



---

**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)”**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę 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)”, poprzez utworzenie programu zdrowotnego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej odpornej na leczenie.

**Uzasadnienie stanowiska**

Zdaniem Rady, alemtuzumab jest opcją terapeutyczną, przeznaczoną dla wąskiej grupy pacjentów onkologicznych, cierpiących na oporną białaczkę limfocytową B-komórkową. Ze względu na ograniczone wskazania do stosowania, liczne działania niepożądane oraz wysoki koszt terapii, Rada uznała, iż alemtuzumab powinien być finansowany we wnioskowanym wskazaniu w ramach nowo utworzonego programu zdrowotnego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej odpornej na leczenie”.

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu „MabCampath® (alemtuzumab) leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, luty 2011” Raport Nr: AOTM-OT-0394.

**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>1</sup>



Etiologia jest nieznana, aczkolwiek blisko 10% chorych na B-CLL ma w swojej rodzinie chorego na BCLL lub inny nowotwór układu chłonnego. W drugim pokoleniu choroba występuje zwykle 10-20 lat wcześniej i ma bardziej agresywny przebieg.<sup>1</sup>

U ponad połowy chorych w chwili rozpoznania B-CLL nie ma objawów klinicznych; stwierdza się tylko limfocytozę w rutynowym badaniu morfologii krwi. Podmiotowo, u części chorych stwierdza się niespecyficzne objawy ogólne, mogące wskazywać na proces nowotworzenia (utrata masy, gorączka o nieznannej etiologii, znaczne osłabienie, poty nocne). Przemiotowo stwierdza się przede wszystkim limfadenopatię i powiększenie śledziony, rzadziej wątroby. Rozpoznanie stawia się na podstawie wystąpienia wszystkich wymienionych kryteriów: 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.<sup>1</sup>

U około 30% chorych z B-CLL 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. B-CLL jest najczęstszą postacią białaczki w Europie i Ameryce Północnej. Zapadalność roczna wynosi 3,5/100 000 i wzrasta z wiekiem ( $> 60$  r.ż. wynosi ok. 20/100 000).<sup>1</sup>

### **Obecna standardowa terapia**

Leczenie rozpoczyna się w zależności od stopnia zaawansowania białaczki, obecności objawów choroby utrudniających funkcjonowanie oraz jej aktywności, ocenianej w okresie minimum 2 miesięcy. Wskazaniami do włączenia terapii są: wystąpienie objawów ogólnych, naciekanie szpiku kostnego (postępująca niedokrwistość lub małopłytkowość), masywna splenomegalia ( $> 6$  cm) lub limfadenopatia ( $> 10$  cm w największym wymiarze), ponad 50% wzrost limfocytozy w okresie krótszym niż 2 miesiące lub czas podwojenia limfocytozy  $< 6$  miesięcy, wystąpienie powikłań autoimmunizacyjnych.<sup>1</sup>

W terapii B-CLL stosuje się: leki alkilujące (chlorambucil, cyklofosfamid)  $\pm$  prednison, złożone schematy chemioterapii: zawierające leki alkilujące  $\pm$  antracykliny (COP, CHOP), analogi puryn (kladribina, fludarabina, pentostatyna), leczenie skojarzone z uwzględnieniem analogów puryn (FC, CC, FCM, CMC), przeciwciała monoklonalne (alemtuzumab, rytuksymab), chemioimmunoterapię (FCR, RCC, FluCam) oraz procedury przeszczepowe.<sup>1</sup>

### **Proponowana terapia**

Alemtuzumab jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1 kappa, uzyskane metodą inżynierii genetycznej, 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 regionów szczytowego przeciwciała monoklonalnego IgG2a, warunkujących komplementarność.<sup>2</sup>

Alemtuzumab zarejestrowany jest w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową B-komórkową, u których skojarzona chemioterapia, zawierająca fludarabinę, nie jest właściwa.<sup>2</sup>

Alemtuzumab podaje się w infuzji dożylniej, trwającej około 2 godziny. W pierwszym tygodniu leczenia 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. Na 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.<sup>2</sup>

Alemtuzumab jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.<sup>1</sup>

Alemtuzumab rekomendowany jest w leczeniu B-CLL przez Polską Unię Onkologii, National Comprehensive Cancer Network, National Cancer Institute, British Committee for Standards in Haematology, European Society for Medical Oncology. 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 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. W Kanadzie alemtuzumab jest finansowany w zależności od prowincji, natomiast nie jest finansowany w Nowej Zelandii.<sup>1</sup>

### **Efektywność kliniczna**

Podmiot odpowiedzialny przedstawił przegląd systematyczny obejmujący jedno badanie RCT, porównujące alemtuzumab do chlorambucylu w populacji pacjentów z delecją 17p lub 11q, oraz cztery badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Badania włączone do analizy różniły się pod względem: metodyki, populacji oraz jej charakterystyki demograficznej, kryteriów włączenia i wykluczenia chorych, drogi podania alemtuzumabu, ocenianych i definiowanych punktów końcowych oraz, generalnie, charakteryzowały się ograniczoną wiarygodnością.

W badaniu RCT, w populacji łącznej pacjentów z delecją 17p lub 11q (n=75 pacjentów), wykazano istotną przewagę alemtuzumabu nad chlorambucylem w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (zdefiniowanej zgodnie z wytycznymi NCI-WG) – ORR 10,52 (95% CI: 3,57-31,00) NNT 2. Nie wykazano natomiast różnicy w przeżyciu wolnym od progresji choroby.<sup>1</sup>

Na podstawie badań obserwacyjnych, 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. Ponadto, 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>1</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego MabCampath® obserwowano następujące poważne, niekiedy prowadzące do zgonu, reakcje związane z infuzją: 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.<sup>2</sup>

Po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego MabCampath®, obserwowano działania niepożądane, obejmujące: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia krwi i układu chłonnego (w tym ciężkie krwawienia), zaburzenia układu immunologicznego i hematologiczne, potransfuzyjną chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia pracy serca.<sup>2</sup>

Dane z przedstawionych badań pokrywają się z obserwacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.<sup>1</sup>

### **Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika**

Ze względu na niską jakość dostępnych dowodów naukowych, przeprowadzono jedynie analizę kosztów–konsekwencji stosowania terapii alemtuzumabem lub metyloprednizolonem, w skojarzeniu z rytuksymabem lub bez. Wiarygodność takiego porównania była niska. Wyniki wskazywały na niższy koszt schematu leczenia z zastosowaniem alemtuzumabu – 61 467 złotych w porównaniu ze schematem z rytuksymabem – 103 100 lub 133 322 złote w zależności od przyjętego dawkowania rytuksymabu. Analiza nie uwzględniała m.in. kosztów leczenia działań niepożądanych.<sup>1</sup>

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, pomimo wielu uwag (m.in. niewłączenie kosztów leczenia działań niepożądanych, arbitralne wskazanie wartości niektórych parametrów analiz), spełniała formalne wymogi zawarte w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. Analiza wskazywała, że w przypadku braku finansowania alemtuzumabu w B-CLL, wydatki płatnika publicznego wzrosłyby o 0,3-2,7 mln złotych w 2011 r. i 0,3-3,0 mln złotych w roku 2012, w zależności od przyjętego scenariusza.<sup>1</sup>

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna podjęła decyzję jak na wstępie.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Rada uważa, że do czasu utworzenia odpowiedniego programu zdrowotnego należy kontynuować finansowanie leku na dotychczasowych zasadach.

### **Piśmiennictwo:**

1. „MabCampath® (alemtuzumab) leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, luty 2011” Raport Nr: AOTM-OT-0394.
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego MabCampath®