



**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**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „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

Zastosowanie ofatumumabu stanowi nową opcję w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem. Dostępne obecnie dowody naukowe, sugerujące skuteczność ofatumumabu w analizowanym wskazaniu, są jednak skąpe i niskiej jakości (jedno badanie bez grupy kontrolnej, nieopublikowane wyniki końcowe). W oparciu o istniejące badania nie ma obecnie możliwości porównania efektywności klinicznej rozpatrywanej interwencji z innymi dostępnymi metodami leczenia. Rada wzięła pod uwagę względnie niską liczebność populacji docelowej, jak również fakt uwzględnienia ofatumumabu w niektórych wytycznych praktyki klinicznej. Jednocześnie zwrócono jednak uwagę na to, że ofatumumab nie jest jedyną opcją terapeutyczną dla analizowanej grupy pacjentów, a efektywność kosztu uzyskania dodatkowego efektu klinicznego, nie została wykazana w przedstawionej analizie ekonomicznej. Na wątpliwą efektywność kosztów stosowania ofatumumabu zwrócili uwagę inne Agencje HTA, uwzględniające w rekomendacjach koszty uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego – NICE i SMC. Również francuska agencja HAS, nie kierująca się kryteriami opłacalności, wydała jedynie rekomendację warunkową, w oczekiwaniu na dalsze dane dotyczące efektywności klinicznej. Prognozowane koszty dalszej refundacji ofatumumabu dla płatnika publicznego są wysokie, a w związku z prawdopodobnym wzrostem dostępności do alemtuzumabu mogą być jeszcze wyższe od oszacowanych w przedstawionej analizie. W przypadku obniżenia ceny produktu leczniczego Arzerra zasadność finansowania tego leku mogłaby zostać ponownie rozpatrzona.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko wydane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Ofatumumab (Arzerra®) we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej odpornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem” nr AOTM-OT-431-11/2011.¹

Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL; ICD: C 91.1) jest chorobą nowotworową limfocytów B (rzadko – limfocytów T lub komórek NK), w przebiegu której dochodzi do zahamowania apoptozy limfocytów, a w efekcie do ich akumulacji z naciekaniem szpiku kostnego, węzłów chłonnych, śledziony oraz rzadziej innych narządów.^{1,2}

Naturalna historia PBL charakteryzuje się dużą heterogennością. W początkowym okresie PBL przebiega bezobjawowo i jest wtedy wykrywana przypadkowo, podczas rutynowej kontroli



morfologii krwi. 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. Często przyczyną zgonów są infekcje wirusowe i bakteryjne, może również nastąpić transformacja do rozlanego chłoniaka z dużych komórek B – postaci chłoniaka o dużej złośliwości i pierwotnej oporności na leczenie. Systemami rokowniczymi są klasyfikacje Rai i Bineta, uwzględniające parametry kliniczne i laboratoryjne. Chorzy z PBL w stopniu zaawansowania A B i C w klasyfikacji Bineta przeżywają przeciętnie (mediana), odpowiednio, >10, 5 i 2 lata. W doborze terapii uwzględnia się również molekularne czynniki prognostyczne, przede wszystkim obecność del(17p) lub del(11q).^{1,2}

PBL 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.^{1,2} Liczebność populacji docelowej dla ocenianego świadczenia (pacjenci z PBL oporną na fludarabinę i alemtuzumab) eksperci kliniczni szacują na od kilku osób do 200 chorych rocznie.¹

Obecna standardowa terapia

Zgodnie z wytycznymi Polskiej Unii Onkologii aktualnie dostępne metody leczenia PBL są następujące: leki alkilujące (chlorambucyl, cyklofosfamid) ± prednizon, złożona chemioterapia zawierająca leki alkilujące ± antracykliny (schematy COP i CHOP), analogi puryn (kladrybina, fludarabina, pentostatyna), leczenie skojarzone z uwzględnieniem analogów puryn (schematy: FC, CC, FCM, CMC), przeciwciała monoklonalne (alemtuzumab, rytuksymab), chemioimmunoterapia (schematy: FCR, RCC, FluCam) oraz procedury przeszczepowe.²

Jako opcje terapeutyczne dla pacjentów opornych na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem eksperci kliniczni ankietowani przez Agencję wskazali schemat FCR, duże dawki metylprednizolonu oraz rytuksymab w skojarzeniu z dużymi dawkami metylprednizolonu albo z bendamustyną, podkreślając jednocześnie brak ścisłych standardów lub rekomendacji dotyczących postępowania w analizowanych przypadkach i dużą liczbę indywidualnych czynników rokowniczych, wpływających na wybór sposobu leczenia. Eksperci kliniczni ankietowani przez autorów analiz przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny właściwy dla produktu leczniczego Arzerra wskazali chlorambucyl z prednizonem i schemat R-CHOP (rytuksymab+CHOP).¹

Opis świadczenia

Ofatumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG1), które wiąże się specyficznie z określonym epitopem, obejmującym małą i dużą pętlę zewnątrzkomórkową antygeny CD20.³ Produkt leczniczy Arzerra, zawierający ofatumumab został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej w 2010 r., w procedurze dopuszczenia warunkowego (Europejska Agencja Leków będzie dokonywać corocznego przeglądu nowych informacji o produkcie).¹

Produkt Arzerra jest wskazany w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem.³ Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny leczenia ofatumumabem we wskazaniu zgodnym z przytoczonym wskazaniem rejestracyjnym.¹

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). Lek musi być podawany pod ścisłym nadzorem, w miejscu, w którym natychmiastowo dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji.³

Oceniane świadczenie jest finansowane w ramach programu chemioterapii niestandardowej.¹

Efektywność kliniczna

W ocenie efektywności klinicznej ofatumumabu w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem wykorzystano analizę efektywności klinicznej – przegląd systematyczny badań pierwotnych – przedłożoną przez podmiot odpowiedzialny właściwy dla produktu leczniczego Arzerra. Do wspomnianego przeglądu włączono jedno badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej: *Wierda 2010*. W publikacji z tego badania przedstawiono wyłącznie wyniki analizy częściowej (*interim*). W raporcie Agencji wymienione dane uzupełniono

wynikami zawartymi w doniesieniu konferencyjnym, zawierającym wyniki badania *Wierda 2010* uzyskane w analizie danych późniejszej, niż wyniki opublikowane.¹

W badaniu *Wierda 2010* ofatumumab zastosowano u pacjentów z PBL, w tym w podgrupie dorosłych pacjentów z PBL oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem (N=59). Leczenie ofatumumabem prowadzono przez 24 tygodnie, obserwację prowadzono do 24 mies., a następnie pacjent mógł być poddany przedłużonej obserwacji do 48 mies. od rozpoczęcia leczenia lub podjęcia innej terapii. W populacji pacjentów wykazujących oporność na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 13,7 (95% CI: 9,4; nie oszacowano górnej granicy przedziału) miesiący, a mediana czasu wolnego od progresji choroby – 5,7 (95% CI: 4,5; 8,0) miesiąca. Odpowiedź na leczenie ogółem odnotowano u 58% pacjentów – wszystkie odnotowane odpowiedzi były remisjami częściowymi. W podgrupie pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 1,8 miesiący, a mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi - 7,1 (95% CI: 3,7; 7,6) miesiąca. Przytoczone wyniki opublikowano jako wyniki analizy *interim*. Zgodnie z późniejszym doniesieniem konferencyjnym, przedstawiającym nieopublikowane wyniki określone jako „końcowe”, uzyskane w liczniejszej grupie pacjentów opornych na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem (N=95), mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 14,2 (95% CI: 9,8; 20,4) miesiąca, mediana czasu wolnego od progresji – 5,5 (95% CI: 3,9; 6,3) miesiąca, odpowiedź na leczenie uzyskano u 51% pacjentów, a mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi wyniosła 5,7 (95% CI: 3,7; 7,2) miesiąca.¹

Wytyczne Polskiej Unii Onkologii (2009) wskazują na zastosowanie przeciwciał monoklonalnych w leczeniu PBL – rytuksymabu i alemtuzumabu – natomiast nie wymieniają ofatumumabu.^{1,2} W wytycznych *European Society for Medical Oncology* (ESMO; 2010, 2011) i *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN; 2011) ofatumumab został wskazany jako jedna z licznych opcji leczenia PBL. Zgodnie z wytycznymi ESMO ofatumumab może być stosowany w leczeniu II linii, w nawrocie choroby w okresie ≤ 1 roku od monoterapii lub ≤ 2 lat od chemioimmunoterapii lub w przypadku braku odpowiedzi na leczenie I rzutu w monoterapii, u pacjentów niesprawnych fizycznie, bez del(17p), jako jedna z dostępnych opcji.^{1,4,5} W wytycznych NCCN ofatumumab wskazano jako jedną z kolejnych opcji leczenia w przypadku oporności na leczenie I linii lub nawrotu, u pacjentów z del(17p), del(11q) oraz bez wymienionych cech; w przypadku pacjentów bez del(17p) i del(11q) i pacjentów z del(11q) zalecenie dotyczy nawrotów, które nastąpiły w okresie krótszym niż 2 lata od leczenia I linii.^{1,6} Pozostałe zagraniczne rekomendacje kliniczne odnalezione przez Agencję zostały wydane, podobnie jak wytyczne PUO, przed rejestracją produktu Arzerra.¹

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Arzerra stosowanie ofatumumabu bardzo często związane jest z wystąpieniem zakażenia dolnych dróg oddechowych, w tym zapalenia płuc, zakażenia górnych dróg oddechowych, neutropenii, niedokrwistości i wysypki.^{1,3}

Do analizy bezpieczeństwa przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny włączono badania, w których pacjentów z PBL leczono ofatumumabem, bez względu na oporność na wcześniejsze terapie i zastosowaną dawkę. W badaniu *Wierda 2010*, w okresie pomiędzy pierwszym podaniem ofatumumabu a 30 dniem po ostatnim podaniu leku, najczęściej występowały: infekcje (67% pacjentów), kaszel (18%), biegunka (16%), anemia (16%), zmęczenie (15%), gorączka (15%), neutropenia (15%), duszność (13%), mdłości (11%) i wysypka (10%). Wśród wszystkich odnotowanych ciężkich działań niepożądanych najczęstszymi były zapalenia dolnych dróg oddechowych, do których zaliczono: zapalenie płuc, odoskrzelowe zapalenie płuc oraz zapalenie oskrzeli (16%) oraz powikłania septyczne (2%). Działania niepożądane uznane za związane z leczeniem odnotowano u 64% pacjentów włączonych do badania.¹

W ocenie *Prescrire* (2010) profil działań niepożądanych ofatumumabu, obejmujący reakcje nadwrażliwości, infekcje, zaburzenia kardiologiczne i neutropenię wydaje się być zbliżony do profilu bezpieczeństwa rytuksymabu.^{1,7}

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

W ocenie opłacalności stosowania ofatumumabu w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem wykorzystano analizę ekonomiczną przedłożoną przez podmiot odpowiedzialny. Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę

ekonomiczną ograniczoną do oszacowania kosztu uzyskania efektu zdrowotnego (CER – *cost-effectiveness ratio*) ofatumumabu – nie przeprowadzono analizy porównawczej.¹ Minister Zdrowia wyraził zgodę na opracowanie analizy ekonomicznej w ograniczonym zakresie, biorąc pod uwagę dane NFZ, wskazujące na minimalne zużycie ofatumumabu w Polsce (1 zgoda na leczenie rocznie w latach 2010 i 2011).^{1,8}

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w horyzoncie do 100. roku życia, z uwzględnieniem kosztu ofatumumabu, kosztów podania (hospitalizacja), monitorowania podczas leczenia ofatumumabem, leczenia działań niepożądanych ofatumumabu i kosztu chemioterapii paliatywnej. Wykorzystano model markowa. Koszt uzyskania 1 miesiąca życia w leczeniu ofatumumabem (CER_{1mż.}) oszacowano na [REDACTED]. W jednokierunkowej analizie wrażliwości największe zmiany współczynnika CER_{1mż.} powodowało niezdyktowanie efektów zdrowotnych i przyjęcie mediany czasu trwania odpowiedzi na poziomie dolnej granicy 95% CI; ponadto zwiększenie CER_{1mż.} związane było ze skróceniem horyzontu czasowego analizy (w 2-letnim horyzoncie czasowym CER_{1mż.} oszacowano na [REDACTED]).¹

W ocenie wpływu na budżet rozważanych zmian określonych przez zlecenie Ministra Zdrowia, tj. usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany sposobu lub poziomu finansowania ofatumumabu w rozpatrywanym wskazaniu, wykorzystano analizę wpływu na system ochrony zdrowia przedłożoną przez podmiot odpowiedzialny właściwy dla produktu leczniczego Arzerra oraz oszacowania własne Agencji. Przedstawioną analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w horyzoncie 2 lat, przy założeniu liczebności populacji docelowej równej 5 osobom rocznie. Dodatkowy koszt dla NFZ, wynikający z [REDACTED]

[REDACTED], oszacowano na [REDACTED] rocznie (alternatywne oszacowanie Agencji, po modyfikacji założeń dotyczących scenariusza „istniejącego”: [REDACTED] rocznie). W raporcie Agencji zwrócono ponadto uwagę na zawyżenie kosztów leczenia ofatumumabem w scenariuszu istniejącym przedstawionej analizie wpływu na budżet, w stosunku do rzeczywistych kosztów wykazywanych przez NFZ – w analizie podmiotu odpowiedzialnego koszt leczenia jednego pacjenta ofatumumabem oszacowano na blisko [REDACTED], podczas gdy dane NFZ wskazują, że koszt ten jest dwukrotnie niższy. Zawyżenie kosztów scenariusza istniejącego skutkuje niedoszacowaniem inkrementalnego kosztu [REDACTED] ofatumumabu. Oszczędności, jakie mogłyby wynikać z [REDACTED] ofatumumabu oszacowano na [REDACTED] (alternatywne oszacowanie Agencji: [REDACTED] rocznie).¹

Rada zwróciła uwagę na fakt, że oszacowanie docelowej populacji dla ofatumumabu na poziomie kilku osób, opierające się na obecnym zużyciu alemtuzumabu, jest prognozą wiarygodną jedynie w sytuacji ciągłego finansowania alemtuzumabu w ramach chemioterapii niestandardowej. W związku z zachodzącymi aktualnie zmianami w zakresie sposobu finansowania leków (wejście w życie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych) realizacja takiego scenariusza jest jednak mało prawdopodobna. W przypadku zmiany sposobu finansowania alemtuzumabu i – co za tym idzie – zwiększenia jego dostępności, liczniejsza niż obecnie będzie populacja leczona alemtuzumabem, wzrośnie więc również populacja osób ze stwierdzoną opornością na alemtuzumab, ze wskazaniami do leczenia ofatumumabem. Rada zauważyła również, że przy braku udokumentowanej przewagi klinicznej, koszt leczenia ofatumumabem (wg różnych oszacowań kształtujący się na poziomie [REDACTED] w przeliczeniu na 1 pacjenta)¹ jest wyższy od kosztów opcjonalnymi metodami leczenia, w tym od leczenia w schemacie R-CHOP (poniżej [REDACTED] zł na pacjenta)¹ i skojarzenia chlorambucylu z prednizonem (ok. [REDACTED] na pacjenta)¹.

Odnaleziono 3 rekomendacje zagranicznych agencji HTA, dotyczące finansowania ofatumumabu ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu – 2 negatywne (NICE 2010 i SMC 2010) i 1 pozytywną o charakterze tymczasowym (HAS 2010).¹ NICE negatywną rekomendację uzasadnia między innymi brakiem mocnych dowodów efektywności klinicznej ofatumumabu i związaną z tym niepewnością oszacowania wartości inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów; korzyści ze stosowania tego leku uznano za prawdopodobne, lecz trudne do ilościowego oszacowania na podstawie danych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny; za niedowiedzioną uznano

również innowacyjność ofatumumabu, mimo nieco innego mechanizmu działania w porównaniu z rytuksymabem.⁶ SMC za niezadowalające uznała przedstawione przez podmiot odpowiedzialny uzasadnienie kosztu leczenia, w stosunku do uzyskiwanych efektów zdrowotnych, ponadto wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej uznano za niewystarczającą.^{1,10} HAS dopuścił stosowanie ofatumumabu tymczasowo, pomimo braku możliwości oceny dodatkowych korzyści ze stosowania tego leku i jego wpływu na śmiertelność, w oczekiwaniu na dalsze dane.^{1,11}

Dodatkowe uwagi Rady

Rada sugeruje ponowne rozpatrzenie zasadności finansowania ofatumumabu ze środków publicznych w przypadku obniżenia ceny preparatu.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Piśmiennictwo

1. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Ofatumumab (Arzerra®) we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej odpornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem” nr AOTM-OT-431-11/2011. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, styczeń 2012
2. Robak T, Błoński JZ, Góra-Tybor J. Nowotwory z dojrzałych komórek B. Przewlekła białaczka limfocytowa. W: Krzakowski M (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Polska Unia Onkologii. Via Medica, Gdańsk 2009
3. Charakterystyka produktu leczniczego Arzerra 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, Arzerra 1000 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, (EMA)
4. Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010 May;21 Suppl 5:v162-4
5. Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M; ESMO Guidelines Working Group. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2011 Sep;22 Suppl 6:vi50-4
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™). Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 1.2011. National Comprehensive Cancer Network. <http://www.nccn.org/professionals/physicians/guidelines.asp>
7. Ofatumumab – Chronic lymphocytic leukemia: a last resort. Ofatumumab: chronic lymphocytic leukaemia: a last resort. Prescrire Int. 2010 Oct;19(109):201-3
8. Korespondencja z Ministerstwem Zdrowia. Pismo znak: MZ-PLA-460-12508-28/GB/11 z dnia 28 grudnia 2011 r.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence. Ofatumumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia refractory to fludarabine and alemtuzumab. NICE technology appraisal guidance 202. Issue date: October 2010
10. Scottish Medicines Consortium. Ofatumumab, 100mg concentrate for solution for infusion (Arzerra®). No. (626/10). 09 July 2010
11. Commission De La Transparence Avis 6 Octobre 2010 ARZERRA 100 mg, solution à diluer pour perfusion B/3 (CIP 577 117-9), B/10 (CIP 577 118-5)