**	**0,2**	**2,2**	**2,2**	**0,4**	**4,0**	**2,2**	**0,4**	**4,0**
% zmiana wydatków	***36,4%***	***6,0,%***	***67,0%***	***36,4%***	***6,0,%***	***67,0%***	***38,0%***	***7,0%***	***69,0%***	***38,0%***	***7,0%***	***69,0%***

Źródło: AW-9

Uwagi analityków:

1. **Cel analizy jest częściowo niezgodny** z przedmiotowym zleceniem MZ, które dotyczy usunięcia lub zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej – alemtuzumab (MabCampath®) w leczeniu pacjentów z B-CLL – z wykazu świadczeń gwarantowanych, a analizowane scenariusze zostały sformułowane **tylko częściowo poprawnie**;
2. W scenariuszu „nowym" nie uwzględniono sytuacji, w której następuje zmiana poziomu lub sposobu finansowania lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (jedynie jego usunięcie) – alemtuzumab w leczeniu chorych z B-CLL; **założenie scenariusza „nowego"** o całkowitym braku finansowania alemtuzumabu wydaje się być **mało prawdopodobne i sprzeczne z aktualną praktyką kliniczną:**
   - na podstawie danych uzyskanych od NFZ z okresu 2009 i 2010r. alemtuzumab był stosowany odpowiednio u [redacted] i [redacted] pacjentów, a wartość terapii z wyniosła [redacted] i [redacted] mln zł, co stanowi jeden z największych udziałów tej technologii w leczeniu chorych z B-CLL;
   - przy spełnieniu zapisów zawartych w programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej brak jest formalnych przeszkód dla prowadzenia tego rodzaju terapii.
3. W związku z powyższym (patrz poprzednia uwaga) założenia BIA pozostają niespójne z założeniami Analizy problemu decyzyjnego w części „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia" (str. 75; 79-80), w której to scenariusz „nowy" określono jako sytuację, w której alemtuzumab jest finansowany w ramach *Terapeutycznego programu zdrowotnego* lub w ramach *Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów*; tego rodzaju założenia (a zwłaszcza finansowanie leku w ramach programu terapeutycznego dla niewielkiej populacji docelowej) wydają się bardziej uzasadnione.
4. Wartości prognozowanego udziału w rynku terapii HDMP oraz HDMPR w okresie 2011-2012 r. oraz jego 20% odchylenia w poszczególnych opcjach wydają się być wielkościami arbitralnie przyjętymi przez Autorów analizy. **Arbitralne wskazanie udziału w rynku poszczególnych technologii na poziomie 80% w I opcji bez wskazania źródła danych**;
5. **Oszacowanie populacji docelowej** dokonane było przez Autorów analizy na podstawie sprawozdań z działalności NFZ za rok 2008 i 2009**.** W analizie BIA założono, iż wielkość populacji leczonej alemtuzumabem w latach 2008 oraz 2009 r. określić można na podstawie liczby wydanych zgód na to leczenie. Tym niemniej z danych uzyskanych przez AOTM od NFZ wynika, iż całkowita liczba wydanych zgód na leczenie alemtuzumabem nie jest zgodna z całkowitą liczbą pacjentów leczonych alemtuzumabem i wyniosła w 2009 r. [redacted] (54 w analizie BIA); a liczba wydanych zgód [redacted] (54 w analizie BIA). W informacjach uzyskanych od NFZ na temat rejestru wniosków i zgód przedstawiono także liczbę zgód oraz liczbę pacjentów leczonych alemtuzumabem w 2010 r., które wynoszą odpowiednio: xx zgód oraz [redacted] faktycznie leczonych pacjentów, (w analizie BIA założono iż liczba zgód = liczbie pacjentów
   i wynosić będzie 60).
6. Zgodnie z Zarządzeniem 5/2011/DGL z dnia 8.02.2011 zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia, **koszt jednostkowy rytuksymabu** zmienia się i wynosi: 1,0595 pkt., tj. ok. **10,60 zł**. (przy jednostkowej cenie punktu rozliczeniowego wynoszącej 10 zł.); poprzednia wartość punktowa (przyjęta także w analizie) wynosiła 1,1010 pkt. Zmiana ta nie prowadzi zasadniczo do zmiany

wnioskowania przedstawionego w analizie dostarczonej przez Przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

7. Analiza nie uwzględnia kosztów związanych z leczeniem działań niepożądanych poszczególnych rodzajów terapii (ze względu na brak odpowiednich danych).
8. Wybór komparatora – patrz uwagi odnoszące się do analizy ekonomicznej.
9. Wobec faktu, iż dane dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii w B-CLL są niejednoznaczne, być może należałoby rozważyć wprowadzenie **rejestru klinicznego** odnoszącego się do terapii alemtuzumabem pacjentów z B-CLL bądź też obejmującego wszystkich pacjentów z B-CLL leczonych różnymi lekami (rejestr dla leku lub rejestr choroby).

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

„Decyzja dotycząca **kontynuacji** finansowania alemtuzumabu w leczeniu chorych na B-CLL z delecją 17p i/lub 11q w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, zawartego w *Wykazie terapeutycznych programów zdrowotnych* nie wpłynie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych. Wszystkie procedury oraz czynności personelu będą analogiczne do dotychczasowych, a więc nie wystąpi konieczność prowadzenia dodatkowych szkoleń, czy tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku".

Autorzy analizy wskazują, iż pozytywna decyzja dotycząca **kontynuacji** finansowania alemtuzumabu (w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, zawartego w *Wykazie terapeutycznych programów zdrowotnych)* wpłynie korzystnie na jakość opieki nad chorymi na B-CLL, u których skojarzona chemioterapia zawierająca fludarabinę nie jest właściwa (z uwagi na delecję 17 i/lub 11q i/lub oporność na fludarabinę). Taka decyzja „*umożliwi tym chorym dostęp do jedynego leczenia o określonej (udokumentowanej) skuteczności*".

Ponadto procedura uzyskania zgody na realizację leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej wymaga przedstawienia przez świadczeniodawcę wniosku, oraz jego pozytywnego zaopiniowania przez właściwego konsultanta wojewódzkiego. Taki schemat prowadzi do **udostępnienia terapii tylko właściwym grupom chorych** oraz **zmniejsza niepewność płatnika odnośnie przyszłych wydatków**. Natomiast terapia alternatywna (HDMPR), finansowana jest w ramach *Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów* - taka forma refundacji znacznie utrudnia nadzór płatnika publicznego nad wydatkami oraz może prowadzić do ich niekontrolowanego wzrostu.

Uwagi:

1. Przedstawione argumenty nie odnoszą się do faktycznego wpływu na organizację świadczeń zdrowotnych przedmiotowego świadczenia – alemtuzumabu – w sytuacji jego usunięcia lub zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji (zlecenie MZ).
2. Na podstawie wyników pochodzących z analizy efektywności klinicznej nie można wnioskować, iż kontynuacja finansowania alemtuzumabu wpłynie korzystnie na jakość opieki nad chorymi na B-CLL, w taki sposób, że „*umożliwi tym chorym dostęp do jedynego leczenia o określonej (udokumentowanej) skuteczności*".

Źródło: AW-9

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

Aktualnie alemtuzumab nie znajduje się w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, nie jest też finansowany w ramach lecznictwa ambulatoryjnego. Ze Sprawozdania z działalności NFZ za rok 2009 wynika, że substancja ta była w 2009 roku finansowana w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa, zawartego w Wykazie terapeutycznych programów zdrowotnych co stanowi tymczasowy sposób finansowania. Leczenie chorych w ramach tego świadczenia nie zapewnia stałego dostępu do leczenia - każda akceptacja wniosku na chemioterapię niestandardową dotyczy jednorazowo okresu maksymalnie do 3 miesięcy lub 3 cykli trwania leczenia i tylko w tym czasie umożliwia pacjentom korzystanie z bezpłatnej terapii. Zapewnienie chorym stałego dostępu do leczenia możliwe jest na dwa sposoby:

- **wpisanie** alemtuzumabu **do katalogu substancji czynnych** stosowanych w chemioterapii nowotworów;
- **utworzenie** terapeutycznego **programu zdrowotnego** leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, w ramach którego stosowany będzie alemtuzumab.

Uwagi:

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia nie uwzględnia możliwości wystąpienia żadnej z powyższych opcji, ogranicza się do zaprzestania finansowania alemtuzumabu i konsekwencji finansowych z tym związanych.

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Opinia [redacted]

Alemtuzumab jest lekiem z wyboru u chorych opornych na tzw. „złoty standard", tj. FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab)

Lek **powinien** być finansowany ze środków publicznych jako lek z wyboru u:

- chorych w dobrym stanie ogólnym w nawrocie białaczki, u których występują czynniki genetyczne obciążające rokowanie tj. del. 17p i del. 11q;
- młodych chorych, u których planuje się transplantację komórek krwiotwórczych w celu eradykacji choroby.

Lek **nie powinien** być finansowany u:

- chorych w głębokiej immunosupresji;
- chorych z dużą masą węzłową („bulky") i znaczną splenomegalią;
- chorych w złym stanie ogólnym.

Opinia [redacted]

Lek **powinien** być finansowany ze środków publicznych ze względu na to, iż powoduje znaczna poprawę lub remisję u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową opornych na leki alkilujące i analogi puryn.

Brak argumentów przemawiających za brakiem finansowania przy właściwym doborze wskazań.

Opinia [redacted]

Dostępność alemtuzumabu powinna być zapewniona z zachowaniem koniecznych warunków jego stosowania (doświadczenie i możliwości ośrodka w monitorowaniu stanu immunologicznego i wirusologicznego chorych oraz w zapobieganiu groźnym infekcjom oportunistycznym) szczególnie dla chorych na PBL wymagających leczenia systemowego, u których występuje delecja 17p lub oporność na leczenie standardowe.

Lek **powinien** być finansowany ze środków publicznych:

- alemtuzumab jest lekiem o wyjątkowym mechanizmie działania, którego skuteczność w ww. wskazaniu została potwierdzona w wielu badaniach fazy II i III;

- lek ten jest szczególnie przydatny i zalecany przez ekspertów w niewielkiej grupie chorych (ok. 10%), u których w chwili rozpoznania występuje aberracja chromosomowa 17p (-) lub dysfunkcja białka TP53, powodująca pierwotną oporność na leczenie standardowe (analogi purynowe i rytuksymab);
- lek jest również przydatny – pojedynczo lub w skojarzeniu z innymi lekami, w przypadkach nawrotów choroby i oporności wtórnej.

Lek **nie powinien** być finansowany ze środków publicznych:

- biorąc pod uwagę wskazania rejestracyjne leku (pierwsza linia i nawroty), nie widzę innej możliwości finansowania leczenia tym lekiem.

Opinia [redacted]

Lek **powinien** być finansowany ze środków publicznych:

- konieczność refundacji ze środków publicznych w związku z cenami leku oraz dodatkowego leczenia stosowanego łącznie;
- leczenie MabCampath jest tylko w uzasadnionych przypadkach chorych w związku z tym nakłady ponoszone powinny być objęte programem terapeutycznym lub badaniem klinicznym.

7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Analiza efektywności klinicznej – podsumowanie:

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania **interwencji** - alemtuzumab w terapii przewlekłej białaczki limfocytowej w porównaniu z **komparatorami**: •u chorych z delecją 17p i/lub 11q – metyloprednizolon w monoterapii lub terapii skojarzonej z rytuksymabem; •u chorych opornych na fludarabinę – schemat chemioterapii CHOP, bendamustyna lub metyloprednizolon stosowane bez skojarzenia lub w skojarzeniu z rytuksymabem. **Populacją** uwzględnioną w analizie są chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), spełniający co najmniej jedno z kryteriów: obecność delecji 17p i/lub 11q, oporność na fludarabinę.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej Autorzy analizy nie odnaleźli badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo schematu chemioterapii CHOP lub bendamustyny (bez skojarzenia lub w skojarzeniu z rytuksymabem) w zdefiniowanej populacji docelowej.

Ocenę efektywności klinicznej oparto na badaniach odnalezionych w wyniku przeprowadzonego przez Autorów analizy przeszukiwania (Hillmen 2007, Keating 2002, Lozanski 2004, Stilgenbauer 2009, Fiegl 2006, Castro 2008, Bowen 2007). Włączone do analizy Przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego badania nie pozwalają na przeprowadzenie porównań uzyskanych wyników oraz metaanalizy.

Na podstawie badania RCT (Hillmen 2007) porównującego alemtuzumab z chlorambucylem (który wg Analizy Problemu Decyzyjnego nie jest potencjalnym komparatorem dla alemtuzumabu w ocenianej populacji) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w **obiektywnej odpowiedzi na leczenie** u chorych z delecją 17 pomiędzy porównywanymi grupami. U pacjentów z delecją 11q i w grupie chorych z jedną z delecji (17p lub 11q) wykazano, iż zastosowanie alemtuzumabu istotnie statystycznie zwiększa liczbę chorych uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie. U chorych z delecją 17p i/lub 11q nie wykazano różnic w długości **czasu wolnego od progresji choroby** pomiędzy grupami leczonymi alemtuzumabem i chlorambucylem.

Na podstawie przedstawionych badań opisowych (jakość przedstawionych dowodów w oparciu o skalę GRADE jest niska) w grupie pacjentów opornych na fludarabinę leczonych alemtuzumabem **mediana całkowitego przeżycia** wyniosła od 14,6 do 19,1 miesięcy; **obiektywną odpowiedź na leczenie** zaobserwowano u maksymalnie 34% chorych, **stabilizację choroby** stwierdzono u co najmniej 28% pacjentów zaś **progresję choroby** u maksymalnie 44% chorych.
U chorych opornych na fludarabinę z delecją 17p i 11q leczonych alemtuzumabem **obiektywną odpowiedź na leczenie** zaobserwowano odpowiednio u 39% i 30% chorych, **mediana całkowitego przeżycia** wyniosła odpowiednio 18,3 oraz 22,7 miesięcy.
U chorych opornych na fludarabinę leczonych terapią skojarzoną rytuksymab + HDMP **obiektywną odpowiedź na leczenie** zaobserwowano u 93% chorych (należy przy tym uwzględnić niską liczebność populacji w badaniu).
U chorych z delecją 17p i 11q leczonych terapią skojarzoną rytuksymab + HDMP **obiektywną odpowiedź na leczenie** zaobserwowano odpowiednio u 55,6% i 66,7% chorych (należy uwzględnić niską liczebność populacji w badaniu).

Bezpieczeństwo stosowania – podsumowanie:

Ocenę profilu bezpieczeństwa alemtuzumabu oparto na wybranych badaniach uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej (Keating 2002; Stilgenbauer 2009; Castro 2008) oraz Charakterystyce Produktu Leczniczego MabCampath®. Przedstawione poniżej działania niepożądane oparte są na obserwacjach pacjentów z pojedynczych badań klinicznych.
U chorych opornych na fludarabinę leczonych alemtuzumabem *i.v.* najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: drgawki (90%), gorączka (85%), trombocytopenia (89%), anemia (85%). Poważne działania niepożądane zaobserwowano u 49% pacjentów uczestniczących w badaniu. 24% pacjentów nie ukończyło badania w konsekwencji działań niepożądanych uznanych za pozostające w związku z leczeniem.
U chorych opornych na fludarabinę leczonych alemtuzumabem *s.c.* najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: neutropenia (56%), trombocytopenia (57%), anemia (49%), infekcje niezwiązane z CMV (29%).
U chorych opornych na fludarabinę leczonych rytuksymabem + HDMP najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: retencja płynów (43%), neutropenia i trombocytopenia wystąpiły u 14 % pacjentów (niska liczebność populacji).

W **Charakterystyce Produktu Leczniczego** przedstawiono bardzo często występujące działania niepożądane związane ze stosowaniem alemtuzumabu w terapii I rzutu takie jak: nudności, pokrzywka, wysypka, gorączka, dreszcze, zakażenia CMV, niedociśnienie. U chorych wcześniej leczonych, działania niepożądane występujące bardzo często to: granulocytopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, ból głowy, duszność, wymioty, nudności, biegunka, świąd, pokrzywka, wysypka, nadmierne pocenie się, dreszcze, gorączka, zmęczenie, posocznica, zapalenie płuc, opryszczka, brak łaknienia, niedociśnienie.

Analiza ekonomiczna – podsumowanie:

Analiza ekonomiczna została przygotowana przez Przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego w Polsce. Jej **celem** była ocena zasadności finansowania alemtuzumabu (MabCampath) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. **Populację** docelową stanowią chorzy z B-CLL, u których przeciwwskazana jest fludarabina, oraz u których stwierdzono delecję 11q i/lub 17p (jedynie dla tej grupy chorych odnaleziono badania kliniczne, pozwalające na ocenę skuteczności terapii alemtuzumabem). Jako **komparator** przyjęto metyloprednizolon podawany chorym w wysokich dawkach, stosowany w monoterapii lub skojarzeniu z rytuksymabem. Analiza uwzględnia **perspektywę** płatnika publicznego (NFZ) (pacjent ponosi nieznaczące koszty). **Źródłem danych klinicznych** był opracowany wcześniej przegląd systematyczny. Przeprowadzono zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych wynikających ze stosowania 2 rodzajów technologii medycznych, tj. alemtuzumabu i wysokich dawek metyloprednizolonu w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem. Należy zauważyć, że metyloprednizolon w wysokich dawkach podawany jest chorym w szpitalu, w związku z czym lek ten jest finansowany w ramach hospitalizacji. Ze względu na brak możliwości porównania rozpatrywanych interwencji, koszty i konsekwencje zdrowotne przedstawiono osobno. Uwzględniono koszty medyczne bezpośrednie, związane z zastosowaniem u chorych alemtuzumabu oraz terapii skojarzonej metyloprednizolonu z rytuksymabem, w okresie trwania poszczególnych terapii, a więc: koszt leków, koszt podania leków, koszt premedykacji i/lub profilaktyki związanej z leczeniem. Ze względu na brak danych nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych.

Łączne koszty jednej terapii alemtuzumabem wyniosły [redacted] tys. zł., natomiast koszty leczenia wysokimi dawkami metyloprednizolonu z rytuksymabem wyniosły 103,1 tys. zł. (uwzględniając maksymalną dawkę rytuksymabu określoną w katalogu NFZ koszt ten wynosi 80,5 tys. zł.). Nie było możliwe porównanie efektów zdrowotnych związanych z zastosowaniem tych interwencji, jednakże skuteczność alemtuzumabu została potwierdzona w badaniu randomizowanym względem chlorambucylu, który jest stosowany w leczeniu B-CLL u pacjentów z delecją 11q i/lub 17p.

Należy jednocześnie mieć na uwadze następujące kwestie: 1. ze względu na heterogeniczność badań klinicznych możliwe brak możliwości porównania ocenianych interwencji i przeprowadzenia analizy kosztów efektywności; 2. brak możliwości oszacowania kosztów leczenia działań niepożądanych; 3. niską jakość dowodów naukowych w odniesieniu do uzyskiwanych efektach klinicznych i bezpieczeństwie terapii w odniesieniu do obydwu leków.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia – podsumowanie:

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było określenie wpływu decyzji o kontynuacji finansowania alemtuzumabu (nazwa handlowa MabCampath®), stosowanego w leczeniu B-CLL u chorych z delecją 17p i/lub 11q.

Analizę przeprowadzono z **perspektywy** płatnika publicznego (**NFZ**) i pacjenta w **2-letnim horyzoncie czasowym**. Jednakże ze względu na nieznaczącą wartość kosztów ponoszonych przez pacjenta Autorzy

analizy nie uwzględnili ich w procesie oceny leku. Dla roku 2011, 2012 przyjęto liczebności pacjentów stosujących alemtuzumab, odpowiednio **66 i 72 pacjentów**. W ramach analizowanych scenariuszy: istniejącego i nowego rozważono warianty: prawdopodobny, minimalny i maksymalny ze względu na wielkość populacji. **Scenariusz „istniejący"** - odzwierciedla obecną sytuację, w której alemtuzumab jest w Polsce finansowany w ramach Wykazu terapeutycznych programów zdrowotnych („Program leczenia chemioterapii niestandardowej"); zaś w **scenariuszu „nowym"** zakłada się brak finansowania alemtuzumabu.

Podjęcie decyzji o zaprzestaniu finansowania alemtuzumabu i.v. w ramach *Wykazu terapeutycznych programów zdrowotnych - Program chemioterapii niestandardowej* wpłynie na **wzrost wydatków** ponoszonych przez płatnika publicznego **o ~7 - 68%** w zależności od wybranej opcji w stosunku do ponoszonych aktualnie wydatków związanych z leczeniem B-CLL alemtuzumabem ze względu na szersze stosowanie rytuksymabu. W scenariuszu istniejącym łączne wydatki płatnika publicznego w 2011 roku będą wynosiły 4,1 mln zł, zaś w 2012 roku 4,4 mln zł. W scenariuszu „nowym" łączne wydatki płatnika publicznego w roku 2011, w zależności od wybranej opcji, wyniosą: •dla wariantu najbardziej prawdopodobnego od **4,3 - 6,8 mln zł**, •dla wariantu minimalnego: 3,5 mln zł – 5,5 mln zł, •dla wariantu maksymalnego: 6,2 - 9,8 mln zł; zaś w 2012 r. wzrosną odpowiednio dla wariantu najbardziej prawdopodobnego do **4,7 – 7,4 mln zł**, a dla wariantów skrajnych nie zmienią się.

Uwagi:

1. W scenariuszu „nowym" nie uwzględniono sytuacji, w której następuje zmiana poziomu lub sposobu finansowania lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (jedynie jego usunięcie) – alemtuzumab w leczeniu chorych z B-CLL; **założenie scenariusza „nowego"** o całkowitym braku finansowania alemtuzumabu wydaje się być **mało prawdopodobne i sprzeczne z aktualną praktyką kliniczną:**
   - na podstawie danych uzyskanych od NFZ z okresu 2009 i 2010r. alemtuzumab był stosowany u [redacted] i [redacted] pacjentów, a wartość terapii z wyniosła [redacted] i [redacted] mln zł, co stanowi jeden z największych udziałów tej technologii w leczeniu chorych z B-CLL;
   - przy spełnieniu zapisów zawartych w programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej brak jest formalnych przeszkód dla prowadzenia tego rodzaju terapii.
2. Analiza nie uwzględnia kosztów związanych z leczeniem działań niepożądanych poszczególnych rodzajów terapii (ze względu na brak odpowiednich danych).

8. Piśmiennictwo

1 Informator o lekach, Ministerstwo Zdrowia

2 Szczeklik A.: Choroby wewnętrzne; tom II; wyd. 1; Kraków 2006

3 Zarządzenie Nr 66/2009/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r.

4 Zarządzenie Nr 8/2010/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 stycznia 2010 r.

5 Zarządzenie Nr 4/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 lutego 2011 r.

6 Zarządzenie Nr 5/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 lutego 2011 r.

7 Obwieszczenia Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych I Produktów Biobójczych z dnia 30 marca 2010 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej

8 Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 6/2011 z dnia 31 stycznia 2011r. w sprawie zasadności zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego leku Fludara Oral® (fludarabini phosphas) w leczeniu początkowym chorych z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego oraz u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego, u których po zastosowaniu co najmniej jednego standardowego cyklu leczenia zawierającego lek alkilujący, nie osiągnięto poprawy po leczeniu lub nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po tym leczeniu

9 Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 21/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009r. w sprawie zmiany warunków realizacji świadczeń gwarantowanych, terapeutyczne programy zdrowotne: w tym m.in. Leczenie chłoniaków złośliwych

10 Rekomendacja nr 18/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 14 grudnia 2009r. w sprawie zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie chłoniaków złośliwych" w zakresie programu zdrowotnego

11 portal chorób rzadkich i leków sierocych http://www.orpha.net/
12 refundacja Czechy http://www.sukl.eu/
13 refundacja Słowacja http://www.sukl.sk/
14 refundacja Dania http://www.medicinpriser.dk
15 refundacja Australia http://www.tga.gov.au/
16 oficjalna strona FDA http://www.fda.gov
17 oficjalna strona EMA http://www.ema.europa.eu
18 strona kanadyjska http://www.drugcoverage.org

9. Załączniki

AW-1. Pismo MZ wstrzymujące ocenę preparatu MabCampath®; z dnia 20/01/2008r.
AW-2. Zlecenie MZ; z dnia 19/04/2010r.
AW-3. Pismo MZ zmieniające datę wydania Rekomendacji; z dnia 22/11/2010r.
AW-4. Charakterystyka Produktu Leczniczego MabCampath®
AW-5. Ocena zgodności z Wytycznymi AOTM
AW-6. Analiza Ekonomiczna
AW-7. Analiza Efektywności Klinicznej
AW-8. Analiza Problemu Decyzyjnego
AW-9. Analiza Wpływu Na System Ochrony Zdrowia
AW-10. Pismo NFZ - dane; z dnia 25/01/2011r.
AW-11. wytyczne: Alemtuzumab in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Clinical Practice Guideline; G. Fraser, C.A. Smith, K. Imrie, R. Meyer, and the Hematology Disease Site Group; 2006
AW-12. wytyczne: Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia; 2004
AW-13. wytyczne: Chronic lymphocytic leukaemia: Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; ESMO 2010
AW-14. wytyczne: The Use Of Alemtuzumabin The Management Of Chronic Lymphocytic Leukaemiaregional Drug And Therapeutics Centre(Newcastle); 2007
AW-15. wytyczne: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia; 2008
AW-16. wytyczne: Clinical Practice Guidelines in Oncology; NCCN 2010
AW-17. decyzja SMC 2008 vs alemtuzumab
AW-18. wytyczne: Nowotwory z dojrzałych komórek B Przewlekła białaczka limfocytowa; POU 2009
AW-19. wytyczne: Management of chronic lymphocytic leukemia: practice Guidelines; 2006
AW-20. finansowanie: Cancer Treatments Subcommittee of PTAC 2010
AW-21. finansowanie: PHARMAC 2009/10
AW-22. finansowanie: Kanada (drugcoverage)
AW-23. finansowanie: MEDEV
AW-24. bezpieczeństwo: informacje Health Canada
AW-25. załącznik nr 2 do zarządzenia 5/2011/DGL NFZ
AW-26. opinia ekspercka ws produktu leczniczego MabCampath®
AW-27. opinia ekspercka ws produktu leczniczego MabCampath®
AW-28. opinia ekspercka ws produktu leczniczego MabCampath®
AW-29. badanie: Alemtuzumab Compared With Chlorambucil As First-Line Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia; Hillmen; 2007
AW-30. badanie: Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study; Keating; 2002
AW-31. badanie: Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions; Lozanski; 2004
AW-32. badanie: Subcutaneous Alemtuzumab in Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Clinical Results and Prognostic Marker Analyses From the CLL2H Study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group; Stilgenbauer; 2009
AW-33. badanie: Routine Clinical Use of Alemtuzumab in Patients With Heavily Pretreated B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia; Fiegl; 2006
AW-34. badanie: Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia; Castro; 2008
AW-35. badanie: Methylprednisolone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features; Bowen; 2007
AW-36. opinia ekspercka ws produktu leczniczego MabCampath®