

## **Rekomendacja nr 8/2011**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
z dnia 28 lutego 2011 r.**

**w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabCampath (alemtuzumab)” rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej**

Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabCampath (alemtuzumab)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, polegającą na usunięciu przedmiotowego świadczenia z listy świadczeń wchodzących w skład programu chemioterapii niestandardowej i na utworzeniu terapeutycznego programu zdrowotnego realizowanego w ograniczonej liczbie ośrodków w kraju.

Prezes Agencji uważa za zasadne, aby do czasu utworzenia odpowiedniego programu zdrowotnego lek był finansowany na dotychczasowych zasadach.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej<sup>1</sup> uważa, że alemtuzumab jest opcją terapeutyczną, przeznaczoną dla wąskiej grupy pacjentów onkologicznych, cierpiących na oporną białaczkę limfocytową B-komórkową. Ze względu na ograniczone wskazania do stosowania, liczne działania niepożądane oraz wysoki koszt terapii, alemtuzumab powinien być finansowany we wnioskowanym wskazaniu w ramach nowoutworzonego programu zdrowotnego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej odpornej na leczenie”.

Kontynuowanie finansowania przedmiotowej terapii na dotychczasowych zasadach, do czasu utworzenia odpowiedniego programu zdrowotnego, zapewni pacjentom z przewlekłą białaczką limfocytową B-komórkową (ang. B-cell chronic lymphocytic leukaemia, B-CLL), (u których skojarzona chemioterapia zawierająca fludarabinę nie jest właściwa) odpowiedni dostęp do wpływającej na poprawę stanu ich zdrowia terapii.

## Problem zdrowotny

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.<sup>2</sup>

Naturalna historia CLL charakteryzuje się dużą heterogennością. U około 30% chorych obserwuje się długie, nawet 10–20-letnie przeżycie, zwykle bez stosowania 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<sup>3</sup>, 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.<sup>3</sup>

B-CLL należy do chorób rzadkich z częstością występowania 1-5 / 10 000 przypadków.<sup>4</sup>

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

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.<sup>2</sup>

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%).<sup>2</sup>

Kryterium diagnostyczne B-CLL wg National Cancer Institute<sup>5</sup>: limfocytoza krwi obwodowej  $\geq 5000/\mu\text{l}$ ; 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.

Wg opinii ekspertów<sup>5</sup> skutki następstw choroby lub stanu zdrowia wiążą się z: przedwczesnym zgonem; niezdolnością do samodzielnej egzystencji; niezdolnością do pracy; przewlekłym cierpieniem, przewlekłą chorobą; obniżeniem jakości życia. Wiąże się z długotrwałą nieobecnością pacjenta w życiu zawodowym i rodzinnym. Przewlekła białaczka limfocytowa jest nieuleczalną chorobą nowotworową, której właściwe leczenie może przedłużyć życie chorych i poprawić jego jakość.

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 czerwonych krwinek, hipogamma-globulinemii.

Wielokrotne pobyty szpitalne związane są z koniecznością leczenia zarówno choroby podstawowej, jak i powikłań. Jednocześnie istnieje konieczność transfuzji koncentratów krwi, zastosowania napromieniania, antybiotykoterapii i innych. Choroba powoduje znaczne obniżenie jakości życia w każdej formie (fizycznej, psychicznej, rodzinnej, zawodowej, seksualnej).<sup>5</sup>

### **Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna**

Polska Unia Onkologii w roku 2009 przyjęła zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych: "Nowotwory z dojrzałych komórek B. Przewlekła białaczka limfocytowa". Decyzja o leczeniu stanowi wypadkową stopnia zaawansowania CLL, obecności objawów choroby utrudniających funkcjonowanie chorego oraz aktywności choroby, 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.<sup>3</sup>

Leki /grupy leków wykorzystywane w terapii CLL: leki alkilujące ±prednison (chlorambucil, cyklofosfamid); złożona chemioterapia zawierająca leki alkilujące±antracykliny (cyklofosfamid, winkrystyna, prednison; cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna, prednison); analogi puryn (kladrybina fludarabina, pentostatyna); leczenie skojarzone z uwzględnieniem analogów puryn (fludarabina, cyklofosfamid; kladrybina, cyklofosfamid; fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron; kladrybina, mitoksantron, cyklofosfamid); przeciwciała monoklonalne (alemtuzumab, rytuksymab); chemioimmunoterapia (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; fludarabina, alemtuzumab); procedury przeszczepowe (auto-, allo-, przeszczep ze zredukowanym kondycjonowaniem).<sup>3</sup>

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.<sup>3</sup>

W opinii ekspertów klinicznych<sup>5</sup>, gdy przebieg choroby jest powolny, przez wiele lat nie ma konieczności wdrożenia leczenia - metoda „*watch and wait*”. Leczenie podejmowane jest w przypadku III/IV stopnia zaawansowania według Rai lub Binet, w przypadku szybkiego postępu procesu chorobowego (masywna szybka limfadenopatia obwodowa, objawy

systemowe, infekcje), postępująca organomegalia, cytopenie, zwiększenie postępujące poziomu limfocytów szybko poniżej 6 miesięcy, wystąpienie zespołu Richtera.

Zdaniem eksperta klinicznego<sup>5</sup> konieczne jest wdrożenie leczenia opartego o wskazania według Grupy Roboczej Narodowego Instytutu Raka (NCI-WG), która proponuje dwa podstawowe schematy leczenia systemowego:

A. monoterapia: glikokortykosteroidy przy powikłaniach autoimmunologicznych (najczęściej prednison); związki alkilujące: chlorambucil „leczenie I linii”, cyclofosamid; analogi puryn: fludarabina, (leczenie I i II linii), kladrybina(2 CdA); rytuksymab, alemtuzumab – postaci oporne.

B. polichemioterapia: chlorambucil + sterydy (najczęściej prednison); fludarabina + cyclofosamid; schematy: COP (cyclofosamid, winkrystyna, prednison), CHOP (cyclofosamid, winkrystyna, antracykliny, prednison), CAP (cyclofosamid, doksorubicyna, prednison); fludarabina + cyclofosamid + rytuksymab; przeciwciała monoklonalne 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 następnym allo – HCT.<sup>5</sup>

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Alemtuzumab to uzyskane metodą inżynierii genetycznej humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1 kappa, swoiste w stosunku do znajdującej się na powierzchni limfocytów glikoproteiny (CD52) o masie 21-28 kD, która ulega ekspresji przede wszystkim na prawidłowych i zmienionych nowotworowo limfocytach typu B i T krwi obwodowej. Alemtuzumab wytworzono poprzez wstawienie do cząsteczki ludzkiej immunoglobuliny IgG1 sześciu, warunkujących komplementarność, regionów szczurzego przeciwciała monoklonalnego IgG2a.<sup>6</sup>

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. Stwierdzono występowanie tego antygeny w niewielkim odsetku (< 5%) na powierzchni granulocytów, ale nie występuje on ani na erytrocytach ani na płytkach krwi. Wydaje się, że alemtuzumab nie powoduje uszkodzenia krwiotwórczych komórek macierzystych, ani komórek prekursorowych.<sup>6</sup>

Alemtuzumab należy stosować pod nadzorem lekarza, mającego doświadczenie w prowadzeniu leczenia przeciwnowotworowego. Roztwór produktu alemtuzumab musi być sporządzony zgodnie z instrukcją. Każdą dawkę należy podawać w infuzji dożylniej, trwającej około 2 godziny. 30-60 minut przed każdą infuzją alemtuzumabu, 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.<sup>6</sup>

W pierwszym tygodniu leczenia produkt alemtuzumab 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.

U większości pacjentów w ciągu 3-7 dni można osiągnąć dawkę do 30 mg/dobę. Jeśli po zastosowaniu dawki 3 mg/dobę lub 10 mg/dobę wystąpią ciężkie, ostre działania niepożądane takie jak niedociśnienie, sztywność mięśni, gorączka, zadyszka, dreszcze, wysypka i skurcz oskrzeli (niektóre z nich mogą być następstwem uwolnienia cytokin), podaną dawkę należy powtarzać aż do uzyskania dobrej tolerancji produktu. Dopiero wówczas można zwiększyć dawkę produktu.<sup>6</sup>

Po uzyskaniu pełnej odpowiedzi na leczenie (spełnienie wszystkich laboratoryjnych i klinicznych kryteriów), alemtuzumab należy odstawić, a stan pacjenta kontrolować. Gdy stan pacjenta poprawia się (tzn. uzyskano częściową odpowiedź lub choroba ustabilizowała się), i przez 4 tygodnie lub dłużej osiągnane jest plateau bez dalszej poprawy, alemtuzumab należy odstawić, a stan pacjenta kontrolować. Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzonej progresji choroby.<sup>6</sup>

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego alemtuzumab 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.<sup>6</sup>

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy 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).<sup>5</sup>

Obecnie terapia B-CLL alemtuzumabem jest finansowana w ramach programu zdrowotnego chemioterapia niestandardowa. W katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów wymienione są leki, które mogą być stosowane w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. W katalogu nie wyodrębniono rozpoznania: przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa.<sup>5</sup>

### **Efektywność kliniczna**

Celem przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa alemtuzumabu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej. Oceniano efektywność leczenia w populacji spełniającej przynajmniej jedno z dwóch kryteriów: obecność delecji 17p i/lub 11q oraz oporność na fludarabinę. Za komparator, w przypadku chorych z delecją 17p i/lub 11q, przyjęto metyloprednizolon w monoterapii lub terapii skojarzonej z rytuksymabem. Natomiast w przypadku chorych opornych na fludarabinę, jako komparator przyjęto schemat chemioterapii CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon), bendamustynę lub metyloprednizolon stosowane bez skojarzenia lub w skojarzeniu z rytuksymabem.<sup>5</sup>

Odnalezione (w toku systematycznego przeglądu literatury) wyniki badań naukowych są dość ograniczone. Przede wszystkim nie odnaleziono dowodów naukowych umożliwiających porównanie alemtuzumabu ze zdefiniowanymi komparatorami. Nie we wszystkich badaniach oceniano stan sprawności chorych, również nie dla wszystkich przedstawionych wyników podawano miary ich zróżnicowania. Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo schematu chemioterapii CHOP (schemat leczenia cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) lub bendamustyny (bez skojarzenia lub w skojarzeniu z rytuksymabem) w zdefiniowanej populacji pacjentów. Wg klasyfikacji GRADE, w odniesieniu do poszczególnych punktów końcowych, jakość wyników uzyskała

ocenę niską, bądź średnią, natomiast waga punktów końcowych została określona jako krytyczna.

Analizę efektywności klinicznej zrealizowano w oparciu o wyniki 7 badań naukowych: jednego otwartego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną oraz 6 badań jednoramiennych.

Odnalezione otwarte badanie kliniczne z grupą kontrolną (Hillmen 2007, skala Jadad: 2 punkty)<sup>5</sup> dotyczyło ogółem 297 pacjentów, w tym 75 z delecją 17p lub 11q. W grupie, w której stosowano dożylnie alemtuzumab znalazło się 34 z nich, natomiast w grupie kontrolnej (w której stosowano doustnie chlorambucil) znalazło się 41 takich pacjentów. W obydwu grupach, mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wyniosła ponad 2 lata. W tym badaniu porównywano efektywność stosowania alemtuzumabu (30 mg trzy razy w tygodniu, przez czas do 12 tygodni) z efektywnością stosowania chlorambucilu (40 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała co 28 dni, przez czas do 12 miesięcy). Chlorambucil nie został zdefiniowany jako komparator podczas opracowywania protokołu przeglądu literatury. Z tego względu należy odnieść się do informacji płynących z opracowania wyników ostrożnie i pamiętać, iż wykazują one jedynie różnice pomiędzy ocenianą technologią medyczną a podobną, która nie stanowi idealnego punktu odniesienia. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w obiektywnej odpowiedzi na leczenie u chorych z delecją 17p 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. Więcej informacji może przynieść ocena wyłącznie efektów stosowania alemtuzumabu, bez porównywania z efektami stosowania chlorambucilu. Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR, *overall response rate*) odnotowano u 64% pacjentów z delecją 17p, leczonych alemtuzumabem. Obiektywną odpowiedź na leczenie odnotowano u 87% pacjentów z delecją 11q, leczonych alemtuzumabem. Obiektywną odpowiedź na leczenie odnotowano u 79% pacjentów z delecją 17p lub 11q, leczonych alemtuzumabem. Wartość mediany okresu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression free survival*) wyniosła 10,7 miesiąca u pacjentów z delecją 17p stosujących alemtuzumab. Wartość mediany okresu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 8,5 u pacjentów z delecją 11q stosujących alemtuzumab. Wartość mediany okresu przeżycia wolnego od progresji choroby u stosujących alemtuzumab pacjentów z delecją 17p lub 11q wyniosła 9,4 miesiąca.<sup>5</sup>

Na podstawie przedstawionych badań opisowych (jakość przedstawionych dowodów w oparciu o skalę GRADE jest niską), 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.<sup>5</sup>

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.<sup>5</sup>

U chorych opornych na fludarabinę leczonych terapią skojarzoną rytuksymab z wysoką dawką metylorednizolonu obiektywną odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 93% chorych (należy przy tym uwzględnić niską liczebność populacji w badaniu).<sup>5</sup>

U chorych z delecją 17p i 11q leczonych terapią skojarzoną rytuksymab z wysoką dawką metylorednizolonu obiektywną odpowiedź na leczenie zaobserwowano odpowiednio u 55,6% i 66,7% chorych (należy uwzględnić niską liczebność populacji w badaniu).<sup>5</sup>

## Bezpieczeństwo stosowania

Leczenie pacjentów onkologicznych wiąże się ze stosowaniem bardzo agresywnej, radykalnej farmakoterapii. Nierzadko z zastosowaniem leków o bardzo wysokim stopniu toksyczności. Za każdym razem, decydując się na wdrożenie takiego leczenia, należy pamiętać o ryzyku pojawienia się działań niepożądanych, które nierzadko zagrażają życiu i zdrowiu pacjenta. Rozpatrując profil bezpieczeństwa danego leku onkologicznego, należy bilansować ryzyko towarzyszące leczeniu z możliwymi do uzyskania efektami klinicznymi (wydłużenie życia, poprawa jakości życia, pełne wyleczenie lub zatrzymanie progresji choroby).

Zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego, działania niepożądane związane ze stosowaniem alemtuzumabu dotyczą układu immunologicznego, układu krwionośnego, krwi i układu chłonnego, układu nerwowego, układu oddechowego, skóry i tkanki podskórnej, żołądka i jelit, oczu, nerek i dróg moczowych, układu naczyniowego, układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej, ucha i błędnika oraz wątroby i dróg żółciowych. Możliwe są także zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia psychiczne, zaburzenia dotyczące przemiany materii i odżywiania, a także zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz działanie nowotworowe (dotyczące pacjentów leczonych wcześniej).

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.<sup>6</sup>

Zaobserwowane działania niepożądane związane ze stosowaniem alemtuzumabu w terapii pierwszego rzutu to występujące bardzo często (częściej, niż u 1 na 10 pacjentów) nudności, pokrzywka, wysypka, gorączka, dreszcze, wiremia cytomegalowirusowa, zakażenie cytomegalowirusem oraz niedociśnienie. Często (u 1:10 do 1:100 pacjentów) mogą występować: gorączka neutropeniczna, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, anemia, omdlenia, zawroty głowy, drżenia, parestezje, niedoczulica, bóle głowy, skurcz oskrzeli, duszność, sinica, bradykardia, tachykardia, częstoskurcz zatokowy, wymioty, ból jamy brzusznej, alergiczne zapalenie skóry, świąd, nadmierne pocenie się, rumień, zmęczenie, osłabienie, zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej, zmniejszenie masy ciała, lęk, nadciśnienie, bóle mięśni, bóle stawów, mięśniowo-szkieletowy ból klatki piersiowej, skurcze mięśni. Niezbyt często (u 1:100 do 1:1000 pacjentów) może występować agranulocytoza, limfopenia, powiększenie węzłów chłonnych, krwawienie z nosa, reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zapalenie spojówek, niedotlenienie narządów i tkanek, wysięk opłucnowy, dysfonia, wyciek wodnisty z nosa, zatrzymanie akcji serca, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, migotanie przedsionków, nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, bradykardia zatokowa, dodatkowe pobudzenia nadkomorowe, niedrożność jelit, dolegliwości jamy ustnej, dolegliwości żołądkowe, biegunka, wysypka świądowa, wysypka plamkowa, wysypka rumieniowata, zapalenie skóry, zmniejszone wydzielanie moczu, bolesne oddawanie moczu, rumień w miejscu podania, miejscowy obrzęk, obrzęk w miejscu infuzji, złe samopoczucie, 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, zespół rozpadu guza, hiperglikemia, zmniejszenie białka całkowitego, anoreksja,

niedociśnienie tętnicze ortostatyczne, uderzenia gorąca, zaczerwienienie, bóle kości, bóle stawów, mięśniowo szkieletowy ból klatki piersiowej, skurcze mięśni.<sup>6</sup>

Zaobserwowane działania niepożądane związane ze stosowaniem alemtuzumabu, jako kolejnej linii leczenia, to występujące bardzo często (częściej, niż u 1 na 10 pacjentów), 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.<sup>6</sup>

Często (u 1:10 do 1:100 pacjentów) mogą występować: gorączka neutropeniczna, pancytopenia, leukopenia, limfopenia, plamica, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zawroty głowy, drżenia, parestezja, niedoczulica, hiperkinezja, utrata smaku, zapalenie spojówek, niedotlenienie, krwioplucie, skurcz oskrzeli, kaszel, kołatanie serca, tachykardia, krwawienia z przewodu pokarmowego, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, ból w jamie brzusznej, niestrawność, zaparcie, wzdęcie, wykwity pęcherzowe, wysypka rumieniowata, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, zapalenie śluzówki, obrzęk ust, obrzęk, osłabienie, złe samopoczucie, uczucie zmiany temperatury, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, ból, 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, hiponatremia, hipokalcemia, zmniejszenie masy ciała, odwodnienie, pragnienie, splątanie, lęk, depresja, senność, bezsenność, nadciśnienie, skurcz naczyń, uderzenia gorąca, bóle stawów, bóle mięśni, bóle kości i bóle pleców, nieprawidłowa czynność wątroby. Niezbyt często (u 1:100 do 1:1000 pacjentów) może występować, aplazja szpiku kostnego, rozlane wykrzepianie wewnątrznacyniowe, niedokrwistość hemolityczna, zmniejszone stężenie haptoglobiny, zaburzenia czynności szpiku kostnego, krwawienie z nosa, krwawienie z dziąseł, nieprawidłowe wyniki testów hematologicznych, pseudochłoniak, reakcje alergiczne, ciężkie reakcje anafilaktyczne i inne reakcje nadwrażliwości, omdlenie, zaburzenia chodu, dystonia, przeczulica, neuropatia, zaburzenia smaku, śródgałkowe zapalenie oka, świst krtaniowy, uczucie ucisku w gardle, naciek płucny, wysięk opłucnowy, osłabienie szmerów oddechowych, zaburzenia oddechowe, zatrzymanie akcji serca, zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy, arytmia, bradykardia, nieprawidłowy zapis EKG, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, owrzodzenie języka, zapalenie dziąseł, czkawka, odbijanie się, suchość w ustach, wysypka plamkowo-grudkowa, schorzenia skórne, krwimocz, nietrzymanie moczu, zmniejszenie odpływu moczu, wielomocz, nieprawidłowa czynność nerek, obrzęk płuc, obrzęki obwodowe, obrzęk wokół oczu, owrzodzenie śluzówki, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie skóry w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze zapalenie skóry, zapalenie krtani, nieżyt nosa, grzybica paznokci, hipokaliemia, zaostrzenie cukrzycy, zaburzenia osobowości, zaburzenia myślenia, impotencja, nerwowość, niedokrwienie obwodowe, bóle nóg, wzmożone napięcie mięśniowe, głuchota, szumy uszne.<sup>6</sup>

Charakterystyka produktu leczniczego podaje też dane na temat działań niepożądanych w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Odnotowano reakcje związane z infuzją, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia układu immunologicznego, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia serca. Reakcje związane z infuzją obejmowały poważne, niekiedy prowadzące do zgonu reakcje, jak 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 obejmowały 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 wężomózgowia), obejmujące zakażenia spowodowane reaktywacją zakażeń utajonych. Zaburzenia krwi i układu chłonnego obejmowały pojedyncze przypadki ciężkich krwawień. Zaburzenia układu immunologicznego obejmowały poważne, a czasami prowadzące do zgonu zdarzenia, jak niedokrwistość hemolityczną autoimmunizacyjną, autoimmunizacyjną małopłytkowość, niedokrwistość aplastyczną, zespół Guillain Barré i jego postać przewlekłą, przewlekłą zapalną i demielinizacyjną neuropatię wielokorzeniową. Często odnotowywano dodatni wynik testu Coombsa. Obserwowano prowadzącą do zgonu potransfuzyjną chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania obejmowały zespół rozpadu guza zakończony zgonem. Odnośnie zaburzeń układu nerwowego, u pacjentów z małopłytkowością odnotowywano krwotok śródczaszkowy zakończony zgonem. Zaburzenia serca obejmowały zastoinową niewydolność serca, kardiomiopatie i zmniejszenie frakcji wyrzutowej.<sup>6</sup>

W ramach zrealizowanej analizy klinicznej, oceniono bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego alemtuzumab. Oparto się na informacjach z publikacji opisujących efekty leczenia pacjentów opornych na fludarabinę. W badaniu, które obejmowało 93 pacjentów, podawano alemtuzumab drogą dożylną (Keating 2002)<sup>5</sup>. W okresie obserwacji (mediana 29 miesięcy) w wyniku infekcji lub komplikacji z nimi 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. Prócz tego, odnotowywano przypadki drgawek (u 84 pacjentów, czyli 90% grupy obserwowanej), gorączki (u 84 pacjentów, czyli 90% grupy obserwowanej), nudności (u 79 pacjentów, czyli 85% grupy obserwowanej), wymiotów (u 49 pacjentów, czyli 53% grupy obserwowanej), wysypki (u 35 pacjentów, czyli 38% grupy obserwowanej), duszności (u 26 pacjentów, czyli 28% grupy obserwowanej), niedociśnienia (u 16 pacjentów, czyli 17% grupy obserwowanej), hipoksji (u 3 pacjentów, czyli 3% grupy obserwowanej), infekcji (u 51 pacjentów, czyli 55% grupy obserwowanej), neutropenii (u 28 pacjentów, czyli 30% grupy obserwowanej), trombocytopenii (u 83 pacjentów, czyli 89% grupy obserwowanej) oraz anemii (u 79 pacjentów, czyli 85% grupy obserwowanej). W badaniu, które obejmowało 103 pacjentów, podawano alemtuzumab drogą podskórną (Stilgenbauer 2009)<sup>5</sup>. W okresie obserwacji (mediana 37,9 miesięcy) odnotowano 23 zgony (31% pacjentów) spowodowane infekcją. Prócz tego, odnotowano przypadki neutropenii (u 58 pacjentów, czyli 56% grupy obserwowanej), trombocytopenii (u 59 pacjentów, czyli 57% grupy obserwowanej), anemii (u 51 pacjentów, czyli 49% grupy obserwowanej), infekcji niezwiązanej z cytomegalowirusem (u 30 pacjentów, czyli 29% grupy obserwowanej), infekcji cytomegalowirusem (u 8 pacjentów, czyli 8% grupy obserwowanej), innych niehamatologicznych toksyczności (u 20 pacjentów, czyli 19% grupy obserwowanej), reakcji związanych z iniekcją (u 1 pacjenta, czyli 1% grupy obserwowanej), infekcji podczas okresu obserwacji po zakończeniu leczenia (u 15 pacjentów, czyli 14% grupy obserwowanej).<sup>5</sup>

Na podstawie badania CALGB10101 przeprowadzonego w USA sugeruje się, iż ryzyko komplikacji związanych z infekcjami wzrasta u pacjentów leczonych wieloma chemioterapeutykami. Wśród uczestniczących w badaniu wystąpiło 6 zgonów związanych z

infekcjami w grupie pacjentów leczonych terapią obejmującą 3 chemioterapeutyki (fludarabina + rytuksymab, a następnie alemtuzumab w ramach terapii konsolidowanej).<sup>5</sup>

### **Efektywność kosztowa**

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności finansowania ze środków publicznych preparatu alemtuzumab w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej.

Efektywność kosztową oceniono m.in. na podstawie materiałów przedstawionych Agencji przez podmiot odpowiedzialny. Tok analityczny zakładał, że finansowanie alemtuzumabu najprawdopodobniej jest zasadne w populacji chorych z delecją 17p i/lub 11q. Analiza ekonomiczna posiada liczne ograniczenia. Przede wszystkim, dostępne dowody naukowe były niskiej jakości i uniemożliwiły przeprowadzenie innej analizy ekonomicznej, niż analiza kosztów i konsekwencji. Brak stosownych danych uniemożliwił również uwzględnienie kosztów działań niepożądanych. Jest też wysoce prawdopodobne, iż koszty leków zostały nieznacznie przeszacowane. Wyniki przedstawione w ramach analizy kosztów-konsekwencji, mogą być traktowane jako wnioski opisowe.<sup>5</sup>

W analizie uwzględniono następujące koszty medyczne bezpośrednio, związane z zastosowaniem u chorych alemtuzumabu: koszt leków, koszt podania leków, koszt premedykacji i/lub profilaktyki związanej z leczeniem. Uwzględniono również wyceny punktowe świadczeń określonych w zarządzeniach Prezesa NFZ. Nie uwzględniano kosztu testów cytogenetycznych stosowanych w celu wykrycia obecności del. 17p i/lub 11q, gdyż testy te są obecnie standardowo wykonywane u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie pierwszej linii terapii.<sup>5</sup>

Koszt leczenia z wykorzystaniem alemtuzumabu oszacowano na około ■ tys. zł. Terapia, która wiąże się z poniesieniem takich kosztów, może przynieść efekty kliniczne, w postaci obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, *overall response rate*) oraz okresu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression free survival*).<sup>5</sup>

Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR, *overall response rate*) odnotowano u 64% pacjentów z delecją 17p, leczonych alemtuzumabem. Obiektywną odpowiedź na leczenie odnotowano u 87% pacjentów z delecją 11q, leczonych alemtuzumabem. Obiektywną odpowiedź na leczenie odnotowano u 79% pacjentów z delecją 17p lub 11q, leczonych alemtuzumabem. Wartość mediany okresu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression free survival*) wyniosła 10,7 miesiąca u pacjentów stosujących alemtuzumab, z delecją 17p. Wartość mediany okresu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 8,5 u stosujących alemtuzumab pacjentów z delecją 11q. Wartość mediany okresu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 9,4 miesiąca u pacjentów z delecją 17p lub 11q stosujących alemtuzumab.<sup>5</sup>

### **Wpływ na budżet płatnika**

Analizę wpływu na budżet płatnika zrealizowano z perspektywy płatnika publicznego, w dwuletnim horyzoncie czasowym. Wybór tej perspektywy uzasadnia się faktem, iż znamienna część kosztów leczenia jest pokrywana przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Realizując analizę wpływu na budżet płatnika, przyjęto dwa scenariusze i dla każdego z nich 3 warianty liczebności populacji chorych (maksymalny, minimalny i najbardziej prawdopodobny). Jako populację docelową, przyjęto wszystkich chorych z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego z delecją 17p i/lub 11q. Wariant istniejący przewiduje finansowanie preparatu alemtuzumab w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej. Wariant nowy przewiduje zaprzestanie finansowania stosowania ocenianej technologii medycznej. W tym przypadku, zakłada się stosowanie u pacjentów wysokiej dawki metyloprednizolonu i rytuksymabu.<sup>5</sup>

Oceniano koszty medyczne bezpośrednio, z wyłączeniem kosztów działań niepożądanych. Zmienne uwzględnione w analizie to m.in. liczebność populacji docelowej oraz odsetek chorych stosujących w scenariuszu nowym metyloprednizolon w skojarzeniu z rytuksymabem lub bez rytuksymabu. W scenariuszu istniejącym wzięto pod uwagę wyłącznie chorych leczonych alemtuzumabem. W scenariuszu nowym alemtuzumab nie jest finansowany z budżetu płatnika publicznego, w związku z czym chorzy leczeni alemtuzumabem będą otrzymywać metyloprednizolon i rytuksymab. Uwzględniono finansowanie leczenia, w ramach programu chemioterapii niestandardowej, bądź katalogu substancji czynnych. Zróżnicowano również koszty leczenia, zależnie od trybu przyjęcia pacjenta- leczenie w trybie ambulatoryjnym (hospitalizacja jednodniowa), bądź hospitalizacji hematologicznej. Przyjęto również inne koszty profilaktyki zakażeń, dla każdego schematu leczenia.<sup>5</sup>

Wnioski płynące z analizy wpływu na budżet wskazują na możliwy wzrost wydatków z budżetu płatnika, związany z zaprzestaniem finansowania alemtuzumabu w ramach wykazu terapeutycznych programów zdrowotnych - Program chemioterapii niestandardowej.

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

W nowym scenariuszu łączne wydatki płatnika publicznego w roku 2011 mogą wynieść, w przypadku wariantu najbardziej prawdopodobnego od 4,3 do 6,8 mln zł, dla wariantu minimalnego od 3,5 mln zł do 5,5 mln zł oraz w przypadku wariantu maksymalnego od 6,2 do 9,8 mln zł. W 2012 r. wydatki mogą wzrosnąć wzrosną w przypadku wariantu najbardziej prawdopodobnego do kwoty od 4,7 do 7,4 mln zł, a dla wariantów skrajnych pozostać na tym samym poziomie.<sup>5</sup>

Należy mieć na względzie, że zaprezentowana analiza jest obarczona pewnymi ograniczeniami i jej wyniki mogą dać bardzo ogólny obraz skutków finansowych podejmowanych decyzji. Na jej podstawie nie można się również odnieść do ewentualnej zmiany poziomu finansowania (wynikającego np. ze zmiany ceny) substancji czynnej. Nie mniej, wszyscy eksperci kliniczni, od których uzyskano opinie, zgodnie popierają utrzymanie finansowania tego świadczenia.<sup>5</sup>

### **Wskazanie poziomu akceptowalnego kosztu określonej technologii z uwzględnieniem wytycznych oceny technologii medycznych oraz poziomu zamożności w Polsce (3xPKB/QALY)**

Produkt leczniczy alemtuzumab uzyskał kwalifikację leku sierociego. Wątpliwość może budzić próba oceny efektywności alokowania środków finansowych na terapię z jego wykorzystaniem. W drodze analizy efektywności klinicznej nie uzyskano wiarygodnych informacji na temat efektów zdrowotnych, związanych ze stosowaniem preparatu alemtuzumab. Brak jest też informacji na temat użyteczności uzyskanego przez pacjenta stanu zdrowia. Są to ograniczenia uniemożliwiające realizację analizy efektywności kosztów oraz użyteczność kosztów i odniesienia wyników do prognozy opłacalności w Polsce. W związku z powyższym, sugerowanie jakiegokolwiek ceny produktu leczniczego alemtuzumab, która umożliwiłaby utrzymanie kosztów leczenia poniżej prognozy opłacalności, nie jest możliwe.

### **Zalecenia Prezesa dotyczące poziomu lub sposobu finansowania rekomendowanych technologii**

Prezes Agencji uważa za zasadne wprowadzenie zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabCampath (alemtuzumab)”, które aktualnie wchodzi

w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez usunięcie przedmiotowego świadczenia z cytowanego programu i utworzenie finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia programu zdrowotnego, który będzie realizowany w ograniczonej liczbie ośrodków w kraju.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Amerykański National Comprehensive Cancer Network<sup>7</sup> (NCCN Guidelines Version 1.2011; 2010), "Clinical Practice Guidelines in Oncology" sugeruje następujące 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±prednizon; BR (bendamustyna,rytuksymab); cyklofosfamid, prednizon±rytuksymab; alemtuzumab; rytuksymab; fludarabina±rytuksymab; kladrybina.

- pacjenci < 70 lat lub starsi bez znaczących chorób towarzyszących: chemioimmunoterapia: FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab); FR (fludarabina, rytuksymab); PCR (pentostatin, cyklofosfamid, 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 metyloprednizon)+rytuksymab; chlorambucyl±prednizon (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 (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) + rytuksymab; HyperCVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna oraz deksametazon na przemian z wysoką dawką metoksetratu i cytarabiny) + rytuksymab; dostosowane dawki EPOCH (etoposid, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna) + rytuksymab; OFAR (oksaliplatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab); ofatumumab; alemtuzumab±rytuksymab; HDMP + rytuksymab.

Pacjenci z del(17p).

Leczenie I rzut: FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab); FR (fludarabina, rytuksymab); HDMP (wysokie± dawki metyloprednizon)+rytuksymab; alemtuzumab±rytuksymab; bendamustyna+rytuksymab.

Leczenie II rzut: CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) + rytuksymab; CFAR (cyklofosfamid, fludarabina, alemtuzumab, rytuksymab); HyperCVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna oraz deksametazon na przemian z wysoką dawką metotretksatu 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±prednizon; BR (bendamustyna,rytuksymab); cyklofosfamid, prednizon±rytuksymab; niskie dawki FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab); alemtuzumab; rytuksymab.

- pacjenci < 70 lat lub starsi bez znaczących chorób towarzyszących: chemioimmunoterapia: FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab); BR (bendamustyna+rytuksymab); PCR (pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab).

Leczenie II rzutu:

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

- nawrót choroby < 2 lat od I linii terapii, pacjenci  $\geq$  70 lat: chemioimmunoterapia: niskie dawki FCR; niskie dawki PCR; bendamustyna $\pm$ rytuksymab; HDMP (wysokie dawki metyloprednizolon)+rytuksymab; chlorambucyl $\pm$ prednizolon (jeśli podawany w I rzucie); ofatumumab; alemtuzumab $\pm$ 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 (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) + rytuksymab; HyperCVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna oraz deksametazon na przemian z wysoką dawką metotreksatu i cytarabiny) + rytuksymab; dostosowane dawki EPOCH (etoposid, prednizolon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna) + rytuksymab; OFAR (oksaliplatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab); ofatumumab; alemtuzumab $\pm$ rytuksymab; HDMP + rytuksymab.

Podsumowując, alemtuzumab zalecany jest w monoterapii w I linii leczenia pacjentów: bez del (17p), del (11q) ze słabym stanem zdrowia oraz znaczącymi chorobami towarzyszącymi (nietolerujący analogów purynowych); z del (11q)  $\geq$  70 lat lub młodszych z chorobami towarzyszącymi, oraz w terapii alemtuzumab $\pm$ rytuksymab: w II linii leczenia nawrotu choroby < 2 lat od I linii terapii, pacjenci  $\geq$  70 lat oraz w nawrocie choroby < 2 lat od I linii terapii, pacjenci < 70 lat lub starsi bez znaczących chorób towarzyszących; w leczeniu I i II rzutu u pacjentów z del (17p); leczeniu II rzutu nawrotu choroby < 2 lat od I linii terapii, pacjenci  $\geq$  70 lat; leczeniu II rzutu nawrotu choroby < 2 lat od I linii terapii, pacjenci < 70 lat lub starsi bez znaczących chorób towarzyszących.<sup>7</sup>

Według amerykańskiego<sup>8</sup> 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 rozpoczęcia 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 rozpoczęcia leczenia do czasu wystąpienia dowodów świadczących o postępie choroby.

Hipogammaglobulinemia 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, postępowaniem 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).<sup>8</sup>

Brytyjski Committee for Standards in Haematology<sup>9</sup> BCSH, 2004 w opracowaniu "Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia" informuje, że stosowanie alemtuzumabu nie jest wskazane u pacjentów z nieleczoną dotychczas CLL.

Alemtuzumab jest zalecany w CLL w leczeniu II rzutu. 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 cytomegalowirusem.<sup>9</sup>

Wytyczne European Society for Medical Oncology<sup>10</sup> (ESMO, 2010) "Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Chronic lymphocytic leukemia" wskazują stosowanie alemtuzumabu w leczeniu II rzutu nawrotu choroby w  $\leq$  rok od monoterapii lub  $\leq$  2 lata od chemioimmunoterapii bądź braku odpowiedzi na leczenie I rzutu (w monoterapii) pacjentów nieaktywnych fizycznie bez del (17p) lub nieaktywnych fizycznie z del (17p). Aby osiągnąć lepszą skuteczność u pacjentów z ciężką chorobą, alemtuzumab może być połączony z fludarabiną lub steroidami.<sup>10</sup>

Włoskie Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, the Italian Group for Bone Marrow Transplantation, 2006 (Management of chronic lymphocytic leukemia: practice Guidelines)<sup>11</sup> wskazuje, aby u pacjentów z szybkim nawrotem choroby oraz u nieodpowiadających na leczenie fludarabiną 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 opryszczki oraz antypierwotniakową.<sup>11</sup>

Kanadyjski CCO - Cancer Care Ontario (Alemtuzumab in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Clinical Practice Guideline; 2006)<sup>12</sup> podkreśla, że terapia alemtuzumabem jest rozsądnym rozwiązaniem u pacjentów z postępującą i objawową CLL oporną na schematy leczenia bazujące na lekach alkilujących i fludarabinie.<sup>12</sup>

W Szkocji (Scottish Medicines Consortium; 2008)<sup>13</sup> alemtuzumab (30mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu infuzyjnego) został dopuszczony przez NHS Scotland do ograniczonego stosowania we wskazaniu: 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).<sup>13</sup>

RDTC<sup>14</sup> (Newcastle) NHS, (The Use Of Alemtuzumab In The Management Of Chronic Lymphocytic Leukaemia; 2007) uważa, że 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 z możliwością tolerowania działań niepożądanych związanych z alemtuzumabem. Stosowanie alemtuzumabu jest związane z występowaniem znacznych działań niepożądanych. Działania 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 mechanizmu działania leku.<sup>14</sup>

Na stronie internetowej Department of Health and Ageing (Therapeutic Goods Administration) odnaleziono dwie informacje: Australian Drug Evaluation Committee, 2006 (ADEC)<sup>15</sup>: ADEC pozytywnie rekomenduje rejestrację m.in. leku alemtuzumabu (30 mg/ml) do leczenia pacjentów z B-CLL, u których wystąpił nawrót choroby, po przynajmniej dwóch wcześniejszych terapiach; Australian Drug Evaluation Committee, 2009<sup>16</sup>: ADEC rekomenduje rejestrację leku alemtuzumab (30 mg/ml) w nowym wskazaniu: leczenie pacjentów z B-CLL.

#### **Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.**

W Czechach alemtuzumab (30mg/ml) jest umieszczony na wykazie SKUL<sup>17</sup>. Zamieszczono uwagę, że lek może być stosowany przez onkologa lub hematologa w wyznaczonej wyspecjalizowanej jednostce, która ma umowę z instytucją 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 fludarabiną. 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.

Na Słowacji alemtuzumab (30 mg/ml) jest umieszczony w bazie leków SKUL<sup>18</sup> w grupie leków refundowanych.

Brak informacji na temat leku w bazie leków Kela w Finlandii. Na Łotwie lek otrzymał rekomendację negatywną.<sup>19</sup>

W Niemczech<sup>20</sup> alemtuzumab jest refundowany, na Węgrzech<sup>21</sup> jest refundowany warunkowo, w II rzucie po terapii lekami alkilującymi lub fludarabiną.

Scottish Medicines Consortium (SMC), 2008 rekomenduje stosowanie w ramach NHS Scotland alemtuzumabu (30 mg/ml) u pacjentów z B-CLL, u których terapia z uwzględnieniem fludarabiny nie może być zastosowana. Lek może być podawany pacjentom uprzednio nieleczonym, 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.<sup>13</sup>

Informacje dotyczące Kanady, z serwisu internetowego DrugCoverage.ca<sup>22</sup>: W Kanadzie alemtuzumab jest finansowany przez niektóre instytucje ubezpieczeniowe. (Private Insurance Plans). Ponadto jest aktualnie oceniany w 6 prowincjach; jest finansowany w 2

provincjach zgodnie z wytycznymi prowincjonalnych agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej; może być finansowany u pacjentów w 4 prowincjach po analizie indywidualnych przypadków; nie jest finansowany w 1 prowincji (Canadian Provincial/Territorial Programs). Według Canadian Federal Plans: Public Services Health Care Plan – możliwe jest finansowanie leczenia po analizie przypadku; Non-Insured Health Benefits, Veterans Affairs Canada - alemtuzumab jest aktualnie oceniany.

W Nowej Zelandii; alemtuzumab nie został włączony do wykazu leków finansowanych przez państwo (Pharmaceutical Schedule). Cancer Treatments Subcommittee (CTS) rekomenduje umieszczenie alemtuzumabu w wykazie pod określonymi warunkami: 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 fludarabinę. Ponowne leczenie jeśli: przerwa w leczeniu wynosiła co najmniej 6 m-cy; wystąpiło niepowodzenie terapii lub pacjent wymaga ponownego leczenia. Przedstawiono też 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.

Na stronie Duńskiej Agencji Leków<sup>23</sup> zamieszczono informację, że alemtuzumab stosuje się jedynie w lecznictwie zamkniętym.

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

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19 kwietnia 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-246/GB/10), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabCampath (alemtuzumab)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31 e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), uzupełnionego pismem z dnia 22 listopada 2010r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-351/GB/10) oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 13/2011 z dnia 28 lutego 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabCampath® (alemtuzumab)”.

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 13/2011 z dnia 28 lutego 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii



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

2. Szczeklik A.: Choroby wewnętrzne; tom II; wyd. 1; Kraków 2006.
3. Nowotwory z dojrzałych komórek B Przewlekła białaczka limfocytowa; POU 2009.
4. <http://www.orpha.net/>
5. Raport AOTM-OT-0394 w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej *MabCampath® (alemtuzumab) leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej.*
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego
7. Clinical Practice Guidelines in Oncology; NCCN 2010.
8. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia; 2008.
9. Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia; 2004.
10. Chronic lymphocytic leukaemia: Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; ESMO 2010.
11. Management of chronic lymphocytic leukemia: practice Guidelines; 2006.
12. 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.
13. Decyzja SMC 2008 vs alemtuzumab.
14. The Use Of Alemtuzumabin The Management Of Chronic Lymphocytic Leukaemiaregional Drug And Therapeutics Centre(Newcastle); 2007.
15. <http://www.tga.gov.au/docs/html/adec/adec0245.htm>
16. <http://www.tga.gov.au/docs/html/adec/adec0261.htm>
17. [http://www.sukl.eu/modules/medication/search.php?data%5Bsearch\\_for%5D=&data%5Bcode%5D=&data%5Bac\\_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](http://www.sukl.eu/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=&data%5Bcode%5D=&data%5Bac_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)
18. [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](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)
19. na podstawie informacji przekazanych przez przedstawiciela Łotwy w MEDEV (Medicines Evaluation Committee); stan na dzień 12.06.2010r.
20. na podstawie informacji przekazanych przez przedstawiciela Niemiec w MEDEV (Medicines Evaluation Committee); stan na dzień 12.06.2010r.
21. na podstawie informacji przekazanych przez przedstawiciela Węgier w MEDEV (Medicines Evaluation Committee); stan na dzień 12.06.2010r.
22. Cancer Treatments Subcommittee of PTAC 2010.
23. [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk)