



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Ofatumumab (Arzerra®)**  
**we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki**  
**limfocytowej odpornej na leczenie fludarabiną**  
**i alemtuzumabem**  
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-11/2011

Warszawa, styczeń 2012

W przygotowaniu oceny raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej udział wzięli pracownicy Działu Raportów i Oceny Raportów Wydziału Oceny Technologii Medycznych AOTM [REDACTED]

Osoby uczestniczące w pracach nad oceną świadczenia opieki zdrowotnej zadeklarowały brak konfliktu interesów.

W toku prac występowało o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

[REDACTED]

Otrzymano opinie od ekspertów, których nazwiska są pogrubione. Wszyscy eksperci zadeklarowali brak konfliktu interesów.

Zastosowane skróty:

**AE-** działania niepożądane (z ang. adverse events)

**SAE-** ciężkie działania niepożądane (z ang. serious adverse events)

**NCI – WG-** National Cancer Institute- Working Group

**NCI–CTCAE-** National Cancer Institute- Common Terminology Criteria of Adverse Events

**ChI+P-** chlorambucyl + prednizon

**CHOP-** winkrystyna, cyklofosfamid, prednizon, adriamecyna

**R+CHOP-** rytuksymab, winkrystyna, cyklofosfamid, prednizon, adriamecyna

**Populacja FA-ref-** Subpopulacja pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową opornych na wcześniejsze leczenie fludarabiną i alemtuzumabem

**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

---

## Spis treści

|   |    |
|---|----|
| 1. Podstawowe informacje o wniosku .....  | 5  |
| 2. Problem decyzyjny .....  | 8  |
| 2.1. Problem zdrowotny.....   | 8  |
| 2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia .....   | 11 |
| 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....   | 12 |
| 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli.....   | 12 |
| 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych .....  | 12 |
| 2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....   | 13 |
| 2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory .....  | 14 |
| 2.3.1. Interwencje .....  | 14 |
| 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne.....   | 14 |
| 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane.....  | 16 |
| 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski .....   | 16 |
| 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. ....  | 17 |
| 2.3.2. Komparatory .....  | 17 |
| 2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub<br>wskazaniu.....                                    | 17 |
| 2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną<br>interwencję .....                             | 17 |
| 2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w<br>Polsce.....                                  | 18 |
| 2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub<br>wskazaniu w Polsce .....                         | 18 |
| 2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie,<br>stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce ..... | 18 |
| 2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z<br>dokonywaną oceną .....                    | 19 |
| 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 .....  | 28 |
| 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.....  | 28 |
| 5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach.....  | 28 |
| 6. Wskazanie dowodów naukowych.....   | 30 |
| 6.1. Analiza kliniczna.....   | 30 |
| 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....  | 30 |
| 6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....  | 31 |
| 6.1.3. Wyniki analizy klinicznej .....  | 32 |
| 6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna .....  | 32 |

---

|  |    |
|--|----|
| 6.1.3.1.1. Informacje z raportu .....  | 32 |
| 6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje .....   | 36 |
| 6.1.3.2. Bezpieczeństwo .....  | 36 |
| 6.1.3.2.1. Informacje z raportu .....  | 36 |
| 6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje .....   | 47 |
| 6.2. Analiza ekonomiczna .....   | 50 |
| 6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej.....   | 50 |
| 6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi                  | 51 |
| 6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....   | 52 |
| 6.2.3.1. Informacje z raportu .....  | 52 |
| 6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....  | 55 |
| 6.3.1. Metodologia oceny .....   | 55 |
| 6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM .....                                      | 55 |
| 6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia .....   | 56 |
| 6.3.3.1. Informacje z raportu .....  | 56 |
| 6.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne<br>..... | 61 |
| 7. Podsumowanie .....  | 63 |
| 7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich .....                                   | 63 |
| 7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....   | 64 |
| 8. Załączniki.....   | 68 |

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 11-03-04 MZ-PL-460-8365-393/GB/11

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 12-01-31 (MZ-PLA-460-12508-9/GB/11)

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

podanie ofatumumabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) opornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem

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

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

---

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

Nie dotyczy

---

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

Nie dotyczy

---

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

---

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

---

Wnioskowana technologia medyczna:

Ofatumumab

---

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

wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) opornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem

---

Wnioskodawca (pierwotny):

Ministerstwo Zdrowia

---

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Glaxo Group Ltd  
Glaxo Wellcome House  
Berkeley Avenue  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Wielka Brytania

Źródło: AW-1

---

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

| Nazwa chemiczna (skład)    | Nazwa leku  | Podmiot  |
|----------------------------|-------------|--|
| Bendamustine hydrochloride | Levact      | ASTELLAS PHARMA GMBH, NIEMCY                       |
| Cyclophosphamidum          | Endoxan     | BAXTER POLSKA SP. Z O. O., POLSKA                  |
|                            | Endoxan     | INPHARM SP Z O.O., POLSKA                          |
|                            | Endoxan     | DELPHARMA SP. Z O.O., POLSKA                       |
|                            | Endoxan     | AVRENTIM SP. Z O.O., POLSKA                        |
| Methylprednisolonum        | Depo-Medrol | PRZEDSIĘBIORSTWO FARMACEUTYCZNE JELFA S.A., POLSKA |
|                            | Medrol      | PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA             |
|                            | Meprelon    | APC INSTYTUT SP. Z O.O., POLSKA                    |
|                            | Metypred    | ORION CORPORATION, FINLANDIA                       |
|                            | Metypred    | INPHARM SP Z O.O., POLSKA                          |
|                            | Solu-Medrol | PFIZER MANUFACTURING BELGIUM NV, BELGIA            |
| Rituximabum                | Mabthera    | ROCHE REGISTRATION LTD, WIELKA BRYTAN              |

Źródło: Informator o lekach MZ <http://www.mz.gov.pl/>

## 2. Problem decyzyjny

### Zlecenie Ministra Zdrowia

W dniu 04 marca 2011 r., do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 3 marca 2011 r., znak MZ-PL-460-8365-393/GB/11. Zakres zlecenia i przedmiot zlecenia: wydanie rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych na zasadzie art. 31 e ust.1a, ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm) **w przedmiocie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej** obejmującego podanie ofatumumabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej opornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Pismem z dnia 3 marca 2011 r., znak MZ-PL-460-8365-393/GB/11 wskazano termin realizacji zlecenia na 30 listopad 2011 r., następnie pismem z dnia 12 września 2011 r., znak MZ-PLA-460-12508-5/GB/11 wyznaczono nowy termin na 31 grudnia 2011 r. Kolejnym pismem z dnia 07 października 2011 r., znak MZ-PLA-12508-9/GB/11 przekazano zgodę na przesunięcie terminu na 31 styczeń 2012 r.

Źródło: AW-2; AW-3, AW-4

### Analizy farmakoeconomiczne

Zwrócono się prośbą o analizy HTA, do podmiotu odpowiedzialnego GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o. Otrzymano następujące dokumenty:

- „Jakościowy przegląd badań z użyciem ofatumumabu (Arzerra®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) opornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem”, [redacted].
- „Analiza efektywności kosztów refundacji ofatumumabu (preparat Arzerra®) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem”; [redacted]
- „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji ofatumumabu (preparat Arzerra®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych pacjentów w Polsce”; [redacted]

Źródło: AW-5, AW-6, AW-7

### 2.1. Problem zdrowotny

#### **ICD-10: C91 - Białaczka limfatyczna C91.1 - Przewlekła białaczka limfocytowa**

Przewlekłe białaczki limfocytowe (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) stanowią grupę klonalnych chorób, w których dochodzi do proliferacji, a przede wszystkim akumulacji dojrzałych, obwodowych limfocytów we krwi i szpiku, a czasem również w węzłach chłonnych, śledzionie i wątrobie. Limfocyty białaczkowe najczęściej mają na swojej powierzchni antygeny charakterystyczne dla linii B-komórkowej. Znacznie rzadziej przewlekłe białaczki limfocytowe wywodzą się z limfocytów T lub komórek NK.

#### **Przewlekłe białaczki z dojrzałych (obwodowych) limfocytów wg klasyfikacji WHO**

| Wywodzące się z komórek B   | Wywodzące się z komórek T                  |
|---|--|
| Przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa  | Białaczka prolimfocytowa z komórek T       |
| Białaczka polimfocytowa z komórek B   | Białaczka z limfocytów ziarnistych linii T |
| Chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej z komórek B (+/- z krążącymi limfocytami włochatymi) |  |
| Białaczka włochatokomórkowa   |  |

Źródło: AW-8



## Przebieg

W początkowym okresie przebiega ona bezobjawowo i wtedy jest wykrywana przypadkowo, podczas rutynowej kontroli morfologii krwi. Pierwszym klinicznym symptomem choroby mogą być objawy ogólne (utrata masy ciała > 10% w ciągu 6 miesięcy, podwyższona temperatura ciała bez cech infekcji utrzymująca się > 2 tygodnie, poty, osłabienie). Podczas badania przedmiotowego u części chorych na CLL można stwierdzić różnego stopnia limfadenopatię obwodową, rzadziej powiększenie śledziony i/lub wątroby. Rzadko obserwuje się nacieki w skórze, tkance chłonnej pierścienia Waldeyera oraz innych narządach. Mogą występować wtórne zaburzenia regulacji układu odpornościowego, objawiające się skłonnością do oportunistycznych infekcji oraz obecnością różnych procesów autoimmunizacyjnych (niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość immunizacyjna).

W przebiegu CLL stosunkowo często dochodzi do rozwoju powikłań autoimmunizacyjnych, takich jak niedokrwistość autoimmunohemolityczna (ok. 10–20% chorych), aplazja czysto czerwonokrwinkowa, małopłytkowość autoimmunizacyjna i granulocytopenia autoimmunizacyjna. Wydaje się, że zespoły te nie pogarszają rokowania w CLL i zwykle dobrze reagują na leczenie. Odrębnym problemem zaburzeń odpornościowych w CLL jest obniżenie odporności, powodujące u niektórych chorych znaczą podatność na infekcje (zarówno wirusowe, jak i bakteryjne), które są u nich częstą przyczyną zgonów. Rokowanie pogarsza się w przypadku wystąpienia zespołu Richtera (ok. 10% chorych), czyli transformacji CLL do rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma). Jest to postać chłoniaka o dużym stopniu złośliwości, pierwotnie opornego na leczenie. Rzadko transformacja przyjmuje obraz chłoniaka z komórek płaszczka lub chłoniaka Hodgkina.

Zaburzenia regulacji funkcjonowania nadzoru odpornościowego leżą u podstaw częstszego występowania u chorych na CLL wtórnych nowotworów, najczęściej raka skóry, raka oskrzeli i czerniaka złośliwego.

## Epidemiologia

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęściej występującą białaczką u ludzi dorosłych w Europie i Ameryce Północnej (25–30% białaczek, 2,5/100 000/rok). Średnia wieku w momencie rozpoznania wynosi 65 lat, mężczyźni chorują dwukrotnie częściej. Naturalna historia CLL charakteryzuje się dużą heterogennością. Pomimo że jest to choroba łagodna, to jednak tylko u około 30% chorych obserwuje się długie, nawet 10–20-letnie przeżycie, zwykle bez leczenia. U pozostałych chorych białaczka wykazuje od początku agresywny przebieg lub wczesną progresję po zastosowanej terapii.

## Rozpoczęcie terapii

Rozpoznanie CLL opiera się na następujących kryteriach zaproponowanych przez Narodowy Instytut Raka w Stanach Zjednoczonych (NCI, National Cancer Institute):

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

Źródło: AW-9

**Tabela.** Klasyfikacje stopnia zaawansowania przewlekłej białaczki limfocytowej

| Stopień                    | Odsetek chorych | Limfocytoza                              | Limfadenopatia | Powiększenie śledziony i/lub wątroby | Hb < 11 g/dl | PLT < 100 tys./ $\mu$ l | Mediana przeżycia (lata) |
|----------------------------|-----------------|--|----------------|--------------------------------------|--------------|-------------------------|--------------------------|
| <b>Klasyfikacja Rai</b>    |                 |  |                |                                      |              |                         |                          |
| 0                          | 30              | +  | -              | -                                    | -            | -                       | 12,5                     |
| I                          | 25              | +  | +              | -                                    | -            | -                       | 8,4                      |
| II                         | 25              | +  | ±              | +                                    | -            | -                       | 6                        |
| III                        | 10              | +  | ±              | ±                                    | +            | -                       | 1,5                      |
| IV                         | 10              | +  | ±              | ±                                    | ±            | +                       | 1,5                      |
| <b>Klasyfikacja Bineta</b> |                 |  |                |                                      |              |                         |                          |
| A                          | 60              | Zajęcie $\leq$ 3 obszarów limfatycznych* |                |                                      |              |                         | > 10                     |
| B                          | 30              | Zajęcie > 3 obszarów limfatycznych*      |                |                                      |              |                         | 5                        |
| C                          | 10              | Hb < 10 g/dl lub PLT < 100 tys./ $\mu$ l |                |                                      |              |                         | 2                        |

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

Źródło: AW-9

**Tabela.** Klasyfikacja przewlekłej białaczki limfocytowej, uwzględniająca nowe czynniki prognostyczne (Montillo i wsp. 2005)

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

\*Beta<sub>2</sub>-mikroglobulina, kinaza tyminy, sCD23; IgV<sub>H</sub> — łańcuch ciężki immunoglobuliny

Źródło: AW-9

## Leczenie

Decyzja o leczeniu stanowi wypadkową stopnia zaawansowania CLL, obecności objawów choroby utrudniających funkcjonowanie chorego oraz jej aktywności, ocenianej w pewnym 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.

Ocenia się, że około 1/3 chorych na CLL wymaga leczenia w chwili rozpoznania, 1/3 po dłuższym okresie obserwacji, natomiast pozostali pacjenci w okresie Rai 0-II lub Bineta A lub B nie wymagają terapii.

Źródło: AW-9

**Tabela.** Aktualne dostępne metody leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

|  |
|--|
| 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, prednison; 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

Źródło: AW-9

**Tabela.** Wskazania do rozpoczęcia leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej wg Grupy Roboczej Narodowego Instytutu Raka (NCI-WG)

|   |
|---|
| Wskazania do rozpoczęcia leczenia CLL według NCI-WG   |
| Zaawansowany okres kliniczny (Rai III–IV, Binet C)  |
| Obecność objawów ogólnych choroby, bez innej uchwytniej przyczyny*  |
| Cytopenie wtórne do nacieczenia szpiku  |
| Niedokrwistość i małopłytkowość o podłożu autoimmunologicznym, oporne na kortykosteroidoterapię   |
| Masywna (> 6 cm poniżej lewego łuku żebrowego) lub narastająca splenomegalia  |
| Masywna (> 10 cm) lub narastająca limfadenopatia  |
| Narastająca limfocytoza w stopniu > 50% przez okres krótszy niż 2 miesiące lub przewidywane podwojenie limfocytozy w czasie krótszym niż 6 miesięcy |

\* — gorączka (>38°C) trwająca dłużej niż 2 tygodnie i/lub poty nocne i/lub chudnięcie, tj. utrata co najmniej 10% wagi ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy i/lub upośledzenie stanu ogólnego w stopniu > 1 wg kryteriów Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

Źródło: AW-10

### 2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

#### Wg opinii ekspertów:

Wg ekspertów klinicznych istotność następstw choroby lub stanu zdrowotnego (wg Ustawy z dnia 25 czerwca 2009 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. 2009, Nr 118, poz. 989) to:

- przedwczesny zgon ( ),
- niezdolność do samodzielnej egzystencji ( ),
- niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa) ( ),
- przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba ( ),
- obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej ( ).

„Wszystkie ww. następstwa mogą wystąpić w związku z niekontrolowanym przebiegiem choroby”;

„Wszystkie następstwa wymienione wyżej występują u chorych na PBL opornych na standardowe leczenie”;

„Wszystkie wymienione następstwa występują w tej białaczce.”;

„Nieskuteczność Fludarabiny i MabCamphatu, zwłaszcza w przypadku występowania niekorzystnych czynników rokowniczych o charakterze genetycznym, ma istotny zły wpływ na czas przeżycia chorych.”

Źródło: AW-11, AW-12, AW-13, AW-14

## 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

### 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Wg opinii eksperckich ofatumumab to technologia:

- ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia ( ),
- zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi ( ),
- poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość ( ).

„Zastosowanie ofatumumabu w podanym wskazaniu umożliwia uzyskanie poprawy u ok. 50% chorych trwającej średnio ok. 6 m-cy.”;

„Brak dowodów na wydłużenie życia u chorych leczonych ofatumumabem”;

brak uzasadnienia;

„Azerra jest lekiem skutecznym u części chorych ze złymi czynnikami rokowniczymi, u których nie uzyskano poprawy po zastosowaniu Fludarabiny, MabCampathu. Z badań III fazy (206 chorych) wynika, że ORR uzyskano u 58% pacjentów z opornością na fludarabinę i alemtuzumab, oraz że lek był dobrze tolerowany”.

Źródło: AW-11, AW-12, AW-13, AW-14

### 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Wg opinii eksperckich:

| Ekspert | Opinia   |
|---------|--|
|         | „Wnioskowana metoda (ofatumumab) może stanowić dodatkową opcję terapeutyczną i dawać dodatkowa szansę chorym, raczej niż zastąpić inne.”   |
|         | „FCR<br>duże dawki metylprednizonu”  |
|         | „Rytuksymab w skojarzeniu z dużymi dawkami metylprednizonu<br>Rytuksymab w skojarzeniu z bendamustyną”   |
|         | „Ograniczenia rejestracyjne Arzerry nie pozwalają na obiektywne porównanie jej efektywności z wynikami leczenia innymi preparatami. Jednakże wykazano jej skuteczność w przypadku PBL z del(17p) i del(11q) opornej na alemtuzumab.” |

Źródło: AW-11, AW-12, AW-13, AW-14

Wg autorów analiz przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny:

W analizie wpływu na budżet opierając się na wynikach przeprowadzonego badania ankietowego założono, że pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie fludarabiną oraz alemtuzumabem mogą być leczeni w chemioterapię w schematach: CHl+P (chlorambucyl + prednizon) oraz R+CHOP (rytuksymab + doksorubicyna + winkrystyna + cyklofosfamid + prednizon). Jednakże zaznaczyć należy, iż z prezentacji podsumowującej badanie ankietowe, na które powołują się autorzy analizy, wynika że obok CHl+P najczęściej stosowany jest schemat CHOP (a więc bez zastosowania rytuksymabu).

Źródło: AW-7

### 2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C91 zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów.

#### Wg danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN)

Tab. Zachorowania i zgony w 2007-2009r. wg danych KRN – rozpoznanie ICD-10: C91<sup>a</sup>

| Rok ICD 10 – C91 | Zachorowania |         |        | Zgony     |         |        |
|------------------|--------------|---------|--------|-----------|---------|--------|
|                  | Mężczyźni    | Kobiety | Ogółem | Mężczyźni | Kobiety | Ogółem |
| 2007             | 757          | 624     | 1381   | 675       | 541     | 1216   |
| 2008             | 866          | 665     | 1531   | 692       | 518     | 1210   |
| 2009             | 959          | 669     | 1628   | 683       | 513     | 1196   |

<sup>a</sup> C91 Białaczka limfatyczna (C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna, C91.1 Przewlekła białaczka limfocytowa, C91.2 Podostra białaczka limfocytowa, C91.3 Białaczka prolimfocytarna, C91.4 Białaczka włochatokomórkowa, C91.5 Białaczka dorosłych z komórek T, C91.7 Inna białaczka limfatyczna, C91.9 Białaczka limfatyczna, nie określona)

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://85.128.14.124/krn/>

#### Wg opinii eksperckich:

| Ekspert | Opinia   |
|---------|--|
|         | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ „Przewlekła białaczka limfocytowa. W 2008 r. zarejestrowano w Polsce 1 531 nowych przypadków ICD-10: C91, z których ok. 90% stanowią przypadki PBL (C91.1). W ciągu 5 lat zachoruje zatem ok. 7 000 osób. Zakładając, że 5 lat przeżywa ok. 60% chorych, chorobowość w tym okresie będzie przekraczać 4 000 osób, uwzględniając te, które zachorowały wcześniej, niż przed 5 laty, czyli ok. 5 000 osób. [oszacowanie własne na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów za 2008 r. <a href="http://epid.coi.waw.pl/krn/">http://epid.coi.waw.pl/krn/</a>].</li><li>▪ Chłoniaki przewlekłe z komórek B (grudkowe [C82], strefy brzeżnej węzłowe i typu MALT, limfoplazmocytozy [makroglobulinemia Waldenströma]). Zapadalność – prawdopodobnie ok. 700 chorych rocznie, chorobowość – prawdopodobnie ok. 3 000 chorych w okresie 5 lat. [oszacowanie własne <i>ibidem</i>].</li><li>▪ Chłoniaki agresywne z komórek B: rozlane z dużych komórek B (C83) – 1394, z komórek płaszczka – ok. 200 nowych zachorowań w 2008 r. [oszacowanie własne <i>ibidem</i>].”</li></ul> |
|         | „Chorzy oporni na fludarabinę i alemtuzumab (chorobowość/zapadalność 30/15); chorzy oporni na fludarabinę "bulky disease" (40/10-15)”  |
|         | „Szacuje się, że lek mógł by być stosowany u ok. 200 chorych na PBL rocznie”   |
|         | „Wskazania rejestracyjne ograniczają stosowanie Arzerry do niewielkiej liczby pacjentów z PBL, którą należy szacować na kilka przypadków rocznie.”   |

Źródło: AW-11, AW-12, AW-13, AW-14

#### Wg autorów analiz przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny:

W analizie wpływu na budżet populację docelową oszacowano na podstawie liczby osób leczonych alemtuzumabem. Założono, na podstawie badania ankietowego, że 30-40% osób leczonych alemtuzumabem nie odpowiada na leczenie. Na podstawie danych sprzedażowych produktu leczniczego MabCampath (alemtuzumab) oszacowano liczbę chorych przyjmujących ten preparat tj. 15 pacjentów. Stąd populacja chorych przyjmujących ofatumumab włączona do analizy wynosi 5 osób.

Źródło: AW-7

## 2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

### 2.3.1. Interwencje

|   |  |
|---|--|
| <b>Interwencja:</b>                         | <b>Arzerra® (ofatumumab) 100 mg, 1000 mg</b>   |
| <b>Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)</b> | Przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC10  |
| <b>Postać farmaceutyczna</b>                | Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy). Przezroczysty do nieznacznie opalizującego, bezbarwny płyn. Możliwa obecność widocznych cząstek.   |
| <b>Droga podania</b>                        | Podanie dożylnie   |
| <b>Mechanizm działania</b>                  | <p>Ofatumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG1), które wiąże się specyficznym z określonym epitopem, obejmującym zarówno małą jak i dużą pętlę zewnątrzkomórkową antygeny CD20. Antygen CD20 jest przez błonową fosfoproteiną występującą na powierzchni komórek linii limfocytów B, od komórek pre-B do stadium dojrzałych limfocytów B, oraz na powierzchni komórek guzów wywodzących się z komórek B. Do guzów wywodzących się z komórek B należą przewlekła białaczka limfocytowa (w przypadku której obserwuje się mniejszą ekspresję CD20) oraz chłoniaki nieziarnicze (z dużą ekspresją CD20 występującą w przypadku &gt; 90% guzów). Antygen CD20 nie jest uwalniany z powierzchni komórki ani przemieszczany do wnętrza komórki po związaniu z przeciwciałem.</p> <p>Wiązanie ofatumumabu z epitopem w bliższej w stosunku do błony komórkowej części antygeny CD20 indukuje rekrutację i aktywację układu dopełniacza na powierzchni komórki, co prowadzi do cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza i w rezultacie do lizy komórek guza. Wykazano, że ofatumumab indukuje znaczną lizę komórek z dużą ekspresją cząsteczek hamujących układ dopełniacza. Wykazano również, że ofatumumab indukuje lizę komórek zarówno w przypadku komórek o małej jak i dużej ekspresji CD20 oraz komórek opornych na rytuksymab. Ponadto wiązanie ofatumumabu umożliwia rekrutację naturalnych komórek cytotoksycznych (komórek NK) i tym samym indukcję śmierci komórki poprzez mechanizm cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał.</p> |
| <b>Przeciwwskazania</b>                     | Nadwrażliwość na ofatumumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą: arginina, sodu octan (E262), sodu chlorek, polisorbitat 80 (E433), disodu edetynian (E386), kwas solny (E507) (do ustalenia odpowiedniego pH), woda do wstrzykiwań   |
| <b>Dawkowanie i sposób podawania</b>        | <p>Produkt Arzerra należy podawać pod ścisłym nadzorem lekarza mającego doświadczenie w zakresie stosowania leków przeciwnowotworowych i w miejscu, w którym natychmiastowo dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji.</p> <p>Zalecana dawka to 300 mg ofatumumabu w pierwszej infuzji i 2000 mg ofatumumabu we wszystkich kolejnych infuzjach. Schemat leczenia obejmuje 8 infuzji podawanych co tydzień, następnie 4-5 tygodni przerwy i 4 kolejne infuzje co miesiąc (tj. co 4 tygodnie).</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u><br/>Nie zaleca się stosowania produktu Arzerra u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i (lub) skuteczności są niewystarczające.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u><br/>Nie zaobserwowano znaczącego wpływu wieku na bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność. Dostępne dane w zakresie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów w podeszłym wieku nie wskazują na konieczność modyfikacji dawki.</p>  |
| <b>Rodzaj i zawartość opakowania</b>        | <p>Fiolka z bezbarwnego szkła zamknięta korkiem z gumy nie zawierającej lateksu, zabezpieczona aluminiowym kapslem, zawierająca 5 ml (100 mg) lub 50 ml (1000mg) koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.</p> <p>Produkt Arzerra jest dostępny w opakowaniach zawierających 3 fiołki (100 mg) lub 1 fiołkę (1000 mg) oraz dwa zestawy drenów przedłużających do wlewów dożylnych.</p>  |

Źródło: AW-1

#### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19/04/2010;

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21/04/2011.

**Tab. Opakowania produktu Arzerra® dopuszczone do obrotu na terenie Unii Europejskiej wraz z numerami pozwoleń.**

| Numer EU        | Moc     | Postać farmaceutyczna                          | Zawartość (stężenie) | Wielkość opakowania   |
|-----------------|---------|--|----------------------|---|
| EU/1/10/625/001 | 100 mg  | koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji | 5 ml (20 mg/ml)      | 3 fiołki + dwa zestawy drenów przedłużających do wlewów dożylnych |
| EU/1/10/625/003 | 1000 mg | koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji | 50 ml (20 mg/ml)     | 1 fiołka + dwa zestawy drenów przedłużających do wlewów dożylnych |

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków (EMA) dokona każdego roku przeglądu nowych informacji o produkcie, i w razie konieczności, nastąpi aktualizacja ChPL.

Źródło: AW-1; AW-35, <http://www.ema.europa.eu>;

W celu odnalezienia protokołów badań klinicznych niepublikowanych bądź trwających, autorzy analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny przeprowadzili wyszukiwanie w rejestrach badań klinicznych: Clinical Trials.

W wyniku wyszukiwania autorzy analizy odnaleźli łącznie 32 badania, z czego: 2 zakończone próby kliniczne (*completed*), 18 badań na etapie rekrutacji pacjentów (*recruiting*), 7 aktywnych prób klinicznych z zakończoną fazą rekrutacji (*active, not recruiting*), 2 badania z nierozpoczętą fazą rekrutacji (*not yet recruiting*), 1 badanie wycofane przed rozpoczęciem rekrutacji (*withdrawn*) oraz 1 próbę kliniczną zakończoną przedwcześnie (*terminated*).

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie badań odnalezionych w bazie Clinical Trials, uwzględniono badania zakończone (*completed*) oraz aktywne z zakończoną fazą rekrutacji (*active, not recruiting*).

**Tab. Zestawienie nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ofatumumabu odnalezionych w bazie Clinical Trials**

| Identyfikator badania | Badanie   | Baza                   | Populacja   | Interwencja      | Metodyka  |
|-----------------------|---|------------------------|---|------------------|---|
| <b>NCT00802737</b>    | <i>Ofatumumab Retreatment and Maintenance Treatment in CLL Patients</i>   | <i>Clinical Trials</i> | Pacjenci z PBL, którzy odpowiedzieli na leczenie lub uzyskali stabilizację choroby po leczeniu ofatumumabem | Ofatumumab (OFT) | Badanie II fazy, z jedną grupą terapeutyczną. Aktywne z zakończoną fazą rekrutacji ( <i>active, not recruiting</i> )        |
| <b>NCT01077622</b>    | <i>A Phase I/II, a Single Arm, Open-label Study of Ofatumumab (GSK1841157) in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia</i> | <i>Clinical Trials</i> | Pacjenci wcześniej leczeni, z nawrotem choroby lub oporni na leczenie                                       | Ofatumumab (OFT) | Otwarte badanie fazy II z jedną grupą interwencyjną. Aktywne z zakończoną fazą rekrutacji ( <i>active, not recruiting</i> ) |
| <b>NCT00093314</b>    | <i>HuMax-CD20 in Chronic Lymphocytic Leukemia</i>   | <i>Clinical Trials</i> | Pacjenci wcześniej leczeni, z nawrotem choroby lub oporni na leczenie                                       | Ofatumumab (OFT) | Nierandomizowane badanie otwarte fazy I/II. Ukończone ( <i>completed</i> ), publikacja <i>Coiffier</i> 2010                 |

| Identyfikator badania | Badanie   | Baza            | Populacja   | Interwencja      | Metodyka   |
|-----------------------|---|-----------------|---|------------------|--|
| NCT00349349           | HuMax-CD20 in B-Cell Chronic Lymphocytic Leu-kemia (B-CLL) Patients Failing Fludarabine and Alemtuzumab | Clinical Trials | Pacjenci z PBL po niepowodzeniu terapii fludarabiną i alemtuzumabem | Ofatumumab (OFT) | Otwarte badanie fazy II z jedną grupą interwencyjną. Aktywne z zakończoną fazą rekrutacji ( <i>active, not recruiting</i> ), publikacja <i>Wierda 2010</i> (analiza <i>interim</i> ) |
| NCT00742144           | Ofatumumab in Japanese Patients With CD20 Positive Follicular Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia  | Clinical Trials | Pacjenci z chłoniakiem grudkowym lub PBL                            | Ofatumumab (OFT) | Otwarte badanie fazy I z jedną grupą interwencyjną. Ukończone ( <i>completed</i> )   |

Źródło: AW-5

#### Wg autorów analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny

Preparat Arzerra jest zarejestrowany w Finlandii (Kela – *Medical Products Database*), USA oraz „dopuszczony warunkowo” do obrotu na terenie UE. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma GSK Services Sp. z o.o

2 kwietnia 2009 roku opublikowano decyzję COMP (*Committee for Orphan Medicinal Products*) o uznaniu leku Arzerra za lek sierocy w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Zgodnie z danymi Unii Europejskiej na PBL zapada nie więcej niż 3,5 na 10 000 osób i jest uznawana za chorobę rzadką.

Lek został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych dnia 26.10.2009.

Źródło:AW-5

#### 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Arzerra® wskazany jest w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem.

Źródło: AW-1

#### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek

Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) opornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem

Źródło: AW-2

#### 2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

| Ekspert    | Opinia  |
|------------|---|
| ██████████ | „Wskazania rejestracyjne ofatumumabu obejmują jedynie przewlekłą białaczkę limfocytową oporną na fludarabinę i alemtuzumab lub oporną na fludarabinę ze zmianami maszynymi. Jednak istnieją badania wskazujące na istotną aktywność ofatumumabu także w innych nowotworach limfoidalnych CD20+: chłoniaku grudkowym, DLBCL, MCL.” |
| ██████████ | „Chorzy oporni na fludarabinę i alemtuzumab.”   |



|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  |   |
|  |  | <p>„Wskazania rejestracyjne ograniczają stosowanie Arzerry do niewielkiej liczby pacjentów z PBL, którą należy szacować na kilka przypadków rocznie. Trwające próby kliniczne dotyczące leczenia omawianym preparatem m.in.. DLBCL i chłoniaków indolentnych, nie pozwalają jeszcze na określenie jego skuteczności w wymienionych chorobach. Podobnie nie ustalono jeszcze wartości Arzerry w leczeniu podtrzymującym u chorych na PBL.”</p> |

Źródło: AW-11, AW-12, AW-13, AW-14

### 2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

W dniu 19 kwietnia 2010 roku, zostało wydane przez EMA pierwsze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W Polsce ofatumumab jest obecnie finansowany w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Źródło: AW-1, AW-2

## 2.3.2. Komparatory

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

| Ekspert | Opinia  |
|---------|---|
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CCR (rytuksymab, kladrybina, cyklofosfamid)</li> <li>▪ BR (bendamustyna + rytuksymab)</li> <li>▪ R-CVP (rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednison)</li> <li>▪ R-CHOP (R-CVP + doksorubicyna)</li> <li>▪ Chlorambucil ± prednison (u chorych z poważnymi chorobami współistniejącymi, upośledzeniem stanu sprawności i/lub pośledzeniem czynności nerek)</li> <li>▪ HDMP (high-dose methylprednisolone)</li> </ul> |
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FCR</li> <li>▪ Duże dawki metylprednizonu</li> <li>▪ Bendamustyna + rytuksymab</li> </ul>  |
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rytuksymab w skojarzeniu z dużymi dawkami metylprednizonu</li> <li>▪ Rytuksymab w skojarzeniu z bendamustyną</li> </ul>  |
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leukrean ± prednison</li> <li>▪ Bendamustyna ± rytuksymab</li> <li>▪ Cyklofosfamid ± fludarabina lub kladrybina ± rytuksymab</li> <li>▪ Alemtuzumab</li> <li>▪ COP, CHOP, hyperCVAD, EPOCH (wszystkie ew. + rytuksymab)</li> <li>▪ Duże dawki kortykosterydów ± rytuksymab</li> </ul>  |

Źródło: AW-11, AW-12, AW-13, AW-14

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

| Ekspert | Opinia   |
|---------|--|
|         | <p>„Wnioskowana metoda (ofatumumab) może stanowić dodatkowa opcję terapeutyczną i dawać dodatkowa szansę chorym, raczej niż zastąpić inne.”</p>                    |
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ „FCR</li> <li>▪ Duże dawki metylprednizonu”</li> </ul>  |
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ „Rytuksymab w skojarzeniu z dużymi dawkami metylprednizonu</li> <li>▪ Rytuksymab w skojarzeniu z bendamustyną”</li> </ul> |

|  |  |
|--|--|
|  | „Ograniczenia rejestracyjne Arzerry nie pozwalają na obiektywne porównanie jej efektywności z wynikami leczenia innymi preparatami. Jednakże wykazano jej skuteczność w przypadku PBL z del(17p) i del(11q) opornej na alemtuzumab.” |
|--|--|

Źródło: AW-11, AW-12, AW-13, AW-14

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

| Ekspert | Opinia   |
|---------|--|
|         | „Chlorambucil ± prednison”   |
|         | „Duże dawki metylprednizonu”   |
|         | „Rytuksymab w skojarzeniu z dużymi dawkami metylprednizonu.”   |
|         | „Ograniczenia rejestracyjne Arzerry nie pozwalają na obiektywne porównanie jej efektywności z wynikami leczenia innymi preparatami. Jednakże wykazano jej skuteczność w przypadku PBL z del(17p) i del(11q) opornej na alemtuzumab.” |

Źródło: AW-11, AW-12, AW-13, AW-14

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

| Ekspert | Opinia  |
|---------|---|
|         | „Prawdopodobnie BR (bendamustyna + rytuksymab)”   |
|         | „Żadna nie jest porównywalna”   |
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ „Rytuksymab w skojarzeniu z dużymi dawkami metylprednizonu</li> <li>▪ Rytuksymab w skojarzeniu z bendamustyną”</li> </ul>  |
|         | „Ograniczenia rejestracyjne Arzerry nie pozwalają na obiektywne porównanie jej efektywności z wynikami leczenia innymi preparatami. Jednakże wykazano jej skuteczność w przypadku PBL z del(17p) i del(11q) opornej na alemtuzumab” |

Źródło: AW-11, AW-12, AW-13, AW-14

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

| Ekspert | Opinia  |
|---------|---|
|         | „W podanym wskazaniu nie jest znane skuteczne leczenie, które mogłoby być rekomendowane. Redukcję zmian masywnych można często uzyskać z zastosowaniem HDMP (high-dose methylprednisolone). Nowsze dane wskazują na znaczącą aktywność BR (bendamustyna + rytuksymab).” |
|         | „Brak standardu leczniczego w/w wskazaniu - ofatumumab jest potencjalną opcją dla chorych ze złymi czynnikami rokowniczymi.”  |
|         | „Brak aktualnych wytycznych, opublikowanych.”   |
|         | „Nie ma w tym zakresie ścisłych rekomendacji, ponieważ wybór leczenia zależy od wielu czynników, w tym genetycznych. Mogą one determinować opcję terapeutyczną, nie przesądzając jednak o jej skuteczności.”  |

Źródło: AW-11, AW-12, AW-13, AW-14

Zgodnie z wytycznymi **Polskiej Unii Onkologii** aktualnie dostępne metody leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej są następujące:

- leki alkilujące (chlorambucyl, cyklofosfamid) +/- prednizon;
- analogi puryn (kladrybina, fludarabina, pentostatyna);
- leczenie skojarzone z uwzględnieniem analogów puryn (fludarabina, cyklofosfamid, kladrybina, mitoksantron);
- chemioterapia skojarzona zawierająca leki alkilujące plus antracykliny (schematy COP i CHOP zawierające cyklofosfamid, winkrystynę, adriamycyna, prednizon);
- przeciwciała monoklonalne (alemtuzumab, rytuksymab);
- immunochemioterapia (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab, alemtuzumab),
- przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych.

Spośród leków alkilujących najczęściej stosuje się chlorambucyl, uważany za metodę referencyjną w leczeniu CLL, szczególnie u osób starszych. Cyklofosfamid wykazuje podobną do chlorambucylu aktywność, jednak jest podawany głównie w przypadku złej tolerancji leczenia chlorambucylem lub występowania powikłań autoimmunizacyjnych.

Spośród wielu analogów nukleozydów purynowych aktywność przeciwbiałaczkową wykazują kladrybina, fludarabina i pentostatyna. Kladrybina i fludarabina cechują się podobną skutecznością, indukując zarazem znamienne większy odsetek odpowiedzi oraz całkowitych remisji, w porównaniu z lekami alkilującymi.

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. Skuteczność rytuksymabu w monoterapii jest niezadowalająca, dlatego obecnie stosuje się go w połączeniu z cyklofosfamidem i kladrybiną lub fludarabiną. W takich schematach przeciwciało to jest szczególnie aktywne u chorych z dużą masą węzłów chłonnych.

Źródło: AW-9

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

| Data i nr Stanowiska   | Produkt leczniczy                    | Rekomendacje  |
|--|--------------------------------------|---|
| Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 6/2011 z dnia 31 stycznia 2011r.   | Fludara Oral® (fludarabini phosphas) | Rada Konsultacyjna uważa za <b>zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego</b> leku Fludara Oral (fludarabini phosphas), wydawanego bezpłatnie, we wskazaniach:<br>• leczenie początkowe chorych z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego (z wyłączeniem monoterapii)<br>• 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 13/2011 z dnia 28 lutego 2011 r.   | MabCampath® (alemtuzumab)            | Rada Konsultacyjna uważa za <b>zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego</b> (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 opornej na leczenie.  |
| Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 30/2011 z dnia 11 kwietnia 2011 r. | Levact® (bendamustyna)               | Rada Konsultacyjna uważa za <b>zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego</b> „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)”, poprzez umieszczenie go w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.  |

| Data i nr Stanowiska  | Produkt leczniczy                       | Rekomendacje  |
|---|---|---|
| <b>Rekomendacja nr 90/2011</b><br><b>Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r.</b> | <b>MabThera®</b><br><b>(rytuksymab)</b> | Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej zawartego w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów „podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby”. <b>Nie jest również rekomendowana zmiana poziomu lub sposobu finansowania wyżej wymienionego świadczenia.</b> |

Źródło: AW-36, AW-37, AW-38, AW-39; <http://www.aotm.gov.pl>

### 3. Opinie ekspertów

➤ Argumenty przemawiające za tym, że technologia powinna być finansowana ze środków publicznych

- [REDAKTOWANE] „Ofatumumab wykazuje znaczącą aktywność kliniczną u chorych opornych na lek standardowy – fludarabinę, a także na lek alternatywny – alemtuzumab. Ofatumumab stanowi zatem istotną opcję terapeutyczną dla tych chorych.”;
- [REDAKTOWANE] „Lek w monoterapii indukował odpowiedź, najczęściej częściową u ok. 50% chorych trwającą ok. 6 miesięcy u chorych opornych na fludarabinę i alemtuzumab.”;
- [REDAKTOWANE] powinna być finansowana ze środków publicznych „jako lek z wyboru u chorych na przewlekłą białaczkę (PBL) oporną na fludarabinę z dużą organomegalią (*bulky disease*).”
- [REDAKTOWANE] „Popieram finansowanie afatumumabu (Arzerra) ze środków publicznych, ponieważ może być on lekiem ostatniej szansy dla chorych z PBL, oporną na fludarabinę i MabCampath. Dotyczy to także pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali bez powodzenia Mabtherę, ponieważ oba leki różnią się sposobem wiązania z epitopem ag. CD 20, a ponadto Arzerra jest aktywna przy małej ekspresji tego antygenu co obserwowane jest w komórkach PBL. Lek może być przydatny zwłaszcza w grupie chorych obarczonych złymi czynnikami rokowniczymi, w tym genetycznymi [del(17p), del(11q)], gdy inne leczenie jest nieskuteczne. Należy dodać, że NCCN (2011 r.) rekomenduje stosowanie Arzerry w leczeniu nawrotowej lub opornej PBL.”

➤ Argumenty przemawiające za tym, że technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych

- [REDAKTOWANE] „Wydaje się mało prawdopodobne, aby ofatumumab stosowany w monoterapii umożliwił uzyskanie remisji trwającej dłużej niż kilka miesięcy (mediana odpowiedzi w badaniu rejestracyjnym – ok. 6 m-cy), podczas gdy czas leczenia ofatumumabem wynosi 6 m-cy. Skądinąd, nie są dostępne badania dotyczące kombinacji ofatumumabu z innymi lekami w takiej sytuacji klinicznej, natomiast są badania wskazujące na wysoką aktywność kombinacji rituximabu z bendamustyną u chorych opornych na FCR (standardowe leczenie 1 linii).”;
- [REDAKTOWANE] „Bardzo wysoki koszt leczenia, nieproporcjonalny do uzyskanych efektów.”;
- [REDAKTOWANE] nie powinna być finansowana ze środków publicznych „u chorych na PBL w stanie głębokiej immunosupresji ze znacznie obniżoną liczbą limfocytów CD4+ po wielu liniach chemioterapii.”
- [REDAKTOWANE] „Dość znaczny koszt leczenia.”

➤ Stanowisko własne eksperta

- [REDAKTOWANE] „Sądzę, że istnieją wystarczające dowody kliniczne aktywności ofatumumabu i jego akceptowalnej tolerancji, aby możliwość jego zastosowania w wybranych sytuacjach klinicznych była zapewniona. Powinna to być 2-ga lub najdalej, 3-linia leczenia, jednak nie leczenie w sytuacjach terminalnych, wyłącznie objawowe.”;
- [REDAKTOWANE] „Uważam, że koszt leczenia jest zbyt wysoki w stosunku do uzyskanych efektów u chorych opornych na inne formy terapii.”;
- [REDAKTOWANE] i brak;
- [REDAKTOWANE] „Popieram finansowanie ofatumumabu (Arzerra) ze środków publicznych, ponieważ może być on lekiem ostatniej szansy dla chorych z PBL, oporną na fludarabinę i MabCampath. Dotyczy to także pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali bez powodzenia Mabtherę, ponieważ oba leki różnią się sposobem wiązania z epitopem ag. CD 20, a ponadto Arzerra jest aktywna przy małej ekspresji tego antygenu co obserwowane jest w komórkach PBL. Lek może być przydatny zwłaszcza w grupie chorych obarczonych złymi czynnikami rokowniczymi, w tym genetycznymi [del(17p), del(11q)], gdy inne leczenie jest nieskuteczne. Należy dodać, że NCCN (2011 r.) rekomenduje stosowanie Arzerry w leczeniu nawrotowej lub opornej PBL.”

Źródło: Źródło: AW-11, AW-12, AW-13, AW-14

## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

#### 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.

Zgodnie z wytycznymi Polskiej Unii Onkologii aktualnie dostępne metody leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej są następujące:

- leki alkilujące (chlorambucyl, cyklofosfamid) +/- prednizon;
- analogi puryn (kladrybina, fludarabina, pentostatyna);
- leczenie skojarzone z uwzględnieniem analogów puryn (fludarabina, cyklofosfamid, kladrybina, mitoksantron);
- chemioterapia skojarzona zawierająca leki alkilujące plus antracykliny (schematy COP i CHOP zawierające cyklofosfamid, winkrystynę, adriamycyna, prednizon);
- przeciwciała monoklonalne (alemtuzumab, rytuksymab);
- immunochemioterapia (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab, alemtuzumab),
- przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych.

#### Uwagi analityków:

Wytyczne PUO 2009 wskazują zastosowanie przeciwciała monoklonalnych w leczeniu CLL, natomiast nie wymieniają ofatumumabu.

Źródło: AW-9

#### Inne kraje

##### 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
  - fludarabina
  - FC (fludarabina, cyklofosfamid)

#### Leczenie II rzut

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

#### Uwagi analityków:

Wytyczne nie wymieniają ofatumumabu jako leku stosowanego w leczeniu CLL.

Źródło: AW-15

## Włochy

### The 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”

#### Leczenie I rzutu

- pacjenci w dobrym stanie zdrowia bez chorób towarzyszących
  - FC (fludarabina, cyklofosfamid)
- młodszy pacjenci z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi
  - wysokie dawki chemioterapii
  - allogeniczna transplantacja
- **pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania fludarabiny**
  - chlorambucyl
- pacjenci z komplikacjami autoimmunologicznymi
  - chlorambucyl + steroidy

#### Leczenie II rzutu

- pacjenci, u których terapia I rzutu nie przyniosła efektów
  - fludarabina
  - fludarabina zawarta w schemacie leczenia
- pacjenci z nawrotem choroby po ponad 6mc od zakończenia I rzutu leczenia
  - należy rozważyć dalsze leczenie zgodnie z przyjętym w I rzucie schematem

**Przeciwciała monoklonalne** wymieniane są jako możliwe do stosowania u młodszych pacjentów opornych na pierwszą linię leczenia fludarabiną oraz cyklofosfamidem, po przeszczepie komórek macierzystych.

#### **Uwagi analityków:**

Powyższe wytyczne wskazują zastosowanie przeciwciała monoklonalnych w leczeniu CLL, natomiast nie wymieniają ofatumumabu.

Źródło: AW-16

## Stany Zjednoczone

**International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. 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.

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.

#### **Uwagi analityków:**

Wytyczne nie wymieniają ofatumumabu jako leku stosowanego w leczeniu CLL.

Źródło: AW-17

---

## 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)<sup>1</sup>**

- pacjenci ze słabym stanem zdrowia oraz znaczącymi chorobami towarzyszącymi (nieolerujący analogów purynowych):
  - chlorambucyl±prednison;
  - monoterapia rytuksymabem;
  - pulsacyjne kortykosteroidy

### Leczenie I rzut

- pacjenci ≥ 70 lat lub młodszy z chorobami towarzyszącymi:
  - chlorambucyl±prednizolon;
  - BR (bendamustyna, rytuksymab);
  - cyklofosfamid, prednizolon±rytuksymab;
  - alemtuzumab;
  - rytuksymab;
  - fludarabina±rytuksymab
  - kładrybina
- pacjenci < 70 lat lub starsi bez znaczących chorób towarzyszących:
  - Chemoimmunoterapia:
    - 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:
  - Chemoimmunoterapia:
    - 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:
  - Chemoimmunoterapia:
    - FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab)
    - PCR (pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab)
    - BR (bendamustyna+rytuksymab)
    - fludarabina+alemtuzumab
    - CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) + rytuksymab
    - HyperCVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna oraz deksametazon na przemian z wysoką dawką metoksetratu i cytarabiny) + rytuksymab

---

<sup>1</sup> del(17p) oraz del(11q) są czynnikami prognostycznymi CLL, zostały uwzględnione w klasyfikacji CLL wg *Montillo i wsp.*



- dostosowane dawki EPOCH (etoposid, prednizolon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna)+rytuksymab
- OFAR (oksalipiatyna, 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 metyloprednizolon)+rytuksymab
- alemtuzumab±rytuksymab
- bendamustyna+rytuksymab

#### Leczenie II rzut

- CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) + rytuksymab
- CFAR (cyklofosfamid, fludarabina, alemtuzumab, rytuksymab)
- HyperCVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna oraz deksametazon na przemian z wysoką dawką metoksetratu i cytarabiny) + rytuksymab
- OFAR (oksalipiatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab)
- **Ofatumumab** (leczenie nie jest skuteczne u pacjentów z węzłami chłonnymi >5cm)
- alemtuzumab±rytuksymab
- wysokie dawki deksametazonu±rytuksymab
- bendamustyna±rytuksymab

### **Pacjenci z del (11g)**

#### Leczenie I rzut

- pacjenci ≥ 70 lat lub młodsi z chorobami towarzyszącymi:
  - chlorambucyl±prednizolon
  - BR (bendamustyna,rytuksymab)
  - cyklofosfamid, prednizolon±rytuksymab;
  - niskie dawki FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab)
  - alemtuzumab;
  - rytuksymab
- pacjenci < 70 lat lub starsi bez znaczących chorób towarzyszących:
  - Chemoimmunoterapia:
    - FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab)
    - BR (bendamustyna+rytuksymab)
    - PCR (pentostatyna, cyklofosfamid, 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:
  - Chemoimmunoterapia:
    - niskie dawki FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab)
    - niskie dawki PCR (pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab)
    - 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:
  - Chemoimmunoterapia:
    - FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab)
    - PCR (pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab)
    - BR (bendamustyna+ rytuksymab)
    - fludarabina+alemtuzumab
    - CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) + rytuksymab
    - HyperCVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna oraz deksametazon na przemian z wysoką dawką metoksetratu i cytarabiny) + rytuksymab
    - dostosowane dawki EPOCH (etoposid, prednizolon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna)+rytuksymab
    - OFAR (oksalipiatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab)
  - **ofatumumab**
  - alemtuzumab± rytuksymab
  - HDMP + rytuksymab

Źródło: AW-18

### 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 rzutu

- Pacjenci aktywni fizycznie
  - FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab)
- Pacjenci z chorobami towarzyszącymi
  - chlorambucyl

alternatywnie

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

#### Leczenie II rzutu

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

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

ewentualnie

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

Źródło: AW-19

**European Society for Medical Oncology – ESMO, 2011**

"ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up"

Wytyczne ESMO 2011, wskazują iż w przypadku nawrotu CLL lub oporności na leczenie pierwszej linii, u pacjentów nieaktywnych fizycznie bez del(17p), stosuje się bendamustynę lub alemtuzumab. W kolejnym nawrocie choroby mogą być stosowane wysokie dawki **ofatumumabu** lub rytuksymabu z wysokimi dawkami steroidów.

Źródło: AW-20

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

**Tab. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące preparatu Arzerra**

| Nazwa organizacji   | Kraj/Rok                             | Wskazanie  | Rekomendacja | Komentarz  |
|---|--------------------------------------|--|--------------|--|
| <b>Scottish Medicines Consortium (SMC) [AW-21]</b>                          | Szkocja/<br>9 lipca 2010             | Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem | Negatywna    | Wstępna analiza badania bez randomizacji, z jednym ramieniem przeprowadzonego na mełej populacji w podgrupie pacjentów z chorobą oporną na fludarabinę i alemtuzumab wskazała, że ofatumumab związany był z odsetkiem odpowiedzi równym 58%. Uzasadnienie kosztu leczenia w stosunku do korzyści zdrowotnych przedstawione przez producenta nie wystarcza do uzyskania akceptacji przez SMC, a ponadto producent nie przedstawił wystarczająco wyczerpującej analizy ekonomicznej. |
| <b>Haute Autorité de Santé (HAS) [AW-22]</b>                                | Francja/<br>6 październik 2010       | Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem | Pozytywna    | Nie jest możliwa ocena wkładu terapeutycznego tego leku. Jakość dostępnych danych nie jest wystarczająca dla dokonania oceny wpływu na śmiertelność. W opinii komisji Arzerra nie poprawi jakości leczenia, jednakże może być stosowana tymczasowo, w oczekiwaniu na dodatkowe dane.   |
| <b>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [AW-23]</b> | Wielka Brytania/<br>październik 2010 | Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem | Negatywna    | Ofatumumab nie jest rekomendowany w leczeniu PBL opornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem. Pacjenci otrzymujący ofatumumab w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej opornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem powinni mieć możliwość kontynuowania terapii, do momentu aż lekarz uzna za stosowne, aby ją przerwać.  |

Źródło: AW-21, AW-22, AW-23

## 5. Finansowanie ze środków publicznych

### 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W Polsce ofatumumab jest obecnie finansowany w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Źródło: AW-34

W poniższej tabeli przedstawiono dane Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie wniosków oraz zgód wraz z liczbą pacjentów leczonych substancją czynną ofatumumab w chemioterapii niestandardowej w rozpoznaniu przewlekła białaczka limfocytowa.

**Tab.** Dane Narodowego Funduszu Zdrowia (stan na 28.09.2011 r.)

|             | Liczba wniosków | Liczba zgód | Liczba pacjentów | Wartość leku ze zgody |
|-------------|-----------------|-------------|------------------|-----------------------|
| <b>2010</b> | 1               | 1           | 1                | 141 490,00            |
| <b>2011</b> | 2               | 1           | 1                | 90 171,95             |

Źródło: AW-34

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

Wg autorów analizy, ofatumumab jest refundowany w Wielkiej Brytanii, Irlandii, Niemczech, Francji, Danii i warunkowo w Austrii.

**Tab.** Zagraniczne decyzje refundacyjne dotyczące preparatu Arzerra®.

| Kraj [opakowanie]   | Wynik wyszukiwania (decyzja)   | Warunki refundacji   |
|---|--------------------------------|--|
| <b>Austria</b><br>[INF 20MG/1ML (KONZ.DSTFL 100MG 3 5ML)]     | Warunkowa refundacja           | Refundacja w wyjątkowych przypadkach i po otrzymaniu zgody lekarza naczelnego kasy chorych |
| <b>Dania</b><br>[INF 20MG/1ML (KONC INF OPL 20MG 1ML 3 5ML)]  | Refundacja                     | 100% refundacja  |
| <b>Finlandia</b><br>[INF 20MG/1ML (CONC SOL INF 100MG 3 5ML)] | Brak refundacji                | Brak refundacji  |
| <b>Francja</b><br>[INF 20MG/1ML (F.DIL PER IV 100MG 5ML)]     | Refundacja w opiece szpitalnej | 100% refundacja w opiece szpitalnej  |
| <b>Niemcy</b><br>[INF 20MG/1ML (INF LSG KONZ 100MG 3 5ML)]    | Refundacja                     | 100% refundacja  |
| <b>Grecja</b><br>[INF 20MG/1ML (CS.SOL.INF 20MG 1ML 3 5ML)]   | Status refundacji nieznan      | Status refundacji nieznan  |
| <b>Węgry</b><br>[INF 20MG/1ML (CONC.INF 100MG 3 5ML)]         | Brak refundacji                | Brak refundacji  |
| <b>Irlandia</b><br>[INF 20MG/1ML (VIAL 20MG 3 5ML)]           | Refundacja                     | 100% refundacja  |

| Kraj [opakowanie]   | Wynik wyszukiwania (decyzja) | Warunki refundacji |
|---|------------------------------|--------------------|
| <b>Holandia</b><br>[INF 20MG/1ML (INF.FLC.CONC 20MG /ML 3 5ML)] | Brak refundacji              | Brak refundacji    |
| <b>Norwegia</b><br>[INF 20MG/1ML (INF KONS 100MG 3 5ML)]        | Brak refundacji              | Brak refundacji    |
| <b>Polska</b><br>[INF 20MG/1ML (VIAL INFUS 100MG 3 5ML)]        | Brak refundacji              | Brak refundacji    |
| <b>Słowacja</b><br>[INF 20MG/1ML (VIAL.INF.CON 100MG 3 5ML)]    | Brak refundacji              | Brak refundacji    |
| <b>Szwecja</b><br>[INF 20MG/1ML (KONCIFV INJF 100MG 3)]         | Brak refundacji              | Brak refundacji    |
| <b>Szwajcaria</b><br>[INF 20MG/1ML (K STECHM INF 100MG 3 5ML)]  | Brak refundacji              | Brak refundacji    |
| <b>Wielka Brytania</b><br>[INF 20MG/1ML (VIAL 20MG 3 5ML)]      | Refundacja                   | 100% refundacja    |

Źródło: AW-5

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

W celu określenia skuteczności (efektywności) klinicznej i bezpieczeństwa oceniono raport złożony przez podmiot odpowiedzialny:

- „Jakościowy przegląd badań z użyciem ofatumumabu (Arzerra) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) opornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem”, [redacted]

w tym wykonano wyszukiwania własne w bazach: Pubmed, Embase, Cochrane Library.

#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa:

- badania pierwotne:** bazy: Medline, Embase, Cochrane Library (*The Cochrane Controlled Trials Register*); serwisy internetowe: Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (*European Society for Medical Oncology*) oraz Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (*American Society of Clinical Oncology*); rejestry badań klinicznych: Clinical Trials, GSK Clinical Study Register; listy referencyjne publikacji;
- badania wtórne:** bazy: Cochrane Library; CRD (Center for Reviews and Dissemination).

|   |   |
|---|---|
| <b>Autorzy i rok publikacji</b>               | [redacted]  |
| <b>Cel opracowania</b>                        | Celem opracowania jest wykazanie korzyści klinicznej występującej po zastosowaniu ofatumumabu, jako terapii kolejnego rzutu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej po wcześniejszym niepowodzeniu terapii fludarabiną i alemtuzumabem.   |
| <b>Data wyszukiwania</b>                      | Ostatnie wyszukiwanie: 30.08.2011   |
| <b>Kryteria włączenia dowodów naukowych</b>   | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ <b>Populacja:</b> dorośli pacjenci (<math>\geq 18</math> lat) z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem;</li><li>▪ <b>Interwencja:</b> ofatumumab podawany w postaci wlewu dożylnego;</li><li>▪ <b>Komparator:</b> brak leczenia;</li><li>▪ <b>Punkty końcowe:</b> odpowiedź na leczenie, przeżycie bez progresji choroby, przeżycie całkowite, rezygnacje z udziału w badaniu, zgony, częstość występowania działań niepożądanych, częstość występowania ciężkich działań niepożądanych (III i IV stopień);</li></ul>  |
| <b>Kryteria wykluczenia dowodów naukowych</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ <b>Populacja:</b> nieadekwatna populacja: niezgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparatu Arzerra;</li><li>▪ <b>Punkty końcowe:</b> nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu biodostępności leku, biochemii, farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki;</li><li>▪ <b>Badania:</b><ul style="list-style-type: none"><li>- nieadekwatny sposób przedstawienia danych: wyniki podawane w postaci współczynników korelacji, łącznie dla różnych dawek omawianego leku;</li><li>- badania wtórne, analizy retrospektywne, programy leczenia indywidualnego (<i>named patient programs</i>);</li><li>- dane w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych.</li></ul></li></ul> |

Źródło: AW-5

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

W niniejszym raporcie opisano również wyniki przedstawione w abstrakcie konferencyjnym: Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Final analysis from the international trial of single-agent ofatumumab in patients with fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2010;116:921. Abstract. W abstrakcie przedstawiono wyniki końcowe dla punktów końcowych analizowanych w badaniu *Wierda 2010*, które zostało włączone do analizy klinicznej przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny (patrz punkt 6.1.3.1.1). Wyniki przedstawione przez autorów analizy klinicznej różnią się od ostatecznych wyników opublikowanych w formie abstraktu. Autorzy analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny nie włączyli niniejszego abstraktu do przeglądu systematycznego, co było zgodne z przyjętymi przez nich kryteriami włączenia/wykluczenia z analizy. [AW-27]

#### Ocena zgodności z wytycznymi:

- nie zamieszczono informacji nt. konfliktu interesów autorów analiz przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny;
- w analizie nie porównano efektywności eksperymentalnej z efektywnością praktyczną;
- brak danych dotyczących szczegółowego protokołu określającego kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczenia, opracowanego przed przystąpieniem do zestawiania danych;
- pomimo braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator nie przeprowadzono porównania pośredniego; wynika to z faktu, iż dostępne jest jedynie badanie II fazy (*Wierda 2010*), jednoramienne; poza tym nie zidentyfikowano komparatora, który byłby adekwatny do porównania z ofatumumabem w leczeniu PBL opornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem;
- nie dokonano oceny bezpieczeństwa na podstawie przeglądu badań typu RCT ze względu na brak badań tego typu;

Źródło: AW- 33

#### Ograniczenia analizy efektywności klinicznej wskazane przez autorów analizy:

- W ocenie ograniczeń przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.
- Do analizy głównej raportu włączono jedno obserwacyjne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej (*Wierda 2010*). Wiarygodność wewnętrzna tego typu badania jest zdecydowanie niższa niż randomizowanej próby klinicznej, jednakże należy zwrócić uwagę na fakt, że oceniana interwencja należy do grupy leków sierocych (choroby rzadkie) i jest stosowana w niewielkiej populacji pacjentów, co znacznie utrudnia proces przeprowadzania badań klinicznych.
- Przeprowadzone na potrzeby analizy badanie ankietowe wykazało brak standardowego postępowania terapeutycznego wśród chorych w ostatnim rzucie leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej opornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem w Polsce. Z tego względu, niemożliwym staje się odniesienie wyników efektywności analizowanej interwencji do innych, stosowanych w praktyce klinicznej schematów leczenia.
- Dodatkowo, dane zamieszczone w publikacji *Wierda 2010*, oraz w protokole do ww. badania są danymi uzyskanymi w oparciu o analizę częściową (*interim analysis*) z tego też powodu mogą być niekompletne (szczególnie jeżeli chodzi o bezpieczeństwo stosowanej interwencji).

Źródło: AW-5

#### Ograniczenia analizy efektywności klinicznej wskazane przez analityków AOTM:

- jako najczęściej wskazywane schematy leczenia w III linii na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego uznano zastosowanie ChI+P oraz zastosowanie R+CHOP; jednakże z prezentacji podsumowującej badanie ankietowe, na które powołują się autorzy analizy, wynika że obok ChI+P najczęściej stosowany jest schemat CHOP (a więc bez zastosowania rytuksymabu); mimo powyższego w analizie efektywności klinicznej nie wskazano interwencji, które mogłyby służyć jako komparatory dla ocenianej technologii;
- wiarygodność włączonego badania klinicznego (*Wierda 2010*) jest niska - badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej.

### 6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

#### 6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

##### 6.1.3.1.1. Informacje z raportu

W wyniku przeprowadzonego przez autorów analizy systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedną publikację (Wierda 2010) opisującą wieloośrodkowe badanie II fazy (Hx-CD20-406) bez randomizacji i grupy kontrolnej. W poniższej tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę tego badania.

**Tabela 1. Charakterystyka badania włączonego do analizy efektywności klinicznej (Wierda 2010).**

|   |   |
|---|---|
| <b>Autorzy i rok publikacji</b>         | Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J et al. Ofatumumab as a single agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2010 28(10):1749-55  |
| <b>Metodyka</b>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ badanie II fazy</li> <li>▪ RCT: brak</li> <li>▪ Maskowanie: brak</li> <li>▪ Typ badania: badanie wieloośrodkowe, otwarte, bez grupy kontrolnej.</li> <li>▪ Podtyp badania: IV C (badanie opisowe)</li> <li>▪ Liczba ośrodków: 41 ośrodków w 10 krajach</li> </ul>  |
| <b>Okres obserwacji</b>                 | 48 miesięcy   |
| <b>Populacja</b>                        | W badaniu oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ofatumumabu wśród pacjentów z oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem postacią przewlekłej białaczki limfocytowej (grupa DR) oraz wśród pacjentów wykazujących oporność na leczenie fludarabiną i niebędących właściwą populacją do zastosowania alemtuzumabu ze względu na masywną limfadenopatię ( <i>bulky lymphadenopathy</i> ) będącą wynikiem obecności komórek nowotworowych w węzłach chłonnych (grupa BFR).<br>Liczba pacjentów: 154 (DR: 59, BFR: 79, inni*: 16)  |
| <b>Interwencja</b>                      | <p>Pacjenci przyjmowali dożylnie infuzje ofatumumabu w trakcie 8 tygodniowych, a następnie 4 miesięcznych cykli terapeutycznych. Dawka ofatumumabu w pierwszej infuzji wyniosła 300 mg, natomiast w kolejnych (2-12): 2000 mg.</p> <p>Przed infuzjami pacjenci otrzymywali premedykację w postaci acetaminofenu w dawce 1000 mg oraz cetyryzyny w dawce 10 mg. Przed 1, 2 i 9 infuzją podawano pacjentom glukokortykoidy (100 mg prednizonu lub jego ekwiwalent). Jeśli pierwsza infuzja była dobrze tolerowana dawka glukokortykoidów była zredukowana przed następnymi wlewami.</p> <p>Leczenie trwało łącznie 24 tygodnie. Pacjenci, którzy ukończyli leczenie byli włączani do fazy <i>follow-up</i>, trwającej od momentu zakończenia terapii (24 tydzień) do 24 miesiąca obserwacji. W czasie fazy <i>follow-up</i>, pacjenci byli oceniani co 3 miesiące. Kolejną fazą badania był okres przedłużonego <i>follow-up</i>, trwający do 48 miesiąca lub momentu podjęcia przez pacjenta alternatywnej terapii.</p>  |
| <b>Kryteria włączenia i wykluczenia</b> | <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek <math>\geq</math> 18 lat;</li> <li>▪ przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) wg kryteriów NCI-WG (<i>National Cancer Institute Working Group</i>);</li> <li>▪ obecność antygenów CD5, CD20 oraz CD23 na powierzchni komórek nowotworowych;</li> <li>▪ status sprawności ogólnej pacjentów: 0-2 wg skali ECOG;</li> <li>▪ oczekiwana długość życia <math>\geq</math> 6 miesięcy;</li> <li>▪ oporność na leczenie fludarabiną w monoterapii lub w skojarzeniu**;</li> <li>▪ oporność na leczenie alemtuzumabem w monoterapii lub w skojarzeniu**</li> <li>▪ pacjenci stanowiący nieadekwatną populację do leczenia alemtuzumabem, ze względu na obecność komórek nowotworowych w węzłach chłonnych (<math>&gt;5</math> cm <i>bulky lymphadenectomy</i>). Obecność powiększonych węzłów chłonnych potwierdzona za pomocą badania lekarskiego lub tomografii komputerowej.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leczenie PBL w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia badania;</li> <li>▪ autologiczny przeszczep komórek macierzystych w ciągu 6 miesięcy przed</li> </ul> |



|                       |   |
|-----------------------|---|
|                       | <p>rozpoczęciem badania;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ allogeniczny przeszczep komórek macierzystych;</li><li>▪ transformacja w zespół Richtera lub zajęcie centralnego systemu nerwowego;</li><li>▪ aktywna choroba infekcyjna wymagająca leczenia ogólnego;</li><li>▪ znacząca klinicznie choroba serca;</li><li>▪ seropozytywność w kierunku WZW typu B.</li></ul> |
| <b>Punkty końcowe</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ odpowiedź na leczenie ogółem</li><li>▪ odpowiedź na leczenie z uwzględnieniem czynników charakterystyki wyjściowej pacjentów</li><li>▪ całkowite przeżycie</li><li>▪ przeżycie wolne od progresji choroby;</li><li>▪ zgony</li><li>▪ działania niepożądane</li><li>▪ rezygnacje</li></ul>   |

\* W momencie przeprowadzania analizy częściowej (*interim analysis*), leczeniu ofatumumabem poddano łącznie 154 pacjentów. Według autorów badania, wśród 154 pacjentów, którzy zostali poddani terapii, 66 spełniało kryteria włączenia do grupy DR. Jednakże w wyniku analizy danych, przeprowadzonej przez IRC (*Independent Endpoint Review Committee*) do grupy DR włączono 59, natomiast do grupy BFR 79 pacjentów. Pozostałych 16 pacjentów uznano za niespełniających kryteria włączenia do ww. grup terapeutycznych i określono jako „Inni”. Dane pacjentów niewłączonych do grupy DR lub BFR nie zostały uwzględnione w analizie skuteczności ofatumumabu, jednakże zostały włączone do analizy bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

\*\* Oporność na leczenie fludarabiną (przynajmniej 2 cykle terapii) lub alemtuzumabem (przynajmniej 12 dawek) zostało zdefiniowane, jako brak uzyskania przynajmniej częściowej odpowiedzi na leczenie (PR), zgodnie z kryteriami zamieszczonymi w wytycznych NCI-WG (*National Cancer Institute - Working Group*) lub też progresja choroby w trakcie leczenia albo w ciągu sześciu miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki obu leków.

Źródło: AW-5, AW-24

#### **Kryteria National Cancer Institute – Working Group dotyczące definiowania odpowiedzi na leczenie:**

Całkowita odpowiedź na leczenie (*complete remission, CR*) – wymaga spełnienia wszystkich poniższych kryteriów przynajmniej na 3 miesiące po ukończeniu leczenia:

- brak występowania limfocytów klonalnych w krwi obwodowej;
- brak wykrywalnej w badaniu fizykalnym limfadenopatii;
- brak hepatomegalii oraz splenomegalii w badaniu fizykalnym;
- wyniki morfologii: neutrofile  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , płytki krwi  $> 100 \times 10^9/l$ , hemoglobina  $> 11$  g/dl (bez transfuzji);

Częściowa odpowiedź na leczenie (*partial remission, PR*) – wymaga spełnienia poniższych kryteriów przynajmniej na 2 miesiące po ukończeniu leczenia:

- spadek liczby limfocytów we krwi przynajmniej o 50% w stosunku do wartości przed rozpoczęciem terapii;
- redukcja limfadenopatii rozumiana jako zmniejszenie wielkości węzłów chłonnych przynajmniej o 50% lub brak powiększenia węzłów chłonnych;
- 50% redukcję hepatomegalii i/lub splenomegalii (jeśli były nieprawidłowe przed rozpoczęciem terapii);

a także przynajmniej jednego z poniższych kryteriów:

- hemoglobina  $> 11$  g/dl lub 50% poprawa w stosunku do wartości wyjściowej (bez transfuzji);
- płytki krwi  $> 100 \times 10^9/l$  lub 50% poprawa w stosunku do wartości wyjściowej;
- neutrofile  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  lub 50% poprawa w stosunku do wartości wyjściowej;

Progresja choroby charakteryzuje się przynajmniej jednym z poniższych kryteriów:

- limfadenopatia wykrywalna w badaniu fizykalnym; powiększenie węzłów chłonnych  $> 1,5$  cm lub o 50%, splenomegalia, hepatomegalia;
- wzrost liczby limfocytów o 50% lub ponad 5000/  $\mu l$ ;
- wystąpienie cytopenii, które jest związane z przewlekłą białaczką limfocytową (w odróżnieniu od cytopenii związanej z zastosowaną terapią);

Przeżycie wolne od progresji (*progression-free survival, PFS*) – jest definiowane jako okres pomiędzy pierwszym dniem terapii a wystąpieniem pierwszego objawu progresji choroby.

Źródło: AW-17

## Wyniki analizy efektywności klinicznej

W poniższej tabeli zamieszczono zestawienie wyników dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu Wierda 2010.

**Tab. Punkty końcowe w badaniu Wierda 2010 [AW-24, AW-25, AW- 26]**

| Wierda 2010<br>[AW-24, AW-25, AW- 26]3 publikacje   |                            |                             |         |                            |         |
|---|----------------------------|-----------------------------|---------|----------------------------|---------|
| Odpowiedzi na leczenie*   |                            |                             |         |                            |         |
| Parametr  |                            | DR (N = 59)<br>n (%)        |         | BFR (N = 79)<br>n (%)      |         |
| odsetek odpowiedzi; (99% CI)  |                            | 34 (58);<br>99% CI (40, 74) |         | 37 (47)<br>99% CI (32, 62) |         |
| CR  |                            | 0                           |         | 1 (1)                      |         |
| nPR   |                            | 0                           |         | 0                          |         |
| PR  |                            | 34 (58)                     |         | 36 (46)                    |         |
| SD  |                            | 18 (31)                     |         | 32 (41)                    |         |
| PD  |                            | 2 (3)                       |         | 8 (10)                     |         |
| NE  |                            | 5 (8)                       |         | 2 (3)                      |         |
| Odpowiedź na leczenie z uwzględnieniem charakterystyki wyjściowej pacjentów                           |                            |                             |         |                            |         |
| Parametr  |                            | DR                          |         | BFR                        |         |
|   |                            | N                           | n (%)   | N                          | n (%)   |
| Wiek  | < 65 lat                   | 32                          | 20 (63) | 46                         | 22 (48) |
|   | ≥ 65                       | 27                          | 14 (52) | 33                         | 15 (45) |
|   | < 70                       | 19                          | 28 (57) | 60                         | 29 (48) |
|   | ≥ 70                       | 10                          | 6 (60)  | 19                         | 8 (42)  |
| Wcześniejsze leczenie rituksimabem  | tak                        | 35                          | 19 (54) | 43                         | 19 (44) |
|   | nie                        | 24                          | 15 (63) | 36                         | 18 (50) |
| Wcześniejsza terapia w schemacie FCR  | oporność na terapię FCR**  | 16                          | 8 (50)  | 16                         | 7 (44)  |
|   | inne***                    | 43                          | 26 (60) | 63                         | 30 (48) |
| Wcześniejsza terapia w schemacie FC   | oporność na terapię FC**** | 33                          | 21 (64) | 46                         | 23 (50) |
|   | inne*****                  | 26                          | 13 (50) | 33                         | 14 (42) |
| Rozmiar węzłów chłonnych  | ≤ 5 cm                     | 43                          | 24 (56) | 39                         | 21 (54) |
|   | > 5 cm                     | 11                          | 6 (55)  | 36                         | 13 (36) |
| Stadium choroby w skali Rai   | stopień I-II               | 26                          | 15 (58) | 24                         | 13 (54) |
|   | stopień III-IV             | 32                          | 18 (56) | 55                         | 24 (44) |
| Stan ogólny pacjenta w skali ECOG   | 0-1                        | 46                          | 27 (59) | 66                         | 33 (50) |
|   | 2                          | 12                          | 7 (58)  | 13                         | 4 (31)  |
| Nieprawidłowości cytogenetyczne wykryte z użyciem fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> (FISH) | 17p del                    | 17                          | 7 (41)  | 14                         | 2 (14)  |
|   | brak delecji 17p           | 40                          | 26 (65) | 62                         | 34 (55) |
|   | delecja 11q                | 24                          | 15 (63) | 22                         | 14 (64) |
|   | brak delecji 11q           | 33                          | 18 (55) | 56                         | 23 (41) |
|   | trisomia12q                | 3                           | 1 (33)  | 8                          | 3 (38)  |
|   | trisomia12q                | 54                          | 32 (59) | 70                         | 34 (49) |
| Długość trwania odpowiedzi na leczenie*****   |                            |                             |         |                            |         |
| Parametr  |                            | DR (N = 34)                 |         | BFR (N = 37)               |         |
| Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie – miesiące (95% CI)                               |                            | 1,8<br>(95% CI: 1,0; 1,9)   |         | 1,8<br>(95% CI: 1,0; 1,9)  |         |
| Mediana długości odpowiedzi na leczenie – miesiące (95% CI)   |                            | 7,1<br>(95% CI 3,7; 7,6)    |         | 5,6<br>(95% CI 3,6; 7,0)   |         |
| Mediana długości odpowiedzi na leczenie po przyjęciu ostatniej dawki leku – miesiące (95% CI)         |                            | 2,5<br>(95% CI 0,9; 5,0)    |         | 1,9<br>(95% CI 0,9; 2,8)   |         |

| Poprawa parametrów klinicznych wg kryteriów NCI-WG trwająca ≥ 2 miesiące  |  |   |
|---|--|---|
| Parametr  | DR   | BFR   |
|   | N  | N   |
|   | n (%)  | n (%)   |
| Całkowite ustąpienie objawów ogólnoustrojowych  | 32<br>15 (48)  | 46<br>29 (63)                                 |
| Całkowite ustąpienie limfadenopatii<br>(węzły chłonne < 1 cm)   | 55<br>9 (16)   | 74<br>8 (11)                                  |
| Całkowite ustąpienie powiększenia śledziony   | 30<br>14 (47)  | 46<br>16 (35)                                 |
| Całkowite ustąpienie powiększenia wątroby   | 18<br>9 (50)   | 21<br>11 (52)                                 |
| Normalizacja liczby neutrofilii<br>(z < 1,5 x 10 <sup>9</sup> /L do ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /L)                         | 19<br>1 (5)  | 17<br>5 (29)                                  |
| Poprawa w poziomie hemoglobiny<br>(z ≤ 11,0 g/dL do > 11,0 g/dL)  | 26<br>8 (31)   | 42<br>11 (26)                                 |
| Poprawa w liczbie płytek krwi<br>(z ≤ 100 x 10 <sup>9</sup> /L do > 100 x 10 <sup>9</sup> /L)                           | 29<br>12 (41)  | 44<br>17 (39)                                 |
| Przeżycie całkowite (OS, overall survival)  |  |   |
| Parametr  | DR<br>(N = 59)   | BFR<br>(N = 79)                               |
| Mediana całkowitego czasu przeżycia - miesiące;<br>(95% CI)   | 13,7<br>(95% CI: 9,4; nie określono<br>górnego przedziału) | 15,4<br>(95% CI: 10,2; 20,2)                  |
| Przeżycie całkowite - analiza przeprowadzona w 12 tygodniu obserwacji (post-hoc landmark analysis)                      |  |   |
| Parametr  | DR   | BFR   |
| Mediana całkowitego czasu przeżycia wśród<br>pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie -<br>miesiące                  | (N = 31)<br>nie została jeszcze<br>osiągnięta              | (N = 30)<br>nie została jeszcze<br>osiągnięta |
| Mediana całkowitego czasu przeżycia wśród<br>pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie -<br>miesiące; (wartość p) | (N = 22)<br>9,8<br>(p = 0,0424)                            | (N = 45)<br>10,2<br>(p < 0,0001)              |
| Czas wolny od progresji choroby (PFS, progression free survival)  |  |   |
| Parametr  | DR<br>(N = 59)   | BFR<br>(N = 79)                               |
| Mediana czasu wolnego od progresji choroby -<br>miesiące; (95% CI)  | 5,7<br>(95% CI: 4,5; 8,0)                                  | 5,9<br>(95% CI: 4,9; 6,4)                     |

\* CR – całkowita odpowiedź na leczenie; nPR – odpowiedź częściowa z obecnymi w szpiku kostnym „guzkami” limfatycznymi; PR – częściowa odpowiedź na leczenie, SD – stabilizacja choroby; PD – progresja choroby; NE – brak możliwości oceny odpowiedzi.

\*\* Pacjenci oporni na chemioterapię w schemacie FCR, z lub bez innych leków;

\*\*\* Pacjenci oporni na chemioterapię z użyciem fludarabiny w schematach innych niż FCR;

\*\*\*\* Pacjenci oporni na chemioterapię w schemacie FC, z lub bez innych leków;

\*\*\*\*\* Pacjenci oporni na chemioterapię z użyciem fludarabiny w schemacie innym niż FC.

\*\*\*\*\* Tylko dla pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie (CR, nPR, PR) w czasie 24-tygodniowego okresu leczenia.

Głównym ocenianym punktem końcowym w badaniu Wierda 2010 była odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) w trakcie 24-tygodniowej terapii, obejmująca całkowitą (CR) i częściową (PR) odpowiedź na leczenie oraz częściową odpowiedź na leczenie z obecnością „guzków” w szpiku kostnym (*nodular partial remission*, nPR), zgodnie z kryteriami opracowanymi przez NCI – WG. Pozostałymi ocenianymi w badaniu punktami końcowymi były: długość trwania odpowiedzi na leczenie (czas od początku odpowiedzi na leczenie aż do momentu progresji choroby lub śmierci pacjenta), poprawa parametrów klinicznych, przeżycie całkowite (OS) oraz czas wolny od progresji choroby (PFS).

### Podsumowanie

| punkt końcowy                  | DR<br>N=59              | BFR<br>N=79            |
|--------------------------------|-------------------------|------------------------|
| odsetek odpowiedzi %; (99% CI) | 58%;<br>99% CI (40, 74) | 47%<br>99% CI (32, 62) |

|   |  |  |                                       |
|---|--|--|---------------------------------------|
| Długość trwania odpowiedzi na leczenie w czasie 24-tygodniowego okresu leczenia (mediana) | czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie | 1,8 miesiący<br>(95% CI: 1,0; 1,9)                               | 1,8 miesiący<br>(95% CI: 1,0; 1,9)    |
|   | długość trwania odpowiedzi na leczenie     | 7,1 miesiący<br>(95% CI 3,7; 7,6)                                | 5,6 miesiący<br>(95% CI 3,6; 7,0)     |
| Czas całkowitego przeżycia (mediana)  |  | 13,7 miesiący<br>(95% CI: 9,4; nie określono górnego przedziału) | 15,4 miesiący<br>(95% CI: 10,2; 20,2) |
| Czas wolny od progresji choroby (mediana)   |  | 5,7 miesiący<br>(95% CI: 4,5; 8,0)                               | 5,9 miesiący<br>(95% CI: 4,9; 6,4)    |

Źródło: AW-24, AW-25, AW- 26

#### 6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje

- Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Final analysis from the international trial of single-agent ofatumumab in patients with fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2010;116:921. Abstract. [AW-27]

Autorzy analizy nie włączyli niniejszego abstraktu do przeglądu systematycznego, co było zgodne z przyjętymi przez nich kryteriami włączenia/wykluczenia z analizy.

W abstrakcie przedstawiono wyniki końcowe dla punktów końcowych analizowanych w badaniu Wierda 2010, które zostało włączone do analizy klinicznej przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny (patrz punkt 6.1.3.1.1). Wyniki przedstawione przez autorów analizy klinicznej różnią się od ostatecznych wyników opublikowanych w formie abstraktu.

Tab. Ostateczne wyniki badania Wierda 2010 [AW-27]

| punkt końcowy  | Wyniki badania Wierda 2010 przedstawione przez autorów analizy klinicznej |                                       | Ostateczne wyniki badania Wierda 2010 przedstawione w postaci abstraktu |                                       |
|--|---|---------------------------------------|---|---------------------------------------|
|  | DR<br>N=59  | BFR<br>N=79                           | DR<br>N=95  | BFR<br>N=111                          |
| odsetek odpowiedzi %                                       | 58%   | 47%                                   | 51%   | 44%                                   |
| długość trwania odpowiedzi na leczenie (mediana); (95% CI) | 7,1 miesiący<br>(95% CI 3,7; 7,6)   | 5,6 miesiący<br>(95% CI 3,6; 7,0)     | 5,7 miesiący<br>(95% CI: 3,7; 7,2)                                      | 6,0 miesiący<br>(95% CI: 4,2; 7,0)    |
| czas wolny od progresji choroby (mediana); (95% CI)        | 5,7 miesiący<br>(95% CI: 4,5; 8,0)  | 5,9 miesiący<br>(95% CI: 4,9; 6,4)    | 5,5 miesiący<br>(95% CI: 3,9; 6,3)                                      | 5,5 miesiący<br>(95% CI: 4,9; 6,4)    |
| czas całkowitego przeżycia (mediana); (95% CI)             | 13,7 miesiący<br>(95% CI: 9,4; nie określono górnego przedziału)          | 15,4 miesiący<br>(95% CI: 10,2; 20,2) | 14,2 miesiący<br>(95% CI: 9,8; 20,4)                                    | 17,4 miesiący<br>(95% CI: 15,0; 23,4) |

Źródło: AW-24; AW-25, AW-26, AW-27

#### 6.1.3.2. Bezpieczeństwo

##### 6.1.3.2.1. Informacje z raportu

Autorzy analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny przeprowadzili ocenę bezpieczeństwa w oparciu o działania niepożądane zidentyfikowane w trakcie prób klinicznych z wykorzystaniem leku Arzerra:

- badanie Wierda 2010, - wieloośrodkowe badanie II fazy bez randomizacji i grupy kontrolnej (włączone do analizy efektywności klinicznej);
- dotatkowa ocena bezpieczeństwa:
  - badanie Coiffier 2008 - badanie I/II fazy, otwarte, wieloośrodkowe;
  - badanie Chowdhury 2011 - program leczenia indywidualnego na terenie Wielkiej Brytanii;
  - publikacja Kluger 2009 - opis przypadku klinicznego (case report);
  - PSUR (Periodic Safety Update Report)

## I. Badanie Wierda 2010

Populacja włączona do oceny bezpieczeństwa badania Wierda 2010 liczyła łącznie 154 pacjentów. Standardowa ocena bezpieczeństwa zawierała ocenę działań niepożądanych, biochemiczne i kliniczne testy laboratoryjne, odpowiedź ludzkiego organizmu na ludzkie przeciwciała (ang. *human ant-human antibody*, HAA) oraz parametry funkcji życiowych podczas okresu *follow-up*.

Źródło: AW-5

Poniżej przedstawiono dane dotyczące rezygnacji z badania ogółem w trakcie 24 tygodniowego okresu leczenia jak również rezygnacje z fazy *follow-up*, a także zestawienie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowanej terapii. [AW-24; AW-25, AW-26]

**Tab.** Rezygnacje z badania ogółem (*Wierda 2010*) [AW-24; AW-25, AW-26]

| Rezygnacje z badania ogółem                                |                                  | N = 154<br>n (%) |
|--|----------------------------------|------------------|
| Pacjenci, którzy przyjęli wszystkie 12 infuzji ofatumumabu | Ogółem                           | 85 (55)          |
|  | Będący w fazie <i>follow-up</i>  | 20 (13)          |
|  | Wycofani z fazy <i>follow-up</i> | 65 (42)          |
| Wycofani z badania w fazie leczenia (< 12 infuzji)         | Ogółem                           | 69 (45)          |
|  | Progresja choroby                | 35 (23)          |
|  | Działania niepożądane            | 21 (14)          |
|  | Inne*                            | 13 (8)           |

\* Zawierające transformację choroby, decyzję o wycofaniu podjętą przez pacjenta, decyzję o wycofaniu podjętą przez badaczy oraz brak odpowiedzi na leczenie.

Spośród 154 pacjentów włączonych do badania, 69 (45%) zostało wycofanych z badania przed przyjęciem wszystkich 12 zaplanowanych dawek ofatumumabu, 17 (11%) spośród nich wycofano z badania całkowicie. Najczęstszą przyczyną rezygnacji była progresja choroby, która wystąpiła u 35 (23%) pacjentów. Wycofanie z powodu wystąpienia działań niepożądanych odnotowano w 21 (14%) przypadkach.

W badaniu odnotowano łącznie 27 (17%) przypadków utraty pacjentów z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych. 21 z nich wystąpiło w trakcie 24-tygodniowego okresu leczenia, natomiast 6 pozostałych w okresie *follow-up*. Według autorów badania Wierda 2010 w 5 przypadkach rezygnacja była następstwem progresji choroby uznanej przez badaczy za działanie niepożądane. Spośród pozostałych 22 pacjentów: 14 zmarło z powodu infekcji. Najczęstszymi przyczynami utraty pacjentów były: zapalenie płuc (6 przypadków, 4 w grupie DR oraz 2 w grupie BFR) oraz sepsa (6 przypadków, 4 w grupie DR oraz 2 w grupie BFR).

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa z badania *Wierda 2010*.

**Tab.** Dane dotyczące bezpieczeństwa (*Wierda 2010*) [AW-24, AW-25, AW-26]

| Liczba zgonów z uwzględnieniem czasu od ostatniego podania leku |                    |                     |                      |                         |
|---|--------------------|---------------------|----------------------|-------------------------|
|   | DR (N=59)<br>n (%) | BFR (N=79)<br>n (%) | Inni (N=16)<br>n (%) | Ogółem (N=154)<br>n (%) |
| 1-30 dni po ostatniej infuzji                                   | 8 (14)             | 5 (6)               | 1 (6)                | 14 (9)                  |
| > 30- 60 dni po ostatniej infuzji                               | 5 (8)              | 1 (1)               | 1 (6)                | 7 (5)                   |
| > 60 dni po ostatniej infuzji                                   | 14 (24)            | 25 (32)             | 1 (6)                | 40 (26)                 |
| Działania niepożądane   |                    |                     |                      |                         |
|   | DR (N=59)<br>n (%) | BFR (N=79)<br>n (%) | Inni (N=16)<br>n (%) | Ogółem (N=154)<br>n (%) |
| Działania niepożądane ogółem                                    | 54 (92)            | 76 (96)             | 16 (100)             | 146 (95)                |
| Gorączka  | 15 (25)            | 9 (11)              | 7 (44)               | 31 (20)                 |
| Zmęczenie   | 9 (15)             | 13 (16)             | 1 (6)                | 23 (15)                 |
| Obrzęk ciała  | 5 (8)              | 8 (10)              | 1 (6)                | 14 (9)                  |
| Dreszcze  | 6 (10)             | 5 (6)               | 2 (13)               | 13 (8)                  |

|   | DR (N=59)<br>n (%) | BFR (N=79)<br>n (%) | Inni (N=16)<br>n (%) | Ogółem<br>(N=154)<br>n (%) |
|---|--------------------|---------------------|----------------------|----------------------------|
| <b>Progresja choroby</b>                        | 1 (2)              | 5 (6)               | 3 (19)               | 9 (6)                      |
| <b>Kaszel</b>                                   | 11 (19)            | 14 (18)             | 5 (31)               | 30 (19)                    |
| <b>Duszność</b>                                 | 11 (19)            | 8 (10)              | 3 (19)               | 22 (14)                    |
| <b>Biegunka</b>                                 | 11 (19)            | 12 (15)             | 5 (31)               | 28 (18)                    |
| <b>Mdłości</b>                                  | 7 (12)             | 9 (11)              | 1 (6)                | 17 (11)                    |
| <b>Neutropenia</b>                              | 9 (15)             | 10 (13)             | 6 (38)               | 25 (16)                    |
| <b>Anemia</b>                                   | 10 (17)            | 13 (16)             | 2 (13)               | 25 (16)                    |
| <b>Zapalenie płuc</b>                           | 10 (17)            | 11 (14)             | 4 (25)               | 25 (16)                    |
| <b>Zapalenie oskrzeli</b>                       | 11 (19)            | 6 (8)               | 0                    | 17 (11)                    |
| <b>Infekcje górnych dróg oddechowych</b>        | 2 (3)              | 13 (16)             | 2 (13)               | 17 (11)                    |
| <b>Infekcje dolnych dróg oddechowych</b>        | 1 (2)              | 3 (4)               | 3 (19)               | 7 (5)                      |
| <b>Infekcje dróg moczowych</b>                  | 2 (3)              | 2 (3)               | 2 (13)               | 6 (4)                      |
| <b>Wysypka</b>                                  | 8 (14)             | 6 (8)               | 5 (31)               | 19 (12)                    |
| <b>Pokrzywka</b>                                | 3 (5)              | 8 (10)              | 1 (6)                | 12 (8)                     |
| <b>Suchość skóry</b>                            | 0                  | 1 (1)               | 2 (13)               | 3 (2)                      |
| <b>Rumień</b>                                   | 1 (2)              | 0                   | 2 (13)               | 3 (2)                      |
| <b>Ból pleców</b>                               | 7 (12)             | 3 (4)               | 2 (13)               | 12 (8)                     |
| <b>Ból mięśniowo-szkieletowy</b>                | 2 (3)              | 0                   | 3 (19)               | 5 (3)                      |
| <b>Bezsenna</b>                                 | 6 (10)             | 4 (5)               | 1 (6)                | 11 (7)                     |
| <b>Parestezja</b>                               | 3 (5)              | 2 (3)               | 2 (13)               | 7 (5)                      |
| <b>Zawroty głowy</b>                            | 0                  | 1 (1)               | 2 (13)               | 3 (2)                      |
| <b>Działania niepożądane związane z terapią</b> |                    |                     |                      |                            |
|   | DR (N=59)<br>n (%) | BFR (N=79)<br>n (%) | Inni (N=16)<br>n (%) | Ogółem<br>(N=154)<br>n (%) |
| <b>Ogółem</b>                                   | 36 (61)            | 48 (61)             | 14 (68)              | 98 (64)                    |
| <b>Neutropenia</b>                              | 9 (15)             | 6 (8)               | 6 (38)               | 21 (14)                    |
| <b>Anemia</b>                                   | 2 (3)              | 5 (6)               | 1 (6)                | 8 (5)                      |
| <b>Wysypka</b>                                  | 5 (8)              | 2 (3)               | 5 (31)               | 12 (8)                     |
| <b>Pokrzywka</b>                                | 3 (5)              | 7 (9)               | 1 (6)                | 11 (7)                     |
| <b>Suchość skóry</b>                            | 3 (5)              | 4 (5)               | 1 (6)                | 8 (5)                      |
| <b>Świąd</b>                                    | 3 (5)              | 4 (5)               | 0                    | 7 (5)                      |
| <b>Zmęczenie</b>                                | 3 (5)              | 7 (9)               | 1 (6)                | 11 (7)                     |
| <b>Dreszcze</b>                                 | 3 (5)              | 5 (6)               | 2 (13)               | 10 (6)                     |
| <b>Gorączka</b>                                 | 5 (8)              | 1 (1)               | 3 (19)               | 9 (6)                      |
| <b>Zapalenie płuc</b>                           | 5 (8)              | 4 (5)               | 0                    | 9 (6)                      |
| <b>Duszność</b>                                 | 5 (8)              | 3 (4)               | 1 (6)                | 9 (6)                      |
| <b>Kaszel</b>                                   | 5 (8)              | 4 (5)               | 0                    | 9 (6)                      |
| <b>Biegunka</b>                                 | 5 (8)              | 3 (4)               | 2 (13)               | 10 (6)                     |
| <b>Mdłości</b>                                  | 3 (5)              | 5 (6)               | 1 (6)                | 9 (6)                      |
| <b>Hipotensja</b>                               | 2 (3)              | 4 (5)               | 1 (6)                | 7 (5)                      |
| <b>Ciężkie działania niepożądane</b>            |                    |                     |                      |                            |

|   | DR (N=59)<br>n (%) | BFR (N=79)<br>n (%) | Inni (N=16)<br>n (%) | Ogółem<br>(N=154)<br>n (%) |                 |         |                 |          |
|---|--------------------|---------------------|----------------------|----------------------------|-----------------|---------|-----------------|----------|
| Ogółem  | 32 (54)            | 38 (48)             | 12 (75)              | 82 (53)                    |                 |         |                 |          |
| Zapalenie płuc  | 8 (14)             | 9 (11)              | 2 (13)               | 19 (12)                    |                 |         |                 |          |
| Sepsa   | 3 (5)              | 4 (5)               | 0                    | 7 (5)                      |                 |         |                 |          |
| Półpasiec   | 2 (3)              | 1 (1)               | 0                    | 3 (2)                      |                 |         |                 |          |
| Odoskrzelowe zapalenie płuc   | 2 (3)              | 1 (1)               | 0                    | 3 (2)                      |                 |         |                 |          |
| Sepsa neutropeniczna  | 1 (2)              | 1 (1)               | 1 (6)                | 3 (2)                      |                 |         |                 |          |
| Zapalenie zatok   | 1 (2)              | 2 (3)               | 0                    | 3 (2)                      |                 |         |                 |          |
| Infekcje dróg moczowych   | 1 (2)              | 1 (1)               | 1 (6)                | 3 (2)                      |                 |         |                 |          |
| Zapalenie oskrzeli  | 2 (3)              | 0                   | 0                    | 2 (1)                      |                 |         |                 |          |
| Wstrząs septyczny   | 2 (3)              | 0                   | 0                    | 2 (1)                      |                 |         |                 |          |
| Neutropenia   | 3 (5)              | 2 (3)               | 4 (25)               | 9 (6)                      |                 |         |                 |          |
| Gorączka neutropeniczna   | 0                  | 1 (1)               | 1 (6)                | 2 (1)                      |                 |         |                 |          |
| Anemia hemolityczna   | 0                  | 2 (3)               | 0                    | 2 (1)                      |                 |         |                 |          |
| Progresja choroby   | 1 (2)              | 5 (6)               | 3 (19)               | 9 (6)                      |                 |         |                 |          |
| Gorączka  | 4 (7)              | 3 (4)               | 0                    | 7 (5)                      |                 |         |                 |          |
| Zawał serca   | 1 (2)              | 2 (3)               | 0                    | 3 (2)                      |                 |         |                 |          |
| Niewydolność serca  | 1 (2)              | 0                   | 1 (6)                | 2 (1)                      |                 |         |                 |          |
| Choroba niedokrwienności serca  | 0                  | 2 (3)               | 0                    | 2 (1)                      |                 |         |                 |          |
| Upadek  | 0                  | 2 (3)               | 0                    | 2 (1)                      |                 |         |                 |          |
| Niedrożność jelita  | 1 (2)              | 1 (1)               | 0                    | 2 (1)                      |                 |         |                 |          |
| Zakrzepica żył głębokich  | 0                  | 2 (3)               | 0                    | 2 (1)                      |                 |         |                 |          |
| Diplopia  | 1 (2)              | 1 (1)               | 0                    | 2 (1)                      |                 |         |                 |          |
| Stan splątania świadomości  | 2 (3)              | 0                   | 0                    | 2 (1)                      |                 |         |                 |          |
| <b>Wystąpienie ciężkich działań niepożądanych z uwzględnieniem czasu od ostatniego podania leku</b> |                    |                     |                      |                            |                 |         |                 |          |
|   | DR                 | BFR                 | Inni                 | Ogółem                     |                 |         |                 |          |
| Liczba ciężkich działań niepożądanych, N  | 69                 | 61                  | 22                   | 152                        |                 |         |                 |          |
| W trakcie leczenia, n (%)   | 41 (59)            | 33 (54)             | 14 (64)              | 88(58)                     |                 |         |                 |          |
| 1-30 dni po ostatniej infuzji, n (%)  | 20 (29)            | 16 (26)             | 3 (14)               | 39 (26)                    |                 |         |                 |          |
| >30-60 dni po ostatniej infuzji, n(%)   | 4 (6)              | 4 (7)               | 2 (9)                | 10 (7)                     |                 |         |                 |          |
| > 60 dni po ostatniej infuzji, n (%)  | 4 (6)              | 8 (13)              | 3 (14)               | 15 (10)                    |                 |         |                 |          |
| <b>Infekcje ogółem</b>  |                    |                     |                      |                            |                 |         |                 |          |
| Infekcja  | DR (N=59)          |                     | BFR (N=79)           |                            | Inni (N=16)     |         | Ogółem (N=154)  |          |
|   | Liczba infekcji    | n (%)               | Liczba infekcji      | n (%)                      | Liczba infekcji | n (%)   | Liczba infekcji | n (%)    |
| Ogółem  | 104                | 41 (69)             | 111                  | 54 (68)                    | 35              | 13 (81) | 250             | 108 (70) |
| Wszystkie infekcje układu oddechowego   | 67                 | 31 (53)             | 67                   | 38 (48)                    | 17              | 8 (50)  | 151             | 77 (50)  |
| Infekcje dolnych dróg oddechowych   | 44                 | 24 (41)             | 29                   | 21 (27)                    | 13              | 7 (44)  | 86              | 52 (34)  |
| Infekcje górnych dróg oddechowych   | 23                 | 15 (25)             | 38                   | 24 (30)                    | 4               | 3 (19)  | 65              | 42 (27)  |

| Powikłania sepsy  | 6               | 6 (10)  | 6               | 5 (6)   | 1               | 1 (6)   | 13               | 12 (8)  |
|---|-----------------|---------|-----------------|---------|-----------------|---------|------------------|---------|
| Inne  | 31              | 22 (37) | 38              | 25 (32) | 17              | 10 (63) | 86               | 57 (37) |
| Infekcje związane z leczeniem   |                 |         |                 |         |                 |         |                  |         |
| Infekcja  | DR (N = 59)     |         | BFR (N = 79)    |         | Inni (N = 16)   |         | Ogółem (N = 154) |         |
|   | Liczba infekcji | n (%)   | Liczba infekcji | n (%)   | Liczba infekcji | n (%)   | Liczba infekcji  | n (%)   |
| Ogółem  | 20              | 12 (20) | 29              | 17 (22) | 5               | 3 (19)  | 54               | 32 (21) |
| Wszystkie infekcje układu oddechowego   | 15              | 8 (14)  | 13              | 11 (14) | 3               | 1 (6)   | 31               | 20 (13) |
| Infekcje dolnych dróg oddechowych   | 14              | 8 (14)  | 8               | 7 (9)   | 1               | 1 (6)   | 23               | 16 (10) |
| Infekcje górnych dróg oddechowych   | 1               | 1 (2)   | 5               | 4 (5)   | 2               | 1 (6)   | 8                | 6 (4)   |
| Powikłania sepsy  | 0               | 0       | 3               | 3 (4)   | 0               | 0       | 3                | 3 (2)   |
| Inne  | 5               | 5 (8)   | 13              | 8 (10)  | 2               | 2 (13)  | 20               | 15 (10) |
| Infekcje sklasyfikowane jako ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem |                 |         |                 |         |                 |         |                  |         |
| Infekcja  | DR (N = 59)     |         | BFR (N = 79)    |         | Inni (N = 16)   |         | Ogółem (N = 154) |         |
|   | Liczba infekcji | n (%)   | Liczba infekcji | n (%)   | Liczba infekcji | n (%)   | Liczba infekcji  | n (%)   |
| Wszystkie związane z leczeniem infekcje ocenione jako SAE                       | 11              | 9 (15)  | 6               | 4 (5)   | 1               | 1 (6)   | 18               | 14 (9)  |
| Wszystkie infekcje układu oddechowego   | 7               | 6 (10)  | 2               | 2 (3)   | 0               | 0       | 9                | 8 (5)   |
| Powikłania sepsy  | 0               | 0       | 3               | 3 (4)   | 0               | 0       | 3                | 3 (2)   |
| Inne  | 4               | 4 (7)   | 1               | 1 (1)   | 1               | 1 (6)   | 6                | 6 (4)   |

Źródło: AW-5; AW-24; AW-25, AW-26

### Działania niepożądane

Wśród 154 pacjentów włączonych do badania u 146 odnotowano wystąpienie 1209 działań niepożądanych zarówno w 24-tygodniowym okresie leczenia, jaki i okresie *follow-up*.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych występujących w okresie pomiędzy pierwszym podaniem ofatumumabu a 30 dniem po ostatnim podaniu leku zaliczono: infekcje, którymi zostało dotkniętych 67% pacjentów oraz kaszel (18%), biegunkę (16%), anemię (16%), zmęczenie (15%), gorączkę (15%), neutropenię (15%), duszność (13%), mdłości (11%) oraz wysypka (10%).

### Ciężkie działania niepożądane

Łącznie w badaniu odnotowano wystąpienie 152 ciężkich działań niepożądanych u 82 pacjentów, stanowiących 53% całej włączonej do badania populacji. Wśród wszystkich ciężkich działań niepożądanych 39, które wystąpiły u 25 pacjentów (16%), uznano za związane z przeprowadzoną terapią ofatumumabem. Najbardziej powszechnymi ciężkimi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były infekcje, które wystąpiły u 14 pacjentów (9%), oraz neutropenia – odnotowana u 8 pacjentów (5%).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były infekcje i infestacje, do których zaliczono: zapalenie płuc, sepsę, półpasiec, odoskrzelowe zapalenie płuc, sepsę neutropeniczną, zapalenie zatok, infekcje dróg moczowych, zapalenie oskrzeli oraz wstrząs septyczny. Wśród całej populacji włączonej do badania infekcje i infestacje stanowiące ciężkie działania niepożądane odnotowano u 51 (33%) pacjentów.

Wśród wszystkich odnotowanych ciężkich działań niepożądanych najczęstszymi były zapalenia dolnych dróg oddechowych, do których zaliczono: zapalenie płuc, odoskrzelowe zapalenie płuc oraz zapalenie oskrzeli, i



które zostały odnotowane u 24 pacjentów (16%), następnymi w kolejności były działania niepożądane związane z powikłaniami septycznymi (sepsa, sepsa neutropeniczna), które odnotowano u 3 pacjentów (2%). W przypadku 8 pacjentów (5%), u których odnotowano wystąpienie ciężkich działań niepożądanych ze strony dolnych dróg oddechowych, stwierdzono związek z leczeniem. Ponadto wszystkie 3 przypadki wystąpienia powikłań septycznych uznano za związane z leczeniem.

Większość (58%) ciężkich działań niepożądanych wystąpiła w okresie leczenia. Infekcje były najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożadanymi, niezależnie od czasu ostatniego podania ofatumumabu.

#### Działania niepożądane związane z terapią

Spośród całkowitej liczby 1209 działań niepożądanych jakie zostały odnotowane w badaniu *Wierda 2010*, 494 (41%) uznano za związane z przeprowadzoną terapią. Działania niepożądane uznane za związane z leczeniem odnotowano wśród 98 pacjentów: 64% ogólnej populacji pacjentów włączonych do badania. Neutropenia, wystąpiła u 21 (14%) pacjentów, natomiast pozostałe działania niepożądane uznane za związane z leczeniem wystąpiły u < 10% pacjentów.

#### Hematologiczne działania niepożądane

U 29 (19%) pacjentów odnotowano wystąpienie 42 działań niepożądanych związanych z obniżeniem liczby neutrofilii. Najczęstszym raportowanym działaniem niepożadnym była neutropenia – 35 przypadków u 25 (16%) pacjentów.

U 29 (19%) pacjentów wystąpiło 39 przypadków działań niepożądanych związanych z obniżeniem poziomu hemoglobiny. Większość z nich stanowiła anemia, której wystąpienie odnotowano w 33 przypadkach u 25 pacjentów (16%). 14 przypadków obniżenia poziomu hemoglobiny uznano za związane z przeprowadzonym leczeniem.

Wśród hematologicznych działań niepożądanych 39 działań uznano za związane z przeprowadzonym leczeniem. Cztery przypadki były ciężkie – anemia, autoimmunologiczna anemia hemolityczna oraz 2 przypadki anemii hemolitycznej. Jeden przypadek anemii hemolitycznej został uznany za związany z leczeniem.

#### Infekcje

Wśród 154 pacjentów u 108 (70%) wystąpiło 250 przypadków infekcji we wszystkich stopniach nasilenia, co stanowiło około 21% wszystkich działań niepożądanych.

U 32 (21%) pacjentów wystąpiły 54 przypadki infekcji, które zostały uznane za związane z terapią ofatumumabem.

U 51 pacjentów (33%) odnotowano infekcje uznane za ciężkie działania niepożądane. W przypadku 14 pacjentów (9%) infekcje uznano za związane z przeprowadzoną terapią. Odnotowana częstość infekcji uznanych za ciężkie działania niepożądane związanych z leczeniem była wyższa wśród pacjentów opornych na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem (DR) w porównaniu do pacjentów opornych na leczenie fludarabiną z towarzyszącą masywną limfadenopatią (BFR).

#### Działania niepożądane związane z podaniem leku

Wystąpienie działań niepożądanych w miejscu iniekcji odnotowano u 64% pacjentów w grupie DR oraz u 61% pacjentów w grupie BFR. W trakcie pierwszego podania leku, działania niepożądane wystąpiły u 41% pacjentów, natomiast w trakcie ostatniej infuzji działania niepożądane związane z podaniem leku odnotowano u 6% pacjentów.

Źródło: AW-24; AW-25, AW-26, AW-5

## II. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

Autorzy analizy wskazali, iż celem dodatkowego opracowania jest pełna ocena bezpieczeństwa ofatumumabu podawanego w postaci preparatu Arzerra™ poprzez określenie najczęściej występujących i/lub ciężkich działań niepożądanych.

### ➤ Badanie Coiffier 2008 - dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Autorzy analiz włączyli do dodatkowej oceny bezpieczeństwa badanie I/II fazy (Coiffier 2008) analizujące bezpieczeństwo stosowania ofatumumabu u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, nawrotową lub oporną na wcześniejszą terapię. Próba kliniczna Coiffier 2008 była badaniem otwartym, wielośrodkowym, mającym na celu ustalenie optymalnej dawki leku. Badanie to nie spełniało kryteriów włączenia do jakościowego przeglądu badań z użyciem ofatumumabu ze względu na nieadekwatne dawkowanie, jednakże z uwagi na istotne informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z ocenianą interwencją zostało ujęte w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa.

**Tab. Charakterystyka badania włączonego do dodatkowej oceny bezpieczeństwa (Coiffier 2008).**

|   |   |
|---|---|
| <b>Autorzy i rok publikacji</b>         | Coiffier B, Lepretre S, Pedersen LM et al. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1-2 study. Blood 2008 111(3):1094-100   |
| <b>Metodyka</b>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ RCT: brak</li> <li>▪ Maskowanie: brak</li> <li>▪ Typ badania: badanie wielośrodkowe, otwarte, bez grupy kontrolnej</li> <li>▪ Podtyp badania: IV C (badanie opisowe)</li> <li>▪ Liczba ośrodków: 12 ośrodków</li> </ul>  |
| <b>Okres obserwacji</b>                 | 27 miesięcy   |
| <b>Populacja</b>                        | Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową, nawrotową lub oporną na wcześniejszą terapię; 33 pacjentów   |
| <b>Interwencja</b>                      | <p>Pacjenci przyjmowali ofatumumab w postaci wlewu dożylnego w trakcie 4 tygodniowych cykli terapeutycznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3 pacjentów z kohorty A przyjmowało ofatumumab w dawce 100 mg w pierwszej infuzji oraz w dawce 500 mg w kolejnych trzech infuzjach;</li> <li>▪ 3 pacjentów z kohorty B przyjmowało pierwszą dawkę ofatumumabu wynoszącą 300 mg, a następnie trzy wlewy w dawce 1000 mg;</li> <li>▪ 27 pacjentów z kohorty C przyjmowało ofatumumab w pierwszej dawce 500 mg, a następnie trzy dawki wynoszące 2000 mg.</li> </ul> <p>Okres leczenia: 4 tygodnie</p>   |
| <b>Kryteria włączenia i wykluczenia</b> | <p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nawracająca lub oporna na leczenie przewlekła białaczka limfocytowa (PBL);</li> <li>▪ liczba limfocytów w krwi obwodowej <math>&gt; 5 \times 10^9/L</math> (5000/<math>\mu</math>l);</li> <li>▪ wiek <math>\geq 18</math> lat; oczekiwana długość życia <math>\geq 3</math> miesięcy;</li> <li>▪ immunofenotyp krążących limfocytów: CD5+, CD20+, CD23+;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ poważna ostra lub chroniczna choroba towarzysząca;</li> <li>▪ leczenie rituximabem, alemtuzumabem lub transplantacja autologiczna komórek macierzystych w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania;</li> <li>▪ wcześniejsza transplantacja allogeniczna komórek macierzystych;</li> <li>▪ seropozytywność w kierunku WZW typu A, B lub HIV;</li> <li>▪ transformacja w zespół Richtera;</li> <li>▪ liczba płytek krwi <math>&lt; 75 \times 10^9/L</math> (75 000/<math>\mu</math>l), liczba neutrofilii <math>&lt; 1.5 \times 10^9/L</math> (1500/<math>\mu</math>l), poziom kreatyniny 1,5 razy wyższy niż normalny, poziom bilirubiny wyższy 1,5 razy niż normalny, poziom transaminazy lub alkalicznej fosfatazy wyższy 2,5 razy niż normalny.</li> </ul> |
| <b>Punkty końcowe</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Odpowiedź na leczenie ogółem</li> <li>▪ Czas do progresji choroby</li> <li>▪ Czas trwania odpowiedzi</li> <li>▪ Działania niepożądane</li> <li>▪ Rezygnacje</li> </ul>   |

|              |  |
|--------------|--|
| <b>Uwagi</b> | Badanie nie spełniało kryteriów włączenia do jakościowego przeglądu badań z użyciem ofatumumabu ze względu na nieadekwatne dawkowanie. |
|--------------|--|

Źródło: AW-5

Tab. Działania niepożądane odnotowane w badaniu Coiffier 2008 [AW-28].

| <b>Coiffier 2009 [AW-28]</b>   |                                       |                                     |
|--|---------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>N=33</b>  |                                       |                                     |
| <b>Działania niepożądane występujące w stopniu 3 i 4 wg NCI-CTCAE</b>      |                                       |                                     |
| <b>Parametr</b>  | <b>Liczba pacjentów, n (%)</b>        | <b>Liczba działań niepożądanych</b> |
| <b>Ogółem</b>  | 10 (30)                               | 18*                                 |
| <b>Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego</b>                      | <b>Ogółem</b>                         | 4 (12)                              |
|  | <b>Trombocytopenia</b>                | 3 (9)                               |
|  | <b>Neutropenia</b>                    | 2 (6)                               |
|  | <b>Anemia</b>                         | 1 (3)                               |
| <b>Infekcje i zakażenia pasożytnicze</b>                                   | <b>Ogółem</b>                         | 3 (9)                               |
|  | <b>Półpasiec</b>                      | 1 (3)                               |
|  | <b>Zapalenie nosogardzieli</b>        | 1 (3)                               |
|  | <b>Zapalenie płuc</b>                 | 1 (3)                               |
| <b>Zaburzenia ogólnoustrojowe oraz związane z miejscem podania</b>         | <b>Ogółem</b>                         | 2 (6)                               |
|  | <b>Gorączka</b>                       | 2 (6)                               |
|  | <b>Ból</b>                            | 1 (3)                               |
| <b>Zaburzenia neurologiczne</b>  | <b>Ogółem</b>                         | 2 (6)                               |
|  | <b>Zwężenie tętnicy szyjnej</b>       | 1 (3)                               |
|  | <b>Zawroty głowy</b>                  | 1 (3)                               |
| <b>Schorzenia kardiologiczne</b>   | <b>Ogółem</b>                         | 1 (3)                               |
|  | <b>Dusznicza bolesna</b>              | 1 (3)                               |
| <b>Zaburzenia hepatologiczne</b>   | <b>Ogółem</b>                         | 1 (3)                               |
|  | <b>Cytolityczne zapalenie wątroby</b> | 1 (3)                               |
| <b>Zaburzenia oddechowe oraz ze strony klatki piersiowej i śródpiersia</b> | <b>Ogółem</b>                         | 1 (3)                               |
|  | <b>Hipoksja</b>                       | 1 (3)                               |
| <b>Ciężkie działania niepożądane</b>                                       |                                       |                                     |
| <b>Ogółem</b>  | 9 (27)**                              | 10                                  |
| <b>Półpasiec</b>   | 1 (3)**                               | 1                                   |
| <b>Zapalenie płuc</b>  | 1 (3)**                               | 1                                   |
| <b>Zapalenie zatok</b>   | 1 (3)**                               | 1                                   |
| <b>Neutropenia</b>   | 2 (6)**                               | 2                                   |
| <b>Anemia hemolityczna</b>   | 1 (3)**                               | 1                                   |
| <b>Dusznicza bolesna</b>   | 1 (3)**                               | 1                                   |
| <b>Cytolityczne zapalenie wątroby</b>                                      | 1 (3)**                               | 1                                   |
| <b>Zwężenie tętnicy szyjnej</b>  | 1 (3)**                               | 1                                   |
| <b>Choroba śródmiąższowa płuc</b>  | 1 (3)**                               | 1                                   |

\* przedstawiona w badaniu liczba działań niepożądanych w stopniu 3 i 4 przedstawiona w tabeli (18 przypadków) różni się od liczby zdarzeń przedstawionych w tekście publikacji (19 przypadków);

\*\* obliczono przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Spośród 33 włączonych do badania pacjentów: 32 przyjęło wszystkie 4 dawki leku; jeden pacjent zrezygnował z leczenia po przyjęciu pierwszej dawki leku z powodu wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (cytolityczne zapalenie wątroby w stopniu 3). Stan powyższego pacjenta poprawił się w ciągu trzech dni.

U 27 pacjentów odnotowano wystąpienie łącznie 246 działań niepożądanych, z których 92% miało łagodny przebieg (stopień 1-2 wg NCI-CTCAE wersja 3.0), natomiast w 19 przypadkach stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych w stopniu 3 i 4 według NCI-CTCAE.

Za ciężkie działania niepożądane uznano 10 działań niepożądanych, które wystąpiły u 9 pacjentów.

Spośród wszystkich 246 odnotowanych działań niepożądanych, 150 (61%) zostało uznanych za działania niepożądane związane z leczeniem.

Spośród 138 działań niepożądanych zarejestrowanych w dniu podania leku, 84 (61%) zostało odnotowanych w dniu pierwszej infuzji. Do najczęstszych AE zaliczono: przejściowe stężenie mięśni, gorączkę, zmęczenie, wysypkę oraz nadmierną potliwość.

U 17 (51%) pacjentów odnotowano 25 infekcji w czasie analizowanego okresu obserwacji. Najczęstszą infekcją było zapalenie nosogardzieli, które odnotowano w ośmiu przypadkach. Spośród wszystkich infekcyjnych działań niepożądanych, jeden przypadek okazał się śmiertelny. Zgon nastąpił w wyniku wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc.

U 5 pacjentów (15%) odnotowano 8 przypadków hematologicznych działań niepożądanych. Spośród odnotowanych 8 przypadków hematologicznych działań niepożądanych 2 przypadki neutropenii oraz 2 przypadki trombocytopenii zostały uznane za związane z leczeniem. Obydwa przypadki neutropenii wystąpiły w stopniu 4 i zostały uznane za ciężkie działania niepożądane.

Źródło: AW-28, AW-5

#### ➤ **Badanie Chowdhury 2011 - dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

W wyniku przeprowadzonego przez autorów analizy wyszukiwania publikacji odnaleziono publikację *Chowdhury 2011* opisującą wyniki stosowania ofatumumabu w pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową na terenie Wielkiej Brytanii, w ramach programu leczenia indywidualnego (*named patient compassionate use programme*).

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <b>Autorzy i rok publikacji</b> | Chowdhury, O.; Varghese, A.; Pattinson, J.; Carrington, P.; Bloor, A.; Follows, G. A.; Hillmen, P.; Schuh, A. Ofatumumab in Advanced Stage Chronic Lymphocytic Leukaemia: Results of the UK Named Patient Compassionate Use Programme. Br. J. Haematol. 2011   |
| <b>Metodyka</b>                 | Program leczenia indywidualnego ( <i>named patient compassionate use programme</i> )   |
| <b>Okres obserwacji</b>         | Mediana okresu obserwacji wynosiła 8 miesięcy (zakres 1-23 miesięcy).  |
| <b>Populacja</b>                | Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową m.in. oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem, fludarabiną przy masywnej limfadenopatii oraz nie kwalifikującą się do leczenia alemtuzumabem; 27 pacjentów*   |
| <b>Uwagi</b>                    | Autorzy analizy zwrócili uwagę na fakt, iż programy leczenia indywidualnego wdrażane przed dopuszczeniem leku do obrotu nie mogą stanowić substytutu prawidłowo zaprojektowanych i przeprowadzonych badań klinicznych, mogą jednakże stanowić źródło danych dotyczących bezpieczeństwa stosowanej interwencji. Ze względu na powyższy argument, autorzy analizy postanowili włączyć powyższą publikację do dodatkowej oceny bezpieczeństwa |

\*Do programu włączono 28 pacjentów, ale leczenie ofatumumabem zgodnie z zalecanym schematem dawkowania wdrożono u 27 pacjentów, 1 pacjent zmarł przed przyjęciem leku

W trakcie trwania programu odnotowano niewiele znaczących działań niepożądanych. U dwóch pacjentów zdiagnozowano wystąpienie innego nowotworu (rak podstawno komórkowy, czerniak). Trzech pacjentów zmarło w wyniku ciężkich infekcji dolnych dróg oddechowych. Również u trzech pacjentów stwierdzono odwracalną neuropatię obwodową.

**Tab. Działania niepożądane odnotowane w badaniu Chowdhury 2011 [AW-29]**

| <b>Chowdhury 2011 [AW-29]</b>                                       |                                  |
|---|----------------------------------|
| <b>znaczące działania niepożądane</b>                               | <b>Liczba pacjentów<br/>N=27</b> |
| wystąpienie innego nowotworu<br>(rak podstawno komórkowy, czerniak) | 2                                |
| zgon w wyniku ciężkich infekcji dolnych dróg oddechowych            | 3                                |
| odwracalna neuropatia obwodowa*                                     | 3                                |

Źródło: AW- 29, AW-5

➤ **Opis przypadku klinicznego (case report) - dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

**Tab. Opis przypadku (Kluger 2010)[AW-30]**

| <b>Case Kluger 2010</b>  |  |
|--|--|
| <b>Działanie niepożądane: Infekcja skórna wywołana bakterią <i>Citrobacter koseri</i></b>  |  |
| <b>Szczegółowy opis przypadku</b>  | <b>Dawkowanie</b>  |
| <p>60-letnia kobieta z przewlekłą białaczką limfocytową poddana leczeniu ofatumumabem po wcześniejszej terapii chlorambucylem, fludarabiną, fludarabiną w skojarzeniu z cyklofosfamidem i rituksimabem. W trakcie leczenia u pacjentki zdiagnozowano naciek komórek nowotworowych w odbytnicy. Po przyjęciu piątej dawki OFT stwierdzono pojawienie się zmian zapalnych na kończynach dolnych. Podczas badania fizykalnego ujawniono namacalne obwodowe węzły chłonne, powiększenie śledziony oraz przerost migdałków. Badania laboratoryjne wykazały anemię oraz podwyższony poziom CRP*.</p> <p>Na podstawie wyników badania mikrobiologicznego pobranego materiału skórznego stwierdzono zakażenie bakterią <i>Citrobacter koseri</i>. Po wdrożeniu antybiotykoterapii zmiany zapalne ustąpiły i w trakcie 18-miesięcznego okresu obserwacji nie stwierdzono ich nawrotu.</p> | <p>OFT: dawka początkowa 300 mg, następnie 7 cotygodniowych infuzji w dawce 2000 mg i 4 comiesięczne infuzje w dawce 2000 mg</p> |

\*CRP (ang. *C reactive protein*) - białko C-reaktywne (Źródło: www.mp.pl)

Źródło: AW-30, AW-5

➤ **PSUR (Periodic Safety Update Report) dla preparatu Arzerra- dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

Autorzy analizy przedstawili, w oparciu o Okresowe Raporty o Bezpieczeństwie – PSUR (ang. *Periodic Safety Update Report*) udostępnione przez podmiot odpowiedzialny, wykaz działań niepożądanych, które wystąpiły w trakcie leczenia preparatem Arzerra w okresach: 26.10.2009-25.04.2010 (PSUR I), 26.04.2010-25.10.2010 (PSUR 2), 26.10.2010-25.04.2011 (PSUR III). W poniższej tabeli przedstawiono wykaz działań niepożądanych zarejestrowanych w wymienionych okresach.

Tab. Działania niepożądane pogrupowane zgodnie z klasyfikacją MedDRA SOC (przedział czasowy objęty raportami PSUR)

| System Organ Class<br>SOC  | PSUR I<br>(26.10.2009-25.04.2010) |     | PSUR II<br>(26.04.2010-25.10.2010) |     | PSUR III<br>(26.10.2010-25.04.2011) |     |
|--|-----------------------------------|-----|------------------------------------|-----|-------------------------------------|-----|
|  | AE                                | SAE | AE                                 | SAE | AE                                  | SAE |
| Zaburzenia układu krwionośnego i układu limfatycznego                    | 25                                | 22  | 35                                 | 34  | 44                                  | 43  |
| Choroby kardiologiczne   | 2                                 | 1   | 8                                  | 6   | 9                                   | 7   |
| Zaburzenia ze strony ucha i błędnika                                     | 1                                 | 0   | -                                  | -   | -                                   | -   |
| Zaburzenia okulistyczne  | 1                                 | 0   | 4                                  | 2   | 1                                   | 1   |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe  | 11                                | 7   | 15                                 | 14  | 20                                  | 13  |
| Zaburzenia ogólnoustrojowe oraz związane z miejscem podania              | 17                                | 5   | 51                                 | 28  | 37                                  | 26  |
| Zaburzenia hepatologiczne  | -                                 | -   | -                                  | -   | 4                                   | 3   |
| Zaburzenia immunologiczne  | 7                                 | 5   | 6                                  | 4   | 6                                   | 6   |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                                       | 29                                | 24  | 41                                 | 39  | 50                                  | 47  |
| Urazy, zatrucia i nieprawidłowości proceduralne                          | 4                                 | 0   | 8                                  | 0   | 6                                   | 3   |
| Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych i fizykalnych                 | 19                                | 7   | 17                                 | 10  | 22                                  | 12  |
| Zaburzenia metaboliczne oraz związane z odżywianiem                      | 3                                 | 2   | 15                                 | 13  | 8                                   | 6   |
| Zaburzenia ze strony układu ruchu i tkanki łącznej                       | 5                                 | 0   | 6                                  | 3   | 2                                   | 2   |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (włączając torbiele i polipy) | 4                                 | 4   | 2                                  | 2   | 5                                   | 5   |
| Zaburzenia związane z układem nerwowym                                   | 2                                 | 1   | 16                                 | 14  | 19                                  | 15  |
| Zaburzenia psychiczne  | 2                                 | 1   | 1                                  | 1   | 3                                   | 3   |
| Zaburzenia ze strony nerek i układu moczowego                            | 1                                 | 1   | 5                                  | 5   | 7                                   | 7   |
| Zaburzenia oddechowe oraz ze strony klatki piersiowej i śródpiersia      | 13                                | 8   | 32                                 | 26  | 26                                  | 22  |
| Zaburzenia skórne oraz związane z tkanką podskórną                       | 7                                 | 1   | 21                                 | 5   | 19                                  | 12  |

| System Organ Class<br>SOC            | PSUR I<br>(26.10.2009-25.04.2010) |     | PSUR II<br>(26.04.2010-25.10.2010) |     | PSUR III<br>(26.10.2010-25.04.2011) |     |
|--------------------------------------|-----------------------------------|-----|------------------------------------|-----|-------------------------------------|-----|
|                                      | AE                                | SAE | AE                                 | SAE | AE                                  | SAE |
| Procedury chirurgiczne<br>i medyczne | -                                 | -   | -                                  | -   | 2                                   | 0   |
| Zaburzenia naczyniowe                | 4                                 | 2   | 5                                  | 4   | 2                                   | 1   |

Autorzy analizy podali również poniższe informacje:

- W okresie 26.10.2009-25.04.2010 (**PSUR I**) w badaniach klinicznych z użyciem ofatumumabu uczestniczyło 904 pacjentów. W powyższym okresie sprzedaż leku oszacowano na 31000 fiolek. Przy założeniu, iż jedną dawkę stanowi 20 fiolek, pacjenci otrzymali łącznie 1550 dawek. Mając na uwadze schemat leczenia oszacowano, iż leczeniu poddano około 139 pacjentów.
- W okresie objętym raportem **PSUR II** (26.04.2010-25.10.2010) w badaniach klinicznych brało udział łącznie 1050 pacjentów (w tym około 600 było leczonych ofatumumabem, 200 przyjmowało placebo, 250 komparator). W ramach praktyki klinicznej w powyższym okresie leczeniem ofatumumabem objęto około 300 pacjentów.
- W okresie 26.10.2010-25.04.2011 (**PSUR III**) w badaniach klinicznych z użyciem ofatumumabu uczestniczyło około 1385 pacjentów. Na podstawie danych sprzedażowych oszacowano, iż w okresie objętym PSUR III ofatumumabem leczono w przybliżeniu 350 pacjentów.
- Łącznie leczeniem ofatumumabem w ramach praktyki klinicznej w okresie od 26.10.2009 do 25.04.2011 objęto około 800 pacjentów.

Źródło: AW-5

#### Uwagi analityków:

Dane pochodzące z Okresowych Raportów o Bezpieczeństwie (PSUR) pochodzą z analizy przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny dla leku Arzerra.

#### 6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane związane ze stosowaniem ofatumumabu zamieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leku Arzerra.

**Tab. Działania niepożądane związane ze stosowaniem ofatumumabu zamieszczone w ChPL Arzerra**

| Układ/narząd<br>/działania<br>niepożądane                   | Kategoria częstości występowania   |   |  |
|---|--|---|--|
|   | Bardzo często<br>(>1/10)   | Często<br>(≥ 1/100 < 1/10)  | Niezbyt często<br>(≥ 1/1000 < 1/100)   |
| Zakażenia i zarażenia<br>pasożytnicze                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zakażenie dolnych dróg oddechowych, w tym zapalenie płuc</li> <li>▪ Zakażenie górnych dróg oddechowych</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Posocznica, w tym posocznica neutropeniczna i wstrząs septyczny</li> <li>▪ Zakażenie wirusem opryszczki</li> <li>▪ Zakażenie układu moczowego</li> </ul> | -  |
| Zaburzenia układu<br>krwionośnego i układu<br>limfatycznego | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neutropenia</li> <li>▪ Niedokrwistość</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gorączka neutropeniczna</li> <li>▪ Małopłytkowość</li> <li>▪ Leukopenia</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Agranulocytoza</li> <li>▪ Zaburzenia krzepnięcia</li> <li>▪ Aplazja czerwonych krwinek</li> <li>▪ Limfopenia</li> </ul> |
| Zaburzenia<br>immunologiczne                                | -  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reakcje rzekomo-anafilaktyczne</li> <li>▪ Nadwrażliwość</li> </ul>   | -  |

|  |           |   |                       |
|--|-----------|---|-----------------------|
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                               | -         | -   | ▪ Zespół rozpadu guza |
| <b>Zaburzenia pracy serca</b>  | -         | ▪ Tachykardia   | -                     |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>   | -         | ▪ Niedociśnienie<br>▪ Nadciśnienie  | -                     |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej oraz śródpiersia</b> | -         | ▪ Skurcz oskrzeli<br>▪ Hipoksja<br>▪ Duszność<br>▪ Dyskomfort w klatce piersiowej<br>▪ Ból gardła i krtani<br>▪ Kaszel<br>▪ Zatkanie nosa | -                     |
| <b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>                                     | -         | ▪ Niedrożność jelita cienkiego<br>▪ Biegunka<br>▪ Nudności  | -                     |
| <b>Zaburzenia skórne oraz tkanki podskórnej</b>                          | ▪ Wysypka | ▪ Pokrzywka<br>▪ Świąd<br>▪ Zaczerwienienie   | -                     |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>                 | -         | ▪ Ból pleców  | -                     |
| <b>Zaburzenia ogólnoustrojowe oraz związane z miejscem podania</b>       | -         | ▪ Zespół uwolnienia cytokin<br>▪ Gorączka<br>▪ Dreszcze<br>▪ Nadmierne pocenie się<br>▪ Zmęczenie   | -                     |

Źródło: AW-1

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania (Źródło: AW-1)

##### Reakcje związane z infuzją

Podczas stosowania ofatumumabu odnotowano występowanie reakcji związanych z infuzją, prowadzących do tymczasowego przerwania lub zaprzestania leczenia. Zastosowanie premedykacji pozwala złagodzić reakcje związane z infuzją, jednakże nie eliminuje możliwości ich wystąpienia, zwłaszcza podczas pierwszej infuzji. Do reakcji związanych z infuzją należą reakcje rzekomoanafilaktyczne, incydenty sercowe, dreszcze, kaszel, zespół uwolnienia cytokin, biegunka, duszność, zmęczenie, zaczerwienienie, nadciśnienie, niedociśnienie, nudności, ból, gorączka, wysypka i pokrzywka. Ciężkie reakcje związane ze stosowaniem ofatumumabu, w tym zespół uwolnienia cytokin, zgłaszano nawet pomimo zastosowania premedykacji. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji związanej z infuzją, należy niezwłocznie przerwać wlew produktu Arzerra i rozpocząć leczenie objawowe.

Reakcje związane z infuzją występują częściej w pierwszym dniu podawania infuzji i ich częstość zmniejsza się podczas kolejnych wlewów. U pacjentów z zaburzeniami czynności płuc istnieje większe ryzyko powikłań płucnych w przypadku ciężkich reakcji związanych z infuzją. Pacjentów tych należy ściśle monitorować podczas infuzji ofatumumabu.

##### Zespół rozpadu guza

U pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową podczas stosowania ofatumumabu może wystąpić zespół rozpadu guza. Do czynników ryzyka tego zespołu należy duża masa nowotworu, duża liczba komórek nowotworowych krążących we krwi ( $\geq 25\ 000/\text{mm}^3$ ), hipowolemia, niewydolność nerek, zwiększone stężenie kwasu moczowego przed rozpoczęciem leczenia oraz zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej. Postępowanie w przypadku zespołu rozpadu guza polega na wyrównaniu zaburzeń elektrolitowych, monitorowaniu czynności nerek, utrzymywaniu równowagi płynów i leczeniu objawowym.

##### Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

U pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową leczonych środkami cytotoksycznymi, w tym ofatumumabem, zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii i zgonów. U każdego pacjenta przyjmującego produkt Arzerra, u którego wystąpią lub ulegną zmianie występujące wcześniej objawy neurologiczne należy rozważyć możliwość wystąpienia postępującej wieloogniskowej



leukoencefalopatii. W przypadku podejrzenia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii należy przerwać podawanie produktu Arzerra i rozważyć konsultację neurologiczną.

#### Szczepienia

Nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa i zdolności do indukowania pierwotnej lub przypominającej odpowiedzi immunologicznej po podaniu żywych atenuowanych lub inaktywowanych szczepionek podczas leczenia ofatumumabem. Odpowiedź na szczepienie może ulec osłabieniu w przypadku zmniejszenia liczby komórek B. Ze względu na ryzyko zakażenia należy unikać podawania żywych atenuowanych szczepionek podczas leczenia ofatumumabem i po jego zakończeniu, aż do unormowania się liczby komórek B. Należy rozważyć zagrożenia i korzyści związane ze szczepieniem pacjentów podczas leczenia ofatumumabem.

#### Wirusowe zapalenie wątroby typu B

Podczas leczenia ofatumumabem może wystąpić wirusowe zapalenie wątroby typu B (wzw B), włącznie z przypadkami śmiertelnymi. Podczas stosowania innych przeciwciał monoklonalnych anti-CD20 występuje reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B, w tym również piorunujące zapalenie wątroby i zgon. U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zakażenia HBV należy przed rozpoczęciem stosowania produktu Arzerra wykonać badania przesiewowe. Nosiciele wirusa zapalenia wątroby typu B należy poddać ścisłej obserwacji w celu wykrycia klinicznych i laboratoryjnych objawów aktywnego zakażenia, zarówno w trakcie leczenia ofatumumabem, jak również przez 6 do 12 miesięcy po ostatniej infuzji produktu Arzerra. U pacjentów, u których wystąpi wirusowe zapalenie wątroby należy przerwać stosowanie produktu Arzerra i wdrożyć odpowiednie leczenie. Brak wystarczających danych odnośnie bezpieczeństwa stosowania ofatumumabu u pacjentów z aktywnym zapaleniem wątroby.

#### Choroby układu krążenia

Należy ściśle monitorować pacjentów z chorobą układu krążenia w wywiadzie. Należy przerwać leczenie produktem Arzerra u pacjentów, u których wystąpią ciężkie lub zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca.

#### Niedrożność jelit

U pacjentów leczonych przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20, w tym ofatumumabem zgłaszano przypadki niedrożności jelit. Jeśli u pacjenta wystąpi ból brzucha, w szczególności na początku leczenia ofatumumabem, należy ocenić stan pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie.

#### Monitorowanie wskaźników laboratoryjnych

Ze względu na fakt, że ofatumumab wiąże się ze wszystkimi limfocytami CD-20 dodatnimi (zmienionymi nowotworowo i nienowotworowymi), podczas leczenia ofatumumabem należy regularnie wykonywać pełne badanie morfologii krwi i liczby płytek. Badania te należy wykonywać częściej u pacjentów, u których wystąpi cytopenia.

#### Zawartość sodu

Produkt zawiera 34,8 mg sodu w dawce 300 mg oraz 232 mg sodu w dawce 2000 mg. Należy o tym pamiętać w przypadku pacjentów będących na diecie niskosodowej.

#### **Prescrire 2010**

„Chronic lymphocytic leukaemia: a last resort” Rev Prescrire May 2010; 30 (319): 337-1/337-3

W publikacji umieszczono informację, iż profil działań niepożądanych ofatumumabu wydaje się być podobny do rytuksymabu, i obejmuje reakcje nadwrażliwości, infekcje, zaburzenia kardiologiczne i neutropenię. Ponadto zawarto stwierdzenie, iż w praktyce, pomimo ograniczonej ilości danych, korzystanie z ofatumumabu wydaje się być uzasadnione u chorych, którzy nie mają innych zatwierdzonych opcji terapeutycznych, ale istnieje potrzeba dalszych badań.

Źródło: AW-31

## 6.2. Analiza ekonomiczna

W celu określenia stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych (efektywności ekonomicznej) oceniono raport przedłożony przez podmiot odpowiedzialny:

██████████ Analiza efektywności kosztów refundacji ofatumumabu (preparat Arzerra®) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem; ██████████

Analiza ekonomiczna została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie firmy: GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o.

Źródło: AW-6.

### 6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

**Cel:** Celem analizy była ocena opłacalności refundacji ofatumumabu (preparat Arzerra®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) u dorosłych pacjentów opornych na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem.

**Perspektywa:** Narodowy Fundusz Zdrowia

**Horyzont czasowy:** dożywni

**Technika analityczna:** Z powodu braku badań bezpośrednio porównujących ofatumumab z innym lekiem w rozpatrywanym wskazaniu, autorzy analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny uznali za niemożliwe obliczenie inkrementalnego współczynnika koszty efektywność (ICER). Uznano, że z powodu braku takich danych, najwłaściwszym sposobem przeprowadzenia analizy będzie zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych oraz obliczenie współczynnika efektywności kosztów dla terapii ofatumumabem.

Ze względu na sierocy charakter leku Ministerstwo Zdrowia wyraziło zgodę (pismo znak: MZ-PLA-460-12508-28/GB/11 z dnia 28 grudnia 2011 r.) na opracowanie analizy ekonomicznej w ograniczonym zakresie.

Źródło: AW-32

Analiza przeprowadzona została z zastosowaniem modelu Markowa o cyklu trwającym 28 dni. Przyjęto dożywni horyzont czasowy z początkowym wiekiem pacjentów równym 64 lata (średnia wieku pacjentów w badaniu klinicznym dla ofatumumabu włączonym do przeprowadzonej uprzednio analizy efektywności klinicznej; subpopulacja FA-ref) oraz wiekiem końcowym na poziomie 100 lat.

W modelu rozpatrywano następujące stany:

1. Leczenie – stan wyjściowy modelu, w którym znajdują się pacjenci w momencie rozpoczęcia terapii ofatumumabem. Pacjenci przebywają w tym stanie przez pierwsze 2 cykle modelu; w 3 cyklu sprawdzane jest, czy uzyskali odpowiedź na leczenie. Podczas kolejnych cykli modelu (od 3) możliwe jest przejście do następujących stanów: odpowiedź na leczenie; brak odpowiedzi na leczenie (stabilizacja choroby); progresja; zgon.
2. Odpowiedź na leczenie – w tym stanie znajdują się pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie. Podczas kolejnych cykli modelu pacjenci mogą przejść do następujących stanów: odpowiedź na leczenie; progresja; zgon.
3. Brak odpowiedzi na leczenie (stabilizacja choroby) – w tym stanie znajdują się pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie i znajdują się w stanie stabilizacji choroby. Podczas kolejnych cykli modelu pacjenci mogą przejść do następujących stanów: brak odpowiedzi na leczenie (stabilizacja choroby); progresja; zgon.
4. Progresja – w tym stanie znajdują się pacjenci, u których nastąpiło pogorszenie. Pacjenci w tym stanie leczeni są chemioterapią paliatywną. Podczas kolejnych cykli modelu pacjenci mogą przejść do następujących stanów: progresja; zgon.
5. Zgon – stan pochłaniający (terminalny).

Założenia modelu:

- Przejścia pomiędzy stanami modelu określone są przez prawdopodobieństwa, obliczone na podstawie danych z badania klinicznego Wierda 2010.

- Przez pierwsze dwa cykle modelu wszyscy pacjenci dostają ofatumumab, natomiast w trzecim cyklu sprawdzane jest czy pacjent uzyskał odpowiedź na leczenie (w badaniu Wierda 2010 mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 1,8 miesiąca).
- W modelu uwzględniono odpowiedź na leczenie ogółem (ang. overall response rate, ORR) obejmującą całkowitą (ang. complete response, CR) i częściową (ang. partial response, PR) odpowiedź na leczenie oraz częściową odpowiedź na leczenie z obecnością „guzków” w szpiku kostnym (ang. nodular partial remission, nPR), zgodnie z kryteriami opracowanymi przez NCI – WG.
- W stanach leczenia, odpowiedź na leczenie oraz brak odpowiedzi na leczenie ponoszone są następujące koszty: koszt leku (Arzerra®), koszt związany z podaniem ofatumumabu (hospitalizacja) oraz koszt monitorowania stanu pacjenta.
- Założono, że przez pierwsze dwa cykle modelu pacjent otrzymuje łącznie osiem dawek ofatumumabu (co tydzień jedna infuzja), a następnie oceniane jest wystąpienie odpowiedzi na zastosowane leczenie. Jednak, niezależnie od uzyskania odpowiedzi terapia jest kontynuowana zgodnie z zaleceniami dla preparatu Arzerra® do 12 infuzji łącznie. Założono, że przerwanie podawania ofatumumabu następuje w momencie progresji choroby.
- W stanie progresji ponoszone są koszty leczenia chemioterapią paliatywną (pacjenci otrzymają maksymalnie 6 cykli) oraz koszty monitorowania stanu pacjenta.
- Przyjęto, że koszt leczenia działań niepożądanych immunoterapii zostaje doliczony jednokrotnie, jako koszt początkowy. Założenie takie związane jest ze sposobem kalkulacji kosztu leczenia działań niepożądanych wykonanym w modelu, tzn. oszacowano średni koszt leczenia ciężkich reakcji niepożądanych przypadających na jednego pacjenta w ciągu całej terapii.
- W modelu uwzględniono tylko działania niepożądane stopnia 3 i 4 według NCI-CTCAE wersja 3.0 (Wierda 2010). Uznano, że są one najistotniejsze pod względem wykorzystania zasobów oraz wpływu na wyniki zdrowotne. Sposoby leczenia działań niepożądanych ustalono na podstawie opinii eksperta medycznego, w drodze bezpośrednich konsultacji.
- Dyskontowanie kosztów przeprowadzono na poziomie 5% rocznie, natomiast dla efektów zdrowotnych przyjęto stopę dyskontową równą 3,5%.

Źródło: AW-6.

### 6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Nie odnaleziono dowodów naukowych, które powinny były, a nie zostały włączone do analizy.

#### Ocena zgodności z wytycznymi AOTM:

Analiza nie jest zgodna z wytycznymi AOTM w poniższym zakresie:

- Wyników analizy ekonomicznej nie przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów efektywności. Wynika to z faktu, iż nie porównano leczenia ofatumumabem z innymi schematami leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej opornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem.

Źródło: AW-33

#### Ograniczenia wg Autorów analizy Wnioskodawcy:

Głównym ograniczeniem, mającym znaczny wpływ na wyniki poniższej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ofatumumabu z innymi schematami leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej opornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem. Wykorzystane w analizie badanie *Wierda 2010* oceniające skuteczność ofatumumabu jest badaniem obserwacyjnym bez grupy kontrolnej. Oceniana interwencja (preparat Arzerra®) należy do grupy leków sierocych i stosowana jest w niewielkiej populacji pacjentów, co znacznie utrudnia przeprowadzenie badań klinicznych. Z tego samego powodu wykonanie porównania pośredniego poprzez wspólny komparator również nie było możliwe. Populacja badania *Wierda 2010* to osoby z wysokim stopniem zaawansowania choroby, dla których poza ofatumumabem nie istnieje skuteczna terapia.

Badanie oparte na wywiadach z 10 lekarzami zajmującymi się pacjentami z przewlekłą białaczką limfocytową, wykazało brak standardowego postępowania terapeutycznego wśród chorych z przewlekłą białaczką limfocytową oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem w Polsce. Z tego względu, problematycznym staje się odniesienie wyników efektywności analizowanej interwencji do innych,

stosowanych w praktyce klinicznej schematów leczenia, co jest istotne dla wiarygodnego przeprowadzenia analizy opłacalności kosztowej.

Źródło: AW-6

#### Uwagi analityków:

- w analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem paliatywnym schematem chemioterapii obejmującym podanie chlorambucylu z prednizonem;
- w analizie nie wyjaśniono z jakiego powodu wszystkie koszty składające się na łączny koszt leczenia ofatumumabem przypadające na jednego pacjenta w horyzoncie czasowym dożywotnym są niższe od tych samych kosztów obliczonych dla zastosowania ofatumumabu według przyjętego schematu (12 cykli). Może to wynikać z uwzględnienia w modelu wartości dotyczących skuteczności terapii pochodzących z badania Wierda 2010 (t.j. odsetek odpowiedzi na leczenie, mediana przeżycia, mediana czasu przeżycia do progresji, etc.). Niestety ze względu na brak dostępu do pliku zawierającego model do analizy ekonomicznej nie możliwe było sprawdzenie wyników;

### 6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

#### 6.2.3.1. Informacje z raportu

##### Cena produktu leczniczego Arzerra (ofatumumab)

| Opakowanie                   | Liczba mg w op. | Cena [PLN] |        |               |
|------------------------------|-----------------|------------|--------|---------------|
|                              |                 | netto      | brutto | 1 mg (brutto) |
| inj. 20mg/ml; 5ml x 3 fioł.  | 300             |            |        |               |
| inj. 20mg/ml; 5ml x 10 fioł. | 1000            |            |        |               |

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego ofatumumab podawany jest zgodnie ze schematem:

- pierwsza infuzja – 300mg ofatumumabu dożylnie
- kolejne infuzje (2-12)- 2000 mg ofatumumabu dożylnie.

Schemat leczenia obejmuje 8 infuzji podawanych co tydzień, następnie 4-5 tygodni przerwy i 4 kolejne infuzje co 4 tygodnie.

##### Zestawienie kosztów chemioterapii ofatumumabem

| Elementy kosztu                  |                         | Koszt z perspektywy NFZ [PLN] |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Koszt substancji czynnej/cykl    | Pierwszy cykl (300mg)   |                               |
|                                  | Kolejne cykle (2000 mg) |                               |
| Koszt podania chemioterapii/cykl |                         |                               |
| Koszt całkowity/cykl             | Pierwszy cykl           |                               |
|                                  | Kolejne cykle           |                               |
| Łączna liczba cykli              |                         |                               |
| <b>Razem</b>                     |                         |                               |

Całkowity koszt terapii ofatumumabem stosowanej u pacjentów w leczeniu PBL po niepowodzeniu fludarabiną i alemtuzumabem (przy założeniu przyjęcia przez pacjenta 12 infuzji ofatumumabu) oszacowano w analizie na [redacted].

##### Koszt monitorowania terapii ofatumumabem

| Etap terapii                    | Koszt całkowity [PLN] |
|---------------------------------|-----------------------|
| Rozpoczęcie terapii             |                       |
| W trakcie leczenia (do 28 tyg.) |                       |

|                                      |            |
|--------------------------------------|------------|
| Po zakończeniu terapii (do 24 mies.) | ██████████ |
| <b>Razem</b>                         | ██████████ |

Całkowity koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta w okresie dwóch lat od rozpoczęcia leczenia ofatumumabem wynosi ██████████.

**Koszt leczenia działań niepożądanych z uwzględnieniem odsetka pacjentów, u których wystąpiło.**

| Działanie niepożądane | Odsetek pacjentów | Koszt NFZ [PLN] <sup>*</sup> |
|-----------------------|-------------------|------------------------------|
| Infekcje              | 11,9%             | ██████████                   |
| Neutropenia           | 13,6%             | ██████████                   |
| Duszność              | 1,7%              | ██████████                   |
| Gorączka              | 1,7%              | ██████████                   |
| <b>Razem</b>          |                   | ██████████                   |

Według obliczeń analityka AOTM odpowiednio ██████████ dla infekcji, ██████████ dla neutropenii, ██████████ dla duszności oraz ██████████ dla gorączki.

W analizie przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny oszacowane zostały jednostkowe koszty leczenia ciężkich działań niepożądanych, które mogą wystąpić w czasie lub po leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, z zastosowaniem ofatumumabu. Założono, że uwzględnione ciężkie działania niepożądane stopnia III/IV występowały niezależnie od siebie i wymagały oddzielnego leczenia. W badaniu Wierda 2010 (na którym oparto przeprowadzoną uprzednio analizę efektywności klinicznej) oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ofatumumabem najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: infekcje, neutropenia, duszności i gorączka.

Całkowity koszt leczenia działań niepożądanych przypadający na jednego pacjenta w analizie oszacowano na ██████████ (według obliczeń analityka AOTM koszt ten wynosi ██████████; różnica ta może wynikać z zaokrągleń zastosowanych w obliczeniach).

W analizie przyjęto, iż w przypadku progresji następuje przerwanie terapii ofatumumabem i zastąpienie jej chemioterapią kolejnego rzutu. Jako najczęściej stosowany w Polsce schemat leczenia, traktowany często jako chemioterapia paliatywna, przyjęto chlorambucyl z prednizonem.

Przyjęto, że chemioterapia chlorambucylem z prednizonem podawana jest w sześciu cyklach, a monitorowanie odbywa się na początku każdego cyklu. Całkowity koszt leczenia w ramach chemioterapii kolejnego rzutu (wraz z kosztami jej monitorowania) pacjenta z przewlekłą białaczką limfocytową oszacowano na ██████████.

**Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych zastosowania ofatumumabu w horyzoncie czasowym dożywotnim**

| Kategoria                                   | Koszt [PLN]           |
|---|-----------------------|
| Koszt ofatumumabu                           | ██████████            |
| Koszt podania ofatumumabu                   | ██████████            |
| Koszty związane z monitorowaniem pacjentów  | ██████████            |
| Koszty leczenia działań niepożądanych       | ██████████            |
| Koszty chemioterapii kolejnego rzutu        | ██████████            |
| Łączny koszt wszystkich składowych leczenia | ██████████            |
| Kategoria                                   | Efekt [miesiąc życia] |
| Łączny efekt                                | ██████████            |

### Wyniki analizy koszty- efektywność

| Ofatumumab                   | Wyniki analizy |
|------------------------------|----------------|
| Łączny koszt [PLN]           | ████████       |
| Łączny efekt [miesiąc życia] | ████████       |
| CER [PLN/miesiąc życia]      | ████████       |

W przypadku zastosowania terapii ofatumumabem w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową opornych na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem, całkowity, średni koszt leczenia pacjenta wynosi ██████████ a całkowity efekt kształtuje się na poziomie ██████████ miesięcy. Wartość współczynnika CER wynosi ██████████.

### Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości oceniano wpływ zmian następujących parametrów na wyniki analizy podstawowej:

- Przyjęcie minimalnej/maksymalnej ceny punktu za badanie tomografii komputerowej;
- Przyjęcie minimalnej/maksymalnej ceny punktu za świadczenia w zakresie hematologii;
- Przyjęcie minimalnej/maksymalnej wartości mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie dla poszczególnych schematów (wyznaczona na podstawie 95% przedziału ufności);
- Przyjęcie odsetka odpowiedzi na leczenie ogółem preparatem Arzerra® na poziomie 58% (wartość niezależna od wieku pacjenta);
- Przyjęcie minimalnego/maksymalnego wieku początkowego pacjentów w badaniu *Wierda 2010*;
- Przyjęcie stopy dyskontowej: (5% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych);
- Przyjęcie stopy dyskontowej: (5% dla kosztów, 5% dla efektów zdrowotnych);
- Przyjęcie braku dyskontowania kosztów i efektów (stopa dyskontowania 0%);
- Przyjęcie powierzchni ciała pacjentów na poziomie 1,71 m<sup>2</sup> i 1,91 m<sup>2</sup>.

Największe zmiany współczynnika CER obserwowano, przy nieuwzględnieniu dyskontowania efektów (██████████) oraz przy przyjęciu minimalnej mediany czasu trwania odpowiedzi (██████████).

Dodatkowo obliczono wyniki analizy ekonomicznej dla horyzontu czasowego przyjętego w badaniu *Wierda 2010* wynoszącego 2 lata.

### Wyniki analizy dla 2-letniego horyzontu czasowego

| Parametr zmieniony       | Koszt [PLN] | Efekt [miesiąc] | CER [PLN/miesiąc życia] | Spadek/wzrost CER w stosunku do stanu podstawowego |
|--------------------------|-------------|-----------------|-------------------------|--|
| 2-letni horyzont czasowy | ████████    | ████████        | ████████                | ████████   |

### Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych, w której rozważano wpływ jednoczesnej zmiany krytycznych wartości parametrów, przy której następuje zmniejszenie (scenariusz optymistyczny) oraz zwiększenie (scenariusz pesymistyczny) wartości współczynnika CER.

#### W scenariuszu optymistycznym:

- przyjęcie maksymalnej mediany czasu trwania odpowiedzi;
- przyjęcie dla efektów stopy dyskontowej równej 0%

#### W scenariuszu pesymistycznym:

- przyjęcie minimalnej mediany czasu trwania odpowiedzi;
- przyjęcie dla efektów stopy dyskontowej równej 5%

W przypadku scenariusza optymistycznego [redacted]

[redacted] W przypadku scenariusza pesymistycznego [redacted]

#### Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

| Scenariusz    | Koszt [PLN] | Efekt [miesiąc życia] | CER [PLN/miesiąc życia] | Spadek/wzrost CER w stosunku do stanu podstawowego |
|---------------|-------------|-----------------------|-------------------------|--|
| podstawowy    | [redacted]  | [redacted]            | [redacted]              | [redacted]   |
| optymistyczny | [redacted]  | [redacted]            | [redacted]              | [redacted]   |
| pesymistyczny | [redacted]  | [redacted]            | [redacted]              | [redacted]   |

Źródło: AW- 6

### 6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

W celu określenia skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia oceniono poniższy raport HTA przedłożony przez podmiot odpowiedzialny:

[redacted] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji ofatumumabu (preparat Arzerra®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych pacjentów w Polsce; [redacted]

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie firmy: GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o.

Źródło: AW-7

#### 6.3.1. Metodologia oceny

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia refundacji ofatumumabu (preparat Arzerra®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) w Polsce. Analizowana substancja czynna jest wskazana w leczeniu pacjentów dorosłych z PBL opornych na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem.

[redacted]

Źródło: AW- 7

#### 6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

##### Ocena zgodności z wytycznymi AOTM:

Analiza jest zgodna z wytycznymi AOTM.

Źródło: AW-34

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

[Redacted text block]

Źródło: AW-7

**Uwagi analityków:**

[Redacted text block]

- w analizie nie podano źródła danych, na których autorzy oparli się określając udziały w rynku poszczególnych schematów leczenia;

**6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia**

**6.3.3.1. Informacje z raportu**

**Porównywane scenariusze**

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

[Redacted text block]



#### Zestawienie kosztów terapii ofatumumabem

| Element kosztu              | Koszt z perspektywy NFZ [PLN] |
|-----------------------------|-------------------------------|
| Koszt substancji czynnej    | ██████████                    |
| Koszt podania chemioterapii | ██████████                    |
| Razem                       | ██████████                    |

Koszt leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem przypadający na jednego pacjenta oszacowano na ██████████

Z danych NFZ wynika, iż leczenie ofatumumabem w ramach chemioterapii niestandardowej jednego pacjenta z przewlekłą białaczką limfocytową w ramach w 2010 r. generowało koszt dla NFZ w wysokości ██████████, natomiast do września 2011 r. leczenie również jednego pacjenta generowało koszt dla NFZ w wysokości ██████████. (Źródło: AW-34)

#### Zestawienie kosztów schematu ██████████

| Element kosztu                   | Koszt z perspektywy NFZ [PLN] |
|----------------------------------|-------------------------------|
| Koszt substancji czynnych/ cykl  | ██████████                    |
| Koszt podania chemioterapii/cykl | ██████████                    |
| Koszt całkowity/cykl             | ██████████                    |
| Liczba cykli                     | 1                             |
| Razem                            | ██████████                    |

Całkowity koszt chemioterapii ██████████ stosowanej po niepowodzeniu terapii fludarabiną oraz alemtuzumabem w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na ██████████

#### Zestawienie kosztów schematu ██████████

| Element kosztu                   | Koszt z perspektywy NFZ [PLN] |
|----------------------------------|-------------------------------|
| Koszt substancji czynnych/ cykl  | ██████████                    |
| Koszt podania chemioterapii/cykl | ██████████                    |
| Koszt całkowity/cykl             | ██████████                    |
| Liczba cykli                     | 1                             |
| Razem                            | ██████████                    |

Całkowity koszt chemioterapii ██████████ stosowanej po niepowodzeniu terapii fludarabiną oraz alemtuzumabem w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na ██████████.

#### Koszty monitorowania

##### Monitorowanie terapii ofatumumabem

Na podstawie dokumentu rejestracyjnego FDA dla preparatu Arzerra® w analizie założono, że monitorowanie terapii PBL ofatumumabem w ramach TPZ będzie się odbywać w następujący sposób:

- przed rozpoczęciem terapii: wizyta w poradni hematologicznej, tomografia komputerowa (szyja, klatka piersiowa, brzuch, miednica) oraz biopsja szpiku kostnego;
- w trakcie trwania terapii (co 4 tygodnie do 28 tygodnia): okresowa ocena skuteczności chemioterapii;
- po zakończeniu terapii (co 3 miesiące do 24 miesiąca): wizyta w poradni hematologicznej.

Podczas wizyt w poradni u pacjentów wykonywane jest badanie fizykalne oraz morfologia krwi.

#### Koszt monitorowania terapii ofatumumabem

| Moment terapii                          | Koszt całkowity [PLN] |
|---|-----------------------|
| Przed rozpoczęciem terapii              | ██████████            |
| W trakcie leczenia (do 28 tygodnia)     | ██████████            |
| Po zakończeniu terapii (do 24 miesiąca) | ████████████████████  |
| Razem                                   | ██████████            |

Całkowity koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta w okresie dwóch lat od rozpoczęcia leczenia ofatumumabem wynosi ██████████.

#### Monitorowanie chemioterapii w schematach: ██████████

Na podstawie wyników badania ankietowego założono, że monitorowanie obecnie stosowanych terapii leczenia PBL po niepowodzeniu terapii fludarabiną oraz alemtuzumabem odbywa się w sposób następujący:

- przed rozpoczęciem terapii: wizyta w poradni hematologicznej (badanie fizykalne + morfologia krwi), tomografia komputerowa (szyja, klatka piersiowa, brzuch, miednica) oraz biopsja szpiku kostnego;
- w trakcie trwania terapii (co 4 tygodnie): badanie fizykalne z morfologią krwi; po trzecim cyklu ocena skuteczności terapii;
- po zakończeniu terapii: badanie fizykalne z morfologią krwi, USG (wątroba, śledziona), TK.

#### Koszt monitorowania terapii w schematach ██████████

| Moment terapii             | Koszt całkowity [PLN] |
|----------------------------|-----------------------|
| Przed rozpoczęciem terapii | ██████████            |
| W trakcie leczenia         | ██████████            |
| Po zakończeniu terapii     | ██████████            |
| Razem                      | ██████████            |

Całkowity koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta w okresie od rozpoczęcia do zakończenia leczenia aktualnie stosowanymi schematami chemioterapii wynosi ██████████.

#### Wyniki analizy

##### Wyniki analizy – wariant I

##### Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant I

| Parametr                      | Rok 2012             | Rok 2013             |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|
| „Scenariusz istniejący” [PLN] | ██████████           | ██████████           |
| „Scenariusz nowy” [PLN]       | ████████████████████ | ████████████████████ |
| Koszty inkrementalne [PLN]    | ██████████           | ██████████           |
| Zmiana kosztów                | ██████████           | ██████████           |

[REDACTED]

### Wyniki analizy – wariant II

#### Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant II

| Parametr                      | Rok 2012   | Rok 2013   |
|-------------------------------|------------|------------|
| „Scenariusz istniejący” [PLN] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| „Scenariusz nowy” [PLN]       | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Koszty inkrementalne [PLN]    | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Zmiana kosztów                | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

#### Analiza scenariuszy skrajnych

W celu zbadania wpływu niepewnych założeń na wyniki analizy podstawowej wykonano analizę scenariuszy skrajnych – minimalnego i maksymalnego. Założenia przyjęte w scenariuszach skrajnych:

[REDACTED]

#### Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

##### Wariant I

#### Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – scenariusz minimalny, wariant I

|                               | Rok 2012   | Rok 2013   |
|-------------------------------|------------|------------|
| „Scenariusz istniejący” [PLN] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| „Scenariusz nowy” [PLN]       | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Koszty inkrementalne [PLN]    | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Zmiana kosztów                | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

**Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – scenariusz maksymalny, wariant I**

|                               | Rok 2012   | Rok 2013   |
|-------------------------------|------------|------------|
| „Scenariusz istniejący” [PLN] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| „Scenariusz nowy” [PLN]       | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Koszty inkrementalne [PLN]    | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Zmiana kosztów                | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

**Wariant II**

**Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – scenariusz minimalny, wariant II**

|                               | Rok 2012   | Rok 2013   |
|-------------------------------|------------|------------|
| „Scenariusz istniejący” [PLN] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| „Scenariusz nowy” [PLN]       | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Koszty inkrementalne [PLN]    | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Zmiana kosztów                | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

**Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – scenariusz maksymalny, wariant II**

|                               | Rok 2012   | Rok 2013   |
|-------------------------------|------------|------------|
| „Scenariusz istniejący” [PLN] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| „Scenariusz nowy” [PLN]       | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Koszty inkrementalne [PLN]    | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Zmiana kosztów                | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

Źródło: AW-7

Scenariusz uwzględniający zastosowanie schematu [REDACTED] - wyliczenia analityków AOTM

[REDACTED]

**Zestawienie kosztów**

| Element kosztu                   | Koszt z perspektywy NFZ [PLN] |
|----------------------------------|-------------------------------|
| Koszt substancji czynnych/ cykl  |                               |
| Koszt podania chemioterapii/cykl |                               |
| Koszt całkowity/cykl             |                               |
| Liczba cykli                     |                               |
| Razem                            |                               |

**Wyniki analizy – wariant I**

**Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant I**

| Parametr                      | Rok 2012 | Rok 2013 |
|-------------------------------|----------|----------|
| "scenariusz istniejący" [PLN] |          |          |
| "scenariusz nowy" [PLN]       |          |          |
| <b>wydatki inkrementalne</b>  |          |          |
| zmiana kosztów                |          |          |

**Wyniki analizy – wariant II**

**Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant II**

| Parametr                           | Rok 2012 | Rok 2013 |
|------------------------------------|----------|----------|
| "scenariusz istniejący" [PLN]      |          |          |
| "scenariusz nowy" [PLN]            |          |          |
| <b>wydatki inkrementalne [PLN]</b> |          |          |
| zmiana kosztów                     |          |          |

Źródło: wyliczenia analityków AOTM na podstawie modelu dołączonego do analizy BIA

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

„Ofatumumab jest substancją dostępną w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, wydawaną z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania. Produkt leczniczy Arzerra® należy podawać pod ścisłym nadzorem lekarza mającego doświadczenie w zakresie stosowania leków przeciwnowotworowych i w miejscu, w którym natychmiastowo dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji. Na 30 minut do 2 godzin przed wykonaniem infuzji produktu Arzerra® należy zastosować premedykację. Efektywność leczenia ofatumumabem, będzie zależeć głównie od stopnia, w jakim osoba podająca lek (lekarz) zastosuje się do zaleceń dawkowania. Fakt ten nie ma jednak wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych. Pozytywna decyzja w odniesieniu do rozważanej technologii nie spowoduje istotnych konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia.

Najczęściej stosowaną substancją w pierwszej linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową jest fludarabina (stosowana samodzielnie lub w połączeniu z innymi chemioterapeutykami). Brak jest jednak standardowego sposobu postępowania (wytycznych) w sytuacji, gdy prowadzone leczenie nie przyniesie pożądanych rezultatów. Zgodnie z opinią lekarzy hematologów biorących udział w badaniu ankietowym PBL, druga i kolejne linie leczenia zależą od ogólnego stanu zdrowia pacjenta, wcześniej przyjmowanych chemioterapeutyków oraz od praktyki stosowanej w danym ośrodku. Ofatumumab wskazany jest w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których chemioterapia fludarabiną i alemtuzumabem nie przyniosła pożądanych rezultatów. Populację korzystającą z leczenia preparatem Arzerra® w przypadku dalszej jego refundacji w ramach świadczeń gwarantowanych w zakresie chemioterapia niestandardowa

będą stanowili pacjenci cierpiący na PBL, u których terapia fludarabiną oraz alemtuzumabem nie powiodła się.

Przewlekła białaczka limfocytowa stanowi ok. 20–30% wszystkich białaczek u dorosłych i jest najczęstszą postacią białaczki występującą na zachodniej półkuli. Każdego roku w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej i w Europie rozpoznaje się około 120 tys. nowych zachorowań. W 90% przypadków zachorowania dotyczą osób w wieku powyżej 50–60 lat, a mężczyźni chorują 2-krotnie częściej niż kobiety. Jednak pomimo tak częstego występowania białaczki w ogóle, przewlekła białaczka limfocytowa, która nie odpowiada na terapie z udziałem fludarabiny ani alemtuzumabu należy do schorzeń rzadkich. Co więcej, z uwagi na fakt, że leczenie alemtuzumabem należy do świadczeń gwarantowanych w zakresie chemioterapii niestandardowej, prawdopodobnie mniejsza liczba pacjentów otrzymuje szansę na leczenie niż ogólna liczba chorych kwalifikujących się do terapii. To z kolei ogranicza potencjalną populację pacjentów, którzy mogliby zostać poddani terapii ofatumumabem.

Preparat Arzerra® (ofatumumab) posiada status leku sierocego ze względu na bardzo ograniczoną liczbę pacjentów, dla których jest skierowany. Niemniej jednak utrzymanie jego refundacji w ramach świadczeń gwarantowanych w zakresie chemioterapii niestandardowej, wbrew zleceniu Ministra Zdrowia z dnia 4 marca br. o jego usunięciu, jest pożądane ze względu na grupę pacjentów, dla których może stanowić środek ratujący życie.

Leki sieroce charakteryzują się wysokimi kosztami, co związane jest m.in. z ich innowacyjnością oraz wysokimi kosztami produkcji przy równoczesnym ograniczeniu grupy odbiorców (pacjentów dotkniętych chorobami rzadkimi i ultraradkimi). Jednak bardzo często stanowią jedyną opcję terapeutyczną dla pacjentów, u których powszechniej stosowane środki nie przynoszą poprawy zdrowia. Utrzymanie refundacji preparatu Arzerra® zwiększy ilość dostępnych dla pacjentów rodzajów terapii. Ze względu na niską zapadalność na tę chorobę w Polsce spodziewana jest korzyść dla wąskiej grupy pacjentów. Podejmując decyzję o refundacji ofatumumabu nie powinno dojść do sytuacji faworyzowania jakiegokolwiek grupy pacjentów, ze względu na ich bardzo ograniczoną liczbę. Nie powinno również wystąpić zjawisko nierównego dostępu do technologii przy jednakowych potrzebach. Pozytywna decyzja w odniesieniu do rozważanej technologii nie będzie powodowała ewentualnych problemów społecznych, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi, nie stwarza konieczności dokonania zmian w prawie i przepisach, nie oddziałuje także na prawa pacjenta lub prawa człowieka. Realizacja odpowiedniej polityki zdrowotnej przyniesie wymierne korzyści nie tylko systemowi opieki zdrowotnej, ale całemu społeczeństwu. Wpłynie to pozytywnie na poziom satysfakcji z otrzymywanej opieki medycznej. Utrzymanie refundacji w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej dla ofatumumabu nie wpłynie negatywnie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych. Nie będzie również grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych ani powodować lub zmieniać stygmatyzację. Dalsza refundacja preparatu Arzerra® nie powinna wywoływać lęku, dylematów moralnych ani stwarzać problemów dotyczących płci lub rodzinnych. Ze względu na fakt, że ofatumumab jest obecnie refundowany z budżetu NFZ, w sytuacji jego dalszej refundacji nie będzie innej niż dotychczas konieczności informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody na leczenie, potrzeby zapewnienia pacjentowi poufności postępowania ani uwzględnienia indywidualnych preferencji chorego. Podjęcie decyzji o wycofaniu ofatumumabu z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej może pozbawić pacjentów obecnie leczonych preparatem Arzerra® dostępu do terapii dającej szansę na przedłużenie życia. Również pacjenci, którzy oczekują na leczenie lub w przyszłości kwalifikowaliby się do terapii zostaliby tej szansy pozbawieni. Wysoka cena leku stanowi znaczne utrudnienie w dostępie do niego pacjentów w sytuacji braku refundacji. Stąd bez wsparcia ze strony płatnika publicznego choroby praktycznie nie mają możliwości podjęcia leczenia.”

Źródło: AW-7

## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

- Argumenty przemawiające za tym, że technologia powinna być finansowana ze środków publicznych
  - [REDAKTOWANE] „Ofatumumab wykazuje znaczącą aktywność kliniczną u chorych opornych na lek standardowy – fludarabinę, a także na lek alternatywny – alemtuzumab. Ofatumumab stanowi zatem istotną opcję terapeutyczną dla tych chorych.”;
  - [REDAKTOWANE] „Lek w monoterapii indukował odpowiedź, najczęściej częściową u ok. 50% chorych trwającą ok. 6 miesięcy u chorych opornych na fludarabinę i alemtuzumab.”;
  - [REDAKTOWANE] powinna być finansowana ze środków publicznych „jako lek z wyboru u chorych na przewlekłą białaczkę (PBL) oporną na fludarabinę z dużą organomegalią (*bulky disease*).”
  - [REDAKTOWANE] „Popieram finansowanie afatumumabu (Arzerra) ze środków publicznych, ponieważ może być on lekiem ostatniej szansy dla chorych z PBL, oporną na fludarabinę i MabCampath. Dotyczy to także pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali bez powodzenia Mabtherę, ponieważ oba leki różnią się sposobem wiązania z epitopem ag. CD 20, a ponadto Arzerra jest aktywna przy małej ekspresji tego antygenu co obserwowane jest w komórkach PBL. Lek może być przydatny zwłaszcza w grupie chorych obarczonych złymi czynnikami rokowniczymi, w tym genetycznymi [del(17p), del(11q)], gdy inne leczenie jest nieskuteczne. Należy dodać, że NCCN (2011 r.) rekomenduje stosowanie Arzerry w leczeniu nawrotowej lub opornej PBL.”
- Argumenty przemawiające za tym, że technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych
  - [REDAKTOWANE]: „Wydaje się mało prawdopodobne, aby ofatumumab stosowany w monoterapii umożliwił uzyskanie remisji trwającej dłużej niż kilka miesięcy (mediana odpowiedzi w badaniu rejestracyjnym – ok. 6 m-cy), podczas gdy czas leczenia ofatumumabem wynosi 6 m-cy. Skądinąd, nie są dostępne badania dotyczące kombinacji ofatumumabu z innymi lekami w takiej sytuacji klinicznej, natomiast są badania wskazujące na wysoką aktywność kombinacji rituximabu z bendamustyną u chorych opornych na FCR (standardowe leczenie 1 linii).”;
  - [REDAKTOWANE] „Bardzo wysoki koszt leczenia, nieproporcjonalny do uzyskanych efektów.”;
  - [REDAKTOWANE] nie powinna być finansowana ze środków publicznych „u chorych na PBL w stanie głębokiej immunosupresji ze znacznie obniżoną liczbą limfocytów CD4+ po wielu liniach chemioterapii.”
  - [REDAKTOWANE] „Dość znaczny koszt leczenia.”
- Stanowisko własne eksperta
  - [REDAKTOWANE] „Sądzę, że istnieją wystarczające dowody kliniczne aktywności ofatumumabu i jego akceptowalnej tolerancji, aby możliwość jego zastosowania w wybranych sytuacjach klinicznych była zapewniona. Powinna to być 2-ga lub najdalej, 3-linia leczenia, jednak nie leczenie w sytuacjach terminalnych, wyłącznie objawowe.”;
  - [REDAKTOWANE] „Uważam, że koszt leczenia jest zbyt wysoki w stosunku do uzyskanych efektów u chorych opornych na inne formy terapii.”;
  - [REDAKTOWANE] brak;
  - [REDAKTOWANE] „Popieram finansowanie ofatumumabu (Arzerra) ze środków publicznych, ponieważ może być on lekiem ostatniej szansy dla chorych z PBL, oporną na fludarabinę i MabCampath. Dotyczy to także pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali bez powodzenia Mabtherę, ponieważ oba leki różnią się sposobem wiązania z epitopem ag. CD 20, a ponadto Arzerra jest aktywna przy małej ekspresji tego antygenu co obserwowane jest w komórkach PBL. Lek może być przydatny zwłaszcza w grupie chorych obarczonych złymi czynnikami rokowniczymi, w tym genetycznymi [del(17p), del(11q)], gdy inne leczenie jest nieskuteczne. Należy dodać, że NCCN (2011 r.) rekomenduje stosowanie Arzerry w leczeniu nawrotowej lub opornej PBL.”

---

Źródło: AW-11, AW-12, AW-13, AW-14

## 7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

### **Analiza efektywności klinicznej - podsumowanie**

W wyniku przeprowadzonego przez autorów analizy systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedną publikację (*Wierda 2010*) opisującą wieloośrodkowe badanie II fazy (Hx-CD20-406) bez randomizacji i grupy kontrolnej.

Na podstawie analizy efektywności klinicznej wnioskodawcy uzyskano następujące wyniki:

#### ▪ **Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)**

Odpowiedź na leczenie ogółem w grupie pacjentów opornych na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem (N = 59) wystąpiła u 58% (99% CI: 40; 74) pacjentów. W grupie pacjentów opornych na leczenie fludarabiną i maszyną limfadenopatią (BFR, N = 79) odpowiedź na leczenie ogółem została odnotowana wśród 47% (99% CI: 32; 62) pacjentów.

#### ▪ **Długość trwania odpowiedzi na leczenie**

Wśród pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 1,8 miesiący, zarówno wśród pacjentów opornych na leczenie fludarabiną oraz alemtuzumabem, jak i pacjentów opornych na leczenie fludarabiną z maszyną limfadenopatią.

Mediana długości trwania odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów DR wyniosła 7,1 (95% CI: 3,7; 7,6) miesiący. W populacji pacjentów z maszyną limfadenopatią oraz opornych na terapię fludarabiną (BFR) mediana długości odpowiedzi na leczenie wyniosła natomiast 5,6 (95% CI: 3,6; 7,0) miesiący.

#### ▪ **Przeżycie całkowite (OS)**

Czas całkowitego przeżycia wyniósł w grupie DR – 13,7 miesiący (95% CI: 9,4; nie określono górnego przedziału), natomiast w grupie BFR 15,4 miesiący (95% CI: 10,2; 20,2).

#### ▪ **Czas wolny od progresji choroby (PFS)**

Wśród pacjentów opornych na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem (DR), mediana PFS wyniosła 5,7 miesiący (95% CI: 4,5; 8,0). W grupie BFR mediana czasu wolnego od progresji choroby wyniosła 5,9 miesiący (95% CI: 4,9; 6,4).

### **Bezpieczeństwo stosowania - podsumowanie**

#### **badanie *Wierda 2010***

- spośród 154 pacjentów włączonych do badania, 69 (45%) zostało wycofanych z badania przed przyjęciem wszystkich 12 zaplanowanych dawek ofatumumabu, 17 (11%) spośród nich wycofano z badania całkowicie. Najczęstszą przyczyną rezygnacji była progresja choroby, która wystąpiła u 35 (23%) pacjentów. Wycofanie z powodu wystąpienia działań niepożądanych odnotowano w 21 (14%) przypadkach;
- odnotowano łącznie 27 (17%) przypadków utraty pacjentów z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych;
- do najczęściej występujących działań niepożądanych występujących w okresie pomiędzy pierwszym podaniem ofatumumabu a 30 dniem po ostatnim podaniu leku zaliczono: infekcje, którymi zostało dotkniętych 67% pacjentów oraz kaszel (18%), biegunkę (16%), anemię (16%), zmęczenie (15%), gorączkę (15%), neutropenię (15%), duszność (13%), mdłości (11%) oraz wysypka (10%);
- najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były infekcje, które wystąpiły u 14 pacjentów (9%), oraz neutropenia – odnotowana u 8 pacjentów (5%).



- wśród wszystkich odnotowanych ciężkich działań niepożądanych najczęstszymi były zapalenia dolnych dróg oddechowych, do których zaliczono: zapalenie płuc, odoskrzelowe zapalenie płuc oraz zapalenie oskrzeli, i które zostały odnotowane u 24 pacjentów (16%), następnymi w kolejności były działania niepożądane związane z powikłaniami septycznymi (sepsa, sepsa neutropeniczna), które odnotowano u 3 pacjentów (2%). W przypadku 8 pacjentów (5%), u których odnotowano wystąpienie ciężkich działań niepożądanych ze strony dolnych dróg oddechowych, stwierdzono związek z leczeniem. Ponadto wszystkie 3 przypadki wystąpienia powikłań septycznych uznano za związane z leczeniem
- większość (58%) ciężkich działań niepożądanych wystąpiła w okresie leczenia;
- infekcje były najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi, niezależnie od czasu ostatniego podania ofatumumabu;
- spośród całkowitej liczby 1209 działań niepożądanych, 494 (41%) uznano za związane z przeprowadzoną terapią;
- działania niepożądane uznane za związane z leczeniem odnotowano wśród 98 pacjentów: 64% ogólnej populacji pacjentów włączonych do badania. Neutropenia, wystąpiła u 21 (14%) pacjentów, natomiast pozostałe działania niepożądane uznane za związane z leczeniem wystąpiły u < 10% pacjentów.
- od rozpoczęcia badania do chwili przeprowadzania pośredniej analizy danych (*interim analysis*) odnotowano łącznie 61 zgonów.

#### **dotatkowa ocena bezpieczeństwa**

- *Coiffier 2008*
  - spośród wszystkich 246 odnotowanych działań niepożądanych, 150 (61%) zostało uznanych za działania niepożądane związane z leczeniem;
  - spośród 138 działań niepożądanych zarejestrowanych w dniu podania leku, 84 (61%) zostało odnotowanych w dniu pierwszej infuzji - do najczęstszych AE zaliczono: przejściowe stężenie mięśni, gorączkę, zmęczenie, wysypkę oraz nadmierną potliwość;
  - u 17 (51%) pacjentów odnotowano 25 infekcji w czasie analizowanego okresu obserwacji - najczęstszą infekcją było zapalenie nosogardzieli;
  - u 5 pacjentów (15%) odnotowano 8 przypadków hematologicznych działań niepożądanych (2 przypadki neutropenii oraz 2 przypadki trombocytopenii zostały uznane za związane z leczeniem);
- *Chowdhury 2011*
  - w trakcie trwania programu odnotowano niewiele znaczących działań niepożądanych. U dwóch pacjentów zdiagnozowano wystąpienie innego nowotworu (rak podstawno komórkowy, czerniak). Trzech pacjentów zmarło w wyniku ciężkich infekcji dolnych dróg oddechowych. Również u trzech pacjentów stwierdzono odwracalną neuropatię obwodową;
- Opis przypadku klinicznego (*case report*) – infekcja skórna wywołana bakterią *Citrobacter koseri*.
- PSUR (*Periodic Safety Update Report*) – wykaz działań niepożądanych, które wystąpiły w trakcie leczenia preparatem Arzerra™ w okresach: 26.10.2009-25.04.2010 (PSUR I), 26.04.2010-25.10.2010 (PSUR 2), 26.10.2010-25.04.2011 (PSUR III).

**Wg ChPL** do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem terapii ofatumumabem należały:

- zakażenie dolnych dróg oddechowych, w tym zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych; neutropenia i niedokrwistość; wysypka – występujące **bardzo często** ( $\geq 1/10$ )
- posocznica, w tym posocznica neutropeniczna i wstrząs septyczny, zakażenie wirusem opryszczki, zakażenie układu moczowego; gorączka neutropeniczna, małopłytkowość, leukopenia; reakcje rzekomoanafilaktyczne, nadwrażliwość; tachykardia; niedociśnienie, nadciśnienie; skurcz oskrzeli, hipoksja, duszność, dyskomfort w klatce piersiowej, ból gardła i krtani, kaszel, zatkanie nosa; niedrożność jelita cienkiego, biegunka, nudności; pokrzywka, świąd, zaczerwienienie; ból pleców; zespół uwolnienia cytokin, gorączka, dreszcze, nadmierne pocenie się, zmęczenie – występujące **często** ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ );
- agranulocytoza, zaburzenia krzepnięcia, aplazja czerwonokrwinkowa, limfopenia; zespół rozpadu guza – występujące **niezbyt często** ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ).

#### **Analiza ekonomiczna - podsumowanie**

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia w dożywotnim horyzoncie czasowym.

**Technika analityczna:** Z powodu braku badań bezpośrednio porównujących ofatumumab z innym lekiem w rozpatrywanym wskazaniu, autorzy analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny uznali za niemożliwe obliczenie inkrementalnego współczynnika koszty efektywność (ICER). Uznano, że z powodu braku takich danych, najwłaściwszym sposobem przeprowadzenia analizy będzie zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych oraz obliczenie współczynnika efektywności kosztów dla terapii ofatumumabem.

Analiza przeprowadzona została z zastosowaniem modelu Markowa.

#### Wyniki analizy koszty - efektywność

| Ofatumumab                   | Wyniki analizy |
|------------------------------|----------------|
| Łączny koszt [PLN]           | [REDAKTED]     |
| Łączny efekt [miesiąc życia] | [REDAKTED]     |
| CER [PLN/miesiąc życia]      | [REDAKTED]     |

#### Uwagi analityków:

- w analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem paliatywnym schematem chemioterapii obejmującym podanie chlorambucylu z prednizonem;
- w analizie nie wyjaśniono z jakiego powodu wszystkie koszty składające się na łączny koszt leczenia ofatumumabem przypadające na jednego pacjenta w horyzoncie czasowym dożywotnim są niższe od tych samych kosztów obliczonych dla zastosowania ofatumumabu według przyjętego schematu (12 cykli). Może to wynikać z uwzględnienia w modelu wartości dotyczących skuteczności terapii pochodzących z badania Wierda 2010 (t.j. odsetek odpowiedzi na leczenie, mediana przeżycia, mediana czasu przeżycia do progresji, etc.). Niestety ze względu na brak dostępu do pliku zawierającego model do analizy ekonomicznej nie możliwe było sprawdzenie wyników;

#### Analiza wpływu na system ochrony zdrowia - podsumowanie

[REDAKTED]

#### Porównywane scenariusze

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

**Uwagi analityków:**



- w analizie nie podano źródła danych, na których autorzy oparli się określając udziały w rynku poszczególnych schematów leczenia

**Wyniki analizy – wariant I**

| Parametr                      | Rok 2012 | Rok 2013 |
|-------------------------------|----------|----------|
| „Scenariusz istniejący” [PLN] | ████████ | ████████ |
| „Scenariusz nowy” [PLN]       | ████████ | ████████ |
| Koszty inkrementalne [PLN]    | ████████ | ████████ |
| Zmiana kosztów                | ██████   | ██████   |

**Wyniki analizy – wariant II**

| Parametr                      | Rok 2012 | Rok 2013 |
|-------------------------------|----------|----------|
| „Scenariusz istniejący” [PLN] | ████████ | ████████ |
| „Scenariusz nowy” [PLN]       | ████████ | ████████ |
| Koszty inkrementalne [PLN]    | ████████ | ████████ |
| Zmiana kosztów                | ██████   | ██████   |

**Scenariusz uwzględniający zastosowanie schematu ██████████ - wyliczenia analityków AOTM**

Na podstawie modelu przekazanego przez podmiot odpowiedzialny wraz z analizą BIA, obliczono wyniki analizy podstawowej przy uwzględnieniu schematu ██████████ zastosowanego w analizie.

**Wyniki analizy – wariant I**

**Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant I**

| Parametr                      | Rok 2012 | Rok 2013 |
|-------------------------------|----------|----------|
| "scenariusz istniejący" [PLN] | ████████ | ████████ |
| "scenariusz nowy" [PLN]       | ████████ | ████████ |
| wydatki inkrementalne         | ████████ | ████████ |
| zmiana kosztów                | ██████   | ██████   |

**Wyniki analizy – wariant II**

**Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant II**

| Parametr                      | Rok 2012 | Rok 2013 |
|-------------------------------|----------|----------|
| "scenariusz istniejący" [PLN] | ████████ | ████████ |
| "scenariusz nowy" [PLN]       | ████████ | ████████ |
| wydatki inkrementalne [PLN]   | ████████ | ████████ |
| zmiana kosztów                | ██████   | ██████   |

## 8. Załączniki

- AW-1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Arzerra®
- AW-2. Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 23.03.2011 nr MZ-PLA-460-12508-5/GB/11
- AW-3. Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 12.09.2011 nr MZ-PLA-460-12508-5/GB/11
- AW-4. Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 07.10.2011 nr MZ-PLA-460-12508-9/GB/11
- AW-5. „Jakościowy przegląd badań z użyciem ofatumumabu (Arzerra®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) opornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem”, [REDAKOWANE]
- [REDAKOWANE] „Analiza efektywności kosztów refundacji ofatumumabu (preparat Arzerra®) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem”; [REDAKOWANE]
- [REDAKOWANE] „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji ofatumumabu (preparat Arzerra®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych pacjentów w Polsce”; [REDAKOWANE]
- AW-8. „Podstawy hematologii”, Wydanie II, Praca zbiorowa pod redakcją Anny Dmoszyńskiej i Tadeusza Robaka, Lublin 2008 (str. 289)
- AW-9. Wytyczne Polskiej Unii Onkologii – 2009
- AW-10. Warzocha K. „Przewlekła białaczka limfocytowa” Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 2: 37–46
- AW-11. Stanowisko eksperckie [REDAKOWANE]
- AW-12. Stanowisko eksperckie [REDAKOWANE]
- AW-13. Stanowisko eksperckie [REDAKOWANE]
- AW-14. Stanowisko eksperckie [REDAKOWANE]
- AW-15. Wytyczne British Committee for Standards in Haematology 2004
- AW-16. Wytyczne Italian Society of Hematology 2006
- AW-17. Wytyczne National Cancer Institute 2008
- AW-18. Wytyczne National Comprehensive Cancer Network 2010
- AW-19. Wytyczne European Society for Medical Oncology 2010
- AW-20. Wytyczne European Society for Medical Oncology 2011
- AW-21. Rekomendacja Scottish Medicines Consortium maj 2009
- AW-22. Rekomendacja HAS 2010
- AW-23. Rekomendacja NICE 2010
- AW-24. Wierda W. et al. “Ofatumumab As Single-Agent CD20 Immunotherapy in Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia” (*J Clin Oncol* 28. 2010)
- AW-25. Arzerra (Ofatumumab) Injection For Intravenous Use - FDA Oncologic Drugs Advisory Committee - Briefing Document
- AW-26. Arzerra (Ofatumumab) Injection For Intravenous Use - FDA Oncologic Drugs Advisory Committee - Briefing Document – summary
- AW-27. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Final analysis from the international trial of single-agent ofatumumab in patients with fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2010;116:921. Abstract.

- 
- AW-28. Coiffier B. et al. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1-2 study (Blood. 2008;111:1094-1100)
  - AW-29. Chowdhury O. et al. Ofatumumab in Advanced Stage Chronic Lymphocytic Leukaemia: Results of the UK Named Patient Compassionate Use Programme. (Br. J. Haematol. 2011)
  - AW-30. Nicolas Kluger *Citrobacter koseri* Cellulitis During Anti-CD20 Monoclonal Antibody (Ofatumumab) Treatment for B-cell Chronic Lymphocytic Leukaemia (Acta Derm Venereol; 90;99-100)
  - AW-31. Ofatumumab – Chronic lymphocytic leukemia: a last resort (Rev Prescrire May;30(319):337-1/337-3)
  - AW-32. Pismo Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2011 r.; MZ-PLA-460-12508-28/GB/11
  - AW-33. Karta oceny zgodności ocenianego raportu z obowiązującymi wytycznymi AOTM
  - AW-34. Pismo NFZ z dnia 30.09.2011r.; NFZ/CF/DGL/2011/073/0261/k/24726/TC
  - AW-35. Opakowania produktu Arzerra® dopuszczone do obrotu na terenie Unii Europejskiej wraz z numerami pozwoleń
  - AW-36. Rekomendacja Prezesa AOTM nr 90/2011 z dnia 19 grudnia 2011r.
  - AW-37. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 30/2011 z dnia 11 kwietnia 2011 r.
  - AW-38. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 13/2011 z dnia 28 lutego 2011 r.
  - AW-39. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 6/2011 z dnia 31 stycznia 2011r.