



## Rekomendacja nr 5/2012

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

z dnia 23 stycznia 2012 r.

### w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „podanie ofatumumabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) odpornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej

**Prezes Agencji rekomenduje** usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej podanie ofatumumabu we wskazaniu „leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) odpornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

#### Uzasadnienie rekomendacji

W ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej<sup>1</sup> **Prezes Agencji rekomenduje** usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej „podanie ofatumumabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) odpornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Skuteczność ofatumumabu w przedmiotowym wskazaniu oparta jest na dowodach o niskiej jakości, a określenie efektywności klinicznej przedmiotowego świadczenia w porównaniu do innych metod terapii nie jest możliwe. Ofatumumab został zarejestrowany jako lek sierocy. Terapia skierowana jest do wąskiej grupy pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem.

Istnieją inne metody terapeutyczne stosowane w przedmiotowym wskazaniu, a prognozowane koszty refundacji leku dla płatnika publicznego są wysokie. Efektywność kosztowa leku nie została udowodniona, co uwzględniły również inne agencje HTA – NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) i SMC (Scottish Medicines Consortium). Podobnie francuska HAS (Haute Autorité de Santé) wydała jedynie rekomendację warunkową ze względu na brak danych dotyczących efektywności klinicznej.

Prezes Agencji przychylił się również do informacji zawartej w Stanowisku Rady Konsultacyjnej<sup>1</sup>, iż w przypadku obniżenia ceny produktu leczniczego Arzerra® (ofatumumab) zasadność finansowania tego leku mogłaby zostać ponownie rozpatrzona.



## Problem zdrowotny

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 (ang. *natural killers*). W początkowym okresie choroba przebiega 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, pocenie się, 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).<sup>2</sup>

W przebiegu CLL stosunkowo często dochodzi do rozwoju powikłań autoimmunizacyjnych, takich jak niedokrwistość autoimmunohemolityczna (ok. 10–20% chorych), aplazja czysto czerwono krwinkowa, małopłytkowość autoimmunizacyjna i granulocytopenia autoimmunizacyjna. Wydaje się, że zespoły te nie pogarszają rokowania w CLL i chorzy zwykle dobrze reagują na leczenie. Odrębnym problemem zaburzeń odpornościowych w CLL jest obniżenie odporności, powodujące u niektórych chorych znacząco podatność na infekcje (zarówno wirusowe, jak i bakteryjne), które są u nich częstą przyczyną zgonów.<sup>2</sup>

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęściej występującym rodzajem białaczki 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, niż kobiety. CLL charakteryzuje się dużą heterogennością. Pomimo że jest to choroba o łagodnym przebiegu, 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.<sup>2</sup>

Zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów: odpowiednio w latach 2007, 2008, 2009 stwierdzono 1391, 1531, 1628 zachorowań oraz odpowiednio 1216, 1210 i 1196 zgonów.<sup>2</sup>

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.<sup>2</sup>

Według ekspertów klinicznych, do istotnych następstw choroby należą: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie, obniżenie jakości życia.<sup>2</sup>

## Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Zgodnie z wytycznymi Polskiej Unii Onkologii (PUO) z 2009 r., 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.

Wytyczne PUO 2009 wskazują zastosowanie przeciwciał monoklonalnych w leczeniu CLL, natomiast nie wymieniają w tym wskazaniu ofatumumabu.<sup>2</sup>

Decyzja o leczeniu stanowi wypadkową stopnia zaawansowania CLL, obecności objawów choroby utrudniających funkcjonowanie chorego oraz jej aktywności, ocenianej w pewnym okresie (minimum 2 miesiące). 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.<sup>2</sup>

### Opis wnioskowanego świadczenia

Ofatumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG1), które wiąże się specyficznie z określonym epitopem, obejmującym zarówno małą jak i dużą pętlę zewnątrzkomórkową antygeny CD20. Antygen CD20 jest przezbłonową 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 > 90% guzów). Antygen CD20 nie jest uwalniany z powierzchni komórki, ani przemieszczany do wnętrza komórki po związaniu z przeciwciałem. 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 umożliwi rekrutację naturalnych komórek cytotoksycznych (komórek NK) i tym samym indukcję śmierci komórki poprzez mechanizm cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał.<sup>2</sup>

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 choroba ta jest uznawana za rzadką.<sup>2</sup>

Omawiany produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania leku. Europejska Agencja Leków (EMA) dokonywać ma każdego roku przeglądu nowych informacji o produkcie, i w razie konieczności, nastąpi aktualizacja Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL).<sup>2</sup>

W Polsce ofatumumab jest obecnie finansowany w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Według danych NFZ, w roku 2010 wydano jedną zgodę na leczenie substancją czynną ofatumumab (koszt ■■■ PLN), w 2011 roku złożono 2 wnioski, a wydano jedną zgodę (kwota ■■■ PLN).<sup>2</sup>

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Arzerra® wskazany jest w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem.<sup>2</sup>

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego – podanie ofatumumabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) odpornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych.

### **Efektywność kliniczna**

Celem przedstawionego opracowania było wykazanie korzyści klinicznej zastosowania ofatumumabu, jako terapii kolejnego rzutu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej po wcześniejszym niepowodzeniu terapii fludarabiną i alemtuzumabem.

W wyniku przeprowadzonego przez autorów analizy systematycznego wyszukiwania, odnaleziono jedną publikację opisującą wieloośrodkowe badanie II fazy bez randomizacji i grupy kontrolnej. 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 (ang. *bulky lymphadenopathy*) będącą wynikiem obecności komórek nowotworowych w węzłach chłonnych (grupa BFR). Pacjenci przyjmowali dożylnie infuzje ofatumumabu w trakcie 8 tygodniowych, a następnie w 4 miesięcznych cykli terapeutycznych. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) ogółem w grupie pacjentów opornych na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem (DR, N = 59) wystąpiła u 58% (99% CI: 40; 74) pacjentów. W grupie pacjentów opornych na leczenie fludarabiną i masywną limfadenopatią (BFR, N = 79) odpowiedź na leczenie ogółem została odnotowana wśród 47% (99% CI: 32; 62) pacjentów. 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 masywną 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 masywną limfadenopatią oraz opornych na terapię fludarabiną (BFR), mediana długości odpowiedzi na leczenie wyniosła natomiast 5,6 (95% CI: 3,6; 7,0) miesiący. 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). Wśród pacjentów opornych na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem (DR), mediana czasu wolnego od progresji (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).<sup>2</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Według Charakterystki Produktu Leczniczego, do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem terapii ofatumumabem należą: 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 czerwonych krwinek, limfopenia; zespół rozpadu guza – występujące niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ).<sup>3</sup>

Autorzy analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny przeprowadzili ocenę bezpieczeństwa w oparciu o działania niepożądane, zidentyfikowane w trakcie prób klinicznych z wykorzystaniem leku Arzerra® w wielośrodkowym badaniu II fazy bez randomizacji i grupy kontrolnej (włączone do analizy efektywności klinicznej). Przeprowadzono również dodatkową analizę bezpieczeństwa, do której włączono 2 publikacje (badanie nierandomizowane, bez grupy kontrolnej i program leczenia indywidualnego). Wśród wszystkich odnotowanych ciężkich działań niepożądanych najczęstszymi były: zapalenia dolnych dróg oddechowych, działania niepożądane związane z powikłaniami septycznymi oraz neutropenia.

Prescrire 2010

W publikacji umieszczono informację, iż profil działań niepożądanych ofatumumabu wydaje się być podobny do terapii rytuksymabem, i obejmuje: reakcje nadwrażliwości, infekcje, zaburzenia kardiologiczne i neutropenię. Ponadto stwierdzono, iż w praktyce, pomimo ograniczonej ilości danych, korzystanie z ofatumumabu wydaje się być uzasadnione u chorych, którzy nie mają innych zatwierdzonych opcji terapeutycznych, ale co do których istnieje potrzeba wykonania dalszych badań.<sup>2</sup>

### **Efektywność kosztowa**

Celem analizy była ocena opłacalności refundacji ofatumumabu (preparat Arzerra®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych pacjentów opornych na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem, z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia, w horyzoncie dożywotnim.

Z powodu braku badań bezpośrednio porównujących ofatumumab do innego leku w rozpatrywanym wskazaniu, autorzy analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny uznali za niemożliwe obliczenie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów (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 o cyklu trwającym 28 dni.<sup>2</sup>

Ze względu na kategorię leku (lek sierocy), 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.<sup>2</sup>

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego, ofatumumab podawany jest zgodnie ze schematem: pierwsza infuzja – 300 mg 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. Przy uwzględnieniu powyższego schematu podawaniu leku 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 ■■■ PLN. Koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta w okresie dwóch lat od rozpoczęcia leczenia ofatumumabem wynosi ■■■ PLN, natomiast koszt leczenia działań niepożądanych przypadający na jednego pacjenta oszacowano w analizie na ■■■ PLN.<sup>2</sup>

Cena produktu leczniczego Azerra (ofatumumab) wynosi ■■■ PLN brutto za mg.

W przypadku zastosowania terapii ofatumumabem w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową opornych na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem, całkowity, średni koszt leczenia pacjenta w horyzoncie dożywotnim wynosi ok. ■■■ PLN, a całkowity efekt zdrowotny na miesiąc życia kształtuje się na poziomie 15,8 miesięcy. Wartość współczynnika CER w horyzoncie dożywotnim wynosi ■■■ PLN/miesiąc, a w 2-letnim – ■■■ PLN/miesiąc.<sup>2</sup>

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości - największe zmiany współczynnika CER obserwowano, przy nieuwzględnieniu dyskontowania efektów (spadek o ■■■ %) oraz przy przyjęciu minimalnej mediany czasu trwania odpowiedzi (wzrost o ■■■ %). W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości, w przypadku scenariusza optymistycznego zaobserwowano wzrost efektu zdrowotnego (o ■■■ %) przy jednoczesnym spadku kosztów. W przypadku scenariusza pesymistycznego odnotowano obniżenie efektu (o ■■■ %) przy równoczesnym spadku kosztów.<sup>2</sup>

## Wpływ na budżet płatnika

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. Populację docelową oszacowano na podstawie liczby osób leczonych alemtuzumabem. Na podstawie badania ankietowego założono, że 30-40% osób leczonych alemtuzumabem nie odpowiada na leczenie. Zgodnie z danymi sprzedażowymi produktu leczniczego MabCampath® (alemtuzumab) liczbę chorych przyjmujących ten preparat oszacowano na [REDACTED] pacjentów. Stąd populacja chorych przyjmujących ofatumumab włączona do analizy wynosi [REDACTED] osób. W analizie przyjęto 2 letni horyzont czasowy oraz przedstawiono wpływ na system ochrony zdrowia z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).<sup>2</sup>

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

- „scenariusz istniejący” – refundacja ofatumumabu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej leczenia PBL u pacjentów opornych na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem. Pacjenci nieobjęci leczeniem w ramach chemioterapii niestandardowej leczeni są za pomocą schematów ChI+P (chlorambucyl+prednizol) oraz R+CHOP (rytuksymab, winkrystyna, cyklofosfamid, prednizon, adriamecyna). Przyjęto następujące udziały w rynku poszczególnych schematów leczenia: ofatumumab [REDACTED]%, R+CHOP [REDACTED]%, ChI+P [REDACTED]%;
- „scenariusz nowy”: Wariant I - ofatumumab (preparat Arzerra®) pozostanie na wykazie świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej i obejmie wszystkich pacjentów kwalifikujących się do leczenia (udział w rynku 100%); Wariant II - ofatumumab (preparat Arzerra®) zostanie usunięty z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej. W tej sytuacji pacjenci z PBL, u których terapia fludarabiną oraz alemtuzumabem nie przyniosła oczekiwanych efektów, będą poddani leczeniu paliatywnemu. Przyjęto następujące udziały w rynku poszczególnych schematów leczenia: ChI+P [REDACTED]%, R+CHOP [REDACTED]%.<sup>2</sup>

Koszt leczenia z perspektywy NFZ (dla 12 cykli leczenia) przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem przypadający na jednego pacjenta oszacowano na [REDACTED] PLN.

Z danych NFZ wynika, iż leczenie ofatumumabem w ramach chemioterapii niestandardowej jednego pacjenta z przewlekłą białaczką limfocytową w ramach w 2010 r. generowało koszt płatnika (NFZ) w wysokości [REDACTED] PLN, natomiast do września 2011 r., leczenie również jednego pacjenta generowało koszt NFZ w wysokości [REDACTED] PLN.

Natomiast całkowity koszt chemioterapii w schemacie ChI+P stosowanej po niepowodzeniu terapii fludarabiną oraz alemtuzumabem w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [REDACTED] PLN. Całkowity koszt chemioterapii w schemacie R+CHOP stosowanej po niepowodzeniu terapii fludarabiną oraz alemtuzumabem w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [REDACTED] PLN.

W scenariusz istniejącym oszacowano wydatki płatnika publicznego w roku 2012 i 2013 na [REDACTED] PLN.

W wariantcie I scenariusza nowego, koszt zastąpienia dotychczas stosowanych terapii w leczeniu PBL, po niepowodzeniu chemioterapii fludarabiną oraz alemtuzumabem chemioterapią z zastosowaniem ofatumumabu, oszacowano na [REDACTED] PLN w 2012 roku i tyle samo w 2013 roku. Dodatkowe nakłady, które musiałyby zostać poniesione w sytuacji zastąpienia „scenariusza istniejącego” (refundacja ofatumumabu dla części pacjentów kwalifikujących się do terapii w ramach chemioterapii niestandardowej) „scenariuszem nowym” (refundacja ofatumumabu dla wszystkich pacjentów kwalifikujących się do leczenia) w roku 2012 i 2013 wzrosną o [REDACTED] % ([REDACTED] PLN; według oszacowań analityków AOTM – [REDACTED] PLN rocznie).

W wariantcie II scenariusza nowego, w sytuacji usunięcia ofatumumabu z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie chemioterapii niestandardowej, koszt leczenia pacjentów obecnie dostępnymi (najczęściej stosowanymi) terapiami, będzie dla płatnika publicznego wynosił [REDACTED] PLN

rocznie. W stosunku do scenariusza „istniejącego”, oznacza to spadek kosztów na leczenie analizowanej grupy pacjentów o ■ PLN rocznie (■ %), według oszacowań analityków AOTM – ■ PLN rocznie.<sup>2</sup>

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

### Rekomendacje kliniczne<sup>2</sup>

Odnaleziono łącznie 6 rekomendacji klinicznych, z czego trzy rekomendacje zalecają stosowanie ofatumumabu w CLL, pozostałe rekomendacje wymieniają inne leki stosowane w tym wskazaniu.<sup>2</sup>

British Committee for Standards in Haematology (BCSH, 2004 “Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia”, Wielka Brytania) zaleca w leczeniu I rzutu fludarabinę, FC oraz chlorambucyl, w leczeniu II rzutu – HDMP (wysokie dawki metyloprednizolonu), alemtuzumab, fludarabinę, FC oraz schemat CHOP.

Włoskie rekomendacje (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”) zalecają w leczeniu I rzutu FC oraz chlorambucyl, a w leczeniu II rzutu – fludarabinę w monoterapii lub w schemacie leczenia.

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”, USA) zalecają, obserwację pacjentów z nowo rozpoznaną B-CLL bez objawów choroby, we wczesnym stadium choroby (Rai 0, Binet A) bez rozpoczynania leczenia do czasu wystąpienia dowodów świadczących o postępie choroby. Pacjenci z chorobą oporną na leczenie, którzy nie odpowiadają na stosowanie standardowej chemioterapii, powinni zostać poddani allogenicznemu przeszczepowi macierzystych komórek krwiotwórczych. Wytyczne nie wymieniają ofatumumabu jako leku stosowanego w leczeniu CLL.

National Comprehensive Cancer Network; NCCN Guidelines Version 1.2011; 2010 “Clinical Practice Guidelines in Oncology”. Ofatumumab jest zalecany u pacjentów bez del(17p), del(11q)<sup>1</sup> w leczeniu II rzutu w przypadku nawrotu choroby (< 2 lat od I linii terapii, pacjenci < 70 lat, lub starsi bez znaczących chorób towarzyszących w chemioimmunoterapii). U pacjentów z del(17p) ofatumumab jest zalecany w leczeniu II rzutu (leczenie nie jest skuteczne u pacjentów z węzłami chłonnymi >5 cm). U pacjentów z del(11q) ofatumumab jest zalecany w leczeniu II rzutu w przypadku nawrotu choroby (< 2 lat od I linii terapii, pacjenci < 70 lat lub starsi bez znaczących chorób towarzyszących w chemioimmunoterapii).

European Society for Medical Oncology – ESMO, 2010 “Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and *follow-up*, Chronic lymphocytic leukemia”.

Wysokie dawki ofatumuabu są zalecane w leczeniu II rzutu w przypadku nawrotu choroby (≤1 rok od monoterapii lub ≤2lata od chemioimmunoterapii, bądź brak odpowiedzi na leczenie I rzutu-monoterapia).

European Society for Medical Oncology – ESMO, 2011 “ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”. Wytyczne ESMO z 2011 r., 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.

### Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych<sup>2</sup>

Odnaleziono trzy rekomendacje dotyczące finansowania ofatumumabu ze środków publicznych, z czego tylko jedna była pozytywna.

#### Scottish Medicines Consortium (SMC) 2010

Wstępna analiza badania bez randomizacji, z jednym ramieniem, przeprowadzonego na małej 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.

Haute Autorité de Santé (HAS) 2010

Nie jest możliwa ocena wkładu terapeutycznego tego leku. Jakość dostępnych danych nie jest wystarczająca dla dokonania oceny wpływu na śmiertelność chorych. W opinii komisji, Arzerra® nie poprawi jakości leczenia, jednakże może być stosowana tymczasowo, w oczekiwaniu na dodatkowe doniesienia naukowe.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2010

Ofatumumab nie jest rekomendowany w leczeniu PBL odpornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem. Pacjenci otrzymujący ofatumumab w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej odpornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem powinni mieć możliwość kontynuowania terapii, do momentu, aż lekarz uzna za zasadne jej przerwanie

Na podstawie odnalezionych danych stwierdzono, że ofatumumab jest refundowany: w Wielkiej Brytanii, Irlandii, Niemczech, Francji, Danii i warunkowo w Austrii. W pozostałych siedmiu krajach europejskich, nie jest refundowany.<sup>2</sup>

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 3 marca 2011 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-8365-393/GB/11) oraz pism z dnia 12 września 2011 r. (znak pisma: MZ-PLA-460-12508-5/GB/11) i z dnia 7 października 2011 r. (znak pisma: MZ-PLA-460-12508-9/GB/11), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w przedmiocie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie ofatumumabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) odpornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 5/2012 z dnia 23 stycznia 2012 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „podanie ofatumumabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) odpornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem” z wykazu świadczeń gwarantowanych.

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 5/2012 z dnia 23 stycznia 2012 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „podanie ofatumumabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) odpornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem” z wykazu świadczeń gwarantowanych.
2. Raport AOTM-OT-431-11/2011, Ofatumumab (Azerra®) we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej odpornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem, Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, 2012.
3. Charakterystyka produktu leczniczego.