



Arzerra[®] (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną.

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, styczeń 2017

[Redacted header text]

[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU	6
STRESZCZENIE.....	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD).....	12
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM	13
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	14
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA	14
2.3. ROZPOZNANIE PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ.....	15
2.4. OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY, POWIKŁANIA I ROKOWANIE	18
2.5. EPIDEMIOLOGIA PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ I OBCIĄŻENIE CHOROBA.....	22
2.6. CEL I SPOSOBY LECZENIA PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ	24
2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>)	29
2.8. PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA LIMFOCYTOWA JAKO CHOROBA RZADKA.....	36
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA.....	38
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	39
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU).....	40
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE).....	42
6. WYBÓR POPULACJI DOCELOWEJ I LICZEBNOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ.....	45
7. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ	48
7.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI	48
7.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	49
8. ASPEKTY REFUNDACYJNO-KOSZTOWE.....	51
8.1. KOSZT ORAZ SPOSÓB REFUNDACJI OCENIANEJ INTERWENCJI	51
8.2. KOSZT I SPOSÓB REFUNDACJI KOMPARATORA.....	52
9. BIBLIOGRAFIA.....	54
10. SPIS TABEL I SCHEMATÓW	57
11. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	59
12. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”.....	73

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ADL	ang. <i>Activities of daily living</i> ; Funkcjonalna ocena aktywności w trakcie dnia
AHS	ang. <i>Alberta Health Service</i> ; Kanadyjska organizacja odpowiedzialna za system ochrony zdrowia
allo-HTC	Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych krwi
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
BCR	ang. <i>B-cell receptor</i> ; Receptor B-komórkowy
BCSH	Ang. <i>British Committee for Standards in Hematology</i> ;
bd.	Brak danych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CCI	ang. <i>Charlson Comorbidity Index</i> ; Skala oceny wpływu chorób współtowarzyszących
CCR	Schemat kładrybina + chlorambucyl + rytuksymab
CD19; CD22	Antygeny B-komórkowe
CD23	Receptor o niskim powinowactwie dla immunoglobuliny E
CD38	Antygen, marker aktywacji komórkowej
CD5	Antygen T-komórkowy
CGA	ang. <i>Comprehensive Geriatric Assessment</i> ; Geriatryczna ocena stanu zdrowia
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIRS	ang. <i>Cumulative Illness Rating Scale</i> ; Skala oceny wpływu chorób współistniejących
CIRS-G	ang. <i>Cumulative Illness Rating Scale Geriatric</i> ; Skala oceny wpływu chorób współtowarzyszących u pacjentów w podeszłym wieku
CR	ang. <i>Complete Remission</i> ; Całkowita remisja
CR	ang. <i>Complete Response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
CrCl	Klirens kreatyniny
del(11q)	Delecja długich ramion chromosomu 11
del(13q)	Delecja długich ramion chromosomu 13
del(17p)	Delecja krótkich ramion chromosomu 17
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> , pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające
ESMO	Ang. <i>European Society of Medical Oncology</i>
FCR	Schemat fludarabina + chlorambucy + rytuksymab
FCR-lite	Schemat oparty na zredukowanych dawkach fludarabiny i cyklofosfamidu
FISH	ang. <i>Fluorescent In Situ Hybridization</i> ; Fluorescencyjna Hybrydyzacja In situ, technika cytogenetyczna, służąca do wykrywania w badanym materiale genetycznym określonej sekwencji DNA za pomocą fluorescencyjnych

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	sond DNA
FR	Schemat fludarabina + rytuksymab
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HOVON	ang. <i>Dutch/ Belgium Haemato-Oncology Foundation for Adults in the Netherlands</i> ; Holendersko belgijska fundacja hematologiczno-onkologiczna
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
IgM	Immunoglobulina M
IgVH	ang. <i>Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region</i> ; Część zmienna łańcuchów ciężkich immunoglobuliny
IgV _H	łańcuch ciężki immunoglobuliny.
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; Organizacja zrzeszająca ośrodki onkologiczne w Stanach Zjednoczonych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHMRC	ang. <i>National Health and Medical Research Council</i> ; Narodowa Rada Zdrowia i Badań Medycznych
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
NIHR	ang. <i>National Institute for Health and Research</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Badań i Zdrowia Publicznego
NK	ang. <i>Natural killers</i> ; Naturalne komórki cytotoksyczne
NZGG	ang. <i>New Zealand Guidelines Group</i> ; Nowozelandzka grupa ekspertów tworząca wytyczne praktyki klinicznej
ORR	ang. <i>Overall response rate</i> ; Całkowity odsetek odpowiedzi
OS	ang. <i>Overall survival</i> ; Całkowity czas przeżycia
PALG	Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PBL	Przewlekła białaczka limfocytowa
PCR	Schemat pentostatyna + cyklofosamid + rytuksymab
PFS	ang. <i>Progression-free survival</i> ; Czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICO	ang. <i>Population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
PML	ang. <i>Progressive multifocal leukoencephalopathy</i> ; Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia
PTHiT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
PUO	Polska Unia Onkologii
QoL	ang. <i>Quality of life</i> ; Jakość życia
R	Rytuksymab
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SIE	ang. <i>Italian Society of Hematology</i> ; Włoskie Towarzystwo Hematologiczne

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkocka Międzyuczelniana Sieć Wytycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
TLV	ang. <i>The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency</i> ; Szwedzka Agencja do spraw korzyści preparatów farmaceutycznych i dentystycznych
TP53	Gen kodujący białko p53 stanowiące czynnik transkrypcyjny o własnościach supresora nowotworowego
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
ZAP-70	Niereceptorowa białkowa kinaza tyrozynowa

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do ofatumumabu (produkt leczniczy Arzerra®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia pełną dawką fludarabiny.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Arzerra® (ofatumumab; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w ramach proponowanej modyfikacji istniejącego programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) B79. „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C.91.1)” [12].

SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla stosowania ocenianej technologii lekowej (ofatumumab, produkt leczniczy Arzerra®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem stanowią pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia pełną dawką fludarabiny,

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie ofatumumabu (produkt leczniczy Arzerra®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem,

(C) komparator (interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu), który stanowi obinutuzumab (produkt leczniczy Gazyvaro®) stosowany w skojarzeniu z chlorambucylem,

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej (całkowity czas przeżycia – ang. *overall survival*, OS; czas przeżycia wolny od progresji choroby – ang. *progression-free survival*, PFS; całkowita remisja – ang. *complete remission*, CR; całkowita odpowiedź na leczenie – ang. *complete response*; PR, częściowa odpowiedź na leczenie – ang. *partial response*; całkowity odsetek odpowiedzi – ang. *overall response rate*, ORR; czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, zgon, przeżycie bez niekorzystnych zdarzeń, konieczność wdrożenia kolejnej linii leczenia, czas do wdrożenia kolejnej linii leczenia, jakość życia – ang. *quality of life*, QoL) oraz profil bezpieczeństwa (występowanie poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych), działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, działań/zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania z leczenia, wystąpienie reakcji związanych z infuzją).

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECZYJNEGO

Przewlekła białaczka limfocytowa – (PBL, z ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia*) jest najczęściej występującą białaczką w krajach zachodnich, z 3-4 nowymi zachorowaniami na 100 000 osób w ciągu roku [16]. Stanowi chorobę nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów B występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach [17]. Definiowana jest jako monoklonalna limfocytoza B-komórkowa, trwająca co najmniej 3 miesiące, o wartości powyżej $5 \times 10^9/l$ lub bez względu na wysokość limfocytozy w przypadku obecności cytopenii we krwi obwodowej wtórnej do zajęcia szpiku [18]. Przewlekła białaczka limfocytowa należy do chłoniaków o niskim stopniu złośliwości i charakteryzuje się klonalnym rozrostem dojrzałych komórek limfoidalnych typu B. Istotą choroby jest wydłużony czas życia limfocytów i wynikająca stąd akumulacja dojrzałych komórek limfoidalnych o niskim potencjale proliferacyjnym [19].

Mechanizmy prowadzące do rozwoju przewlekłej białaczki limfocytowej pozostają wciąż nieznanne. Zaobserwowano jednak około 7-krotny wzrost zachorowań na przewlekłą

białaczkę limfocytową i 2,5-krotny wzrost zachorowań na inne nowotwory układu chłonnego (zwłaszcza na chłoniaki limfoplazmocytowe i białaczkę włochatokomórkową) wśród krewnych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową, co sugeruje znaczenie predyspozycji genetycznych w występowaniu choroby [18]. Ponadto, zidentyfikowano liczne dysregulacje genetyczne i epigenetyczne, które zaangażowane są w patomechanizm przewlekłej białaczki limfocytowej [21].

Przebieg kliniczny przewlekłej białaczki limfocytowej jest bardzo zróżnicowany i najczęściej bezobjawowy. W chwili rozpoznania u około 30% chorych nie występują żadne objawy choroby, a pacjenci zgłaszają się do lekarza z powodu wykrytej limfocytozy podczas rutynowej morfologii krwi obwodowej. Do objawów podmiotowych (nieswoistych, występujących u 5-10% chorych) przewlekłej białaczki limfocytowej należą: utrata masy ciała o $\geq 10\%$ w ciągu ostatnich 6 miesięcy, gorączka ($>38^{\circ}\text{C}$) utrzymująca się ≥ 2 tygodnie (bez współistnienia zakażenia), wzmożona potliwość, zwłaszcza w nocy, bez współistnienia zakażenia, utrzymująca się przez >2 tygodnie, znaczne osłabienie (≥ 2 w skali sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*), nadmierna męczliwość, uczucie pełności w jamie brzusznej i ból brzucha (objawy związane z powiększeniem śledziony) [17]. Natomiast objawy przedmiotowe przewlekłej białaczki limfocytowej obejmują: powiększenie węzłów chłonnych (u około 90% chorych), powiększenie śledziony (u około 50% chorych), powiększenie wątroby (u około 14% chorych), powiększenie innych narządów limfatycznych (pierścienia Waldeyera, migdałków); zajęcie narządów pozalimfatycznych (najczęściej skóry, u $<5\%$ chorych) [17].

Standaryzowany współczynnik zachorowalności na przewlekłą białaczkę limfocytową wynosi 4,2 na 100 000 osób w skali roku. Należy jednak pamiętać, że zachorowalność rośnie wraz z wiekiem i jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet (mężczyźni chorują 1,5-2 razy częściej niż kobiety), jak również u rasy kaukaskiej względem innych ras [18]. Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2013 roku w Polsce zarejestrowano 2 234 przypadki białaczki limfocytowej. Na podstawie przedstawionej liczebności pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w Polsce, analizowaną

jednostkę chorobową można zakwalifikować do grona **chorób rzadkich**.

Ogólnym celem leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej jest uzyskanie całkowitej remisji choroby (ang. *complete remission*; CR), wydłużenie czasu jej trwania (ang. *progression-free survival*, PFS), jak i wydłużenie całkowitego czasu przeżycia (ang. *overall survival*; OS) [18]. W pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej stosowane mogą być analogi puryn takie jak: fludarabina, kladrybina, pentostatyna w ramach monoterapii lub schematów skojarzonych. Cykl FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) lub CCR (kladrybina, cyklofosfamid, rytuksymab), podawany co 28 dni, zalecany jest u młodych chorych lub u starszych pacjentów, u których nie występują istotne choroby towarzyszące. **Natomiast u starszych pacjentów, lub chorych z przewlekłą białaczką limfocytową i chorobami współistniejącymi (czyli w populacji pacjentów nie kwalifikującej się do leczenia fludarabiną, zgodną z populacją docelową w niniejszej analizie) zalecane jest podawanie chlorambucylu w monoterapii albo w skojarzeniu z przeciwciałem anty-CD20 (rytuksymab, obinutuzumab, ofatumumab)**. Z kolei u starszych chorych bez poważnych chorób współistniejących, którzy jednak nie kwalifikują się do leczenia schematem FCR zalecana jest bendamustyna w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem. U chorych z delecją 17p lub mutacją TP53 stosowany może być alemtuzumab w monoterapii lub w schematach skojarzonych, a także immunochemioterapia, a w przypadku gdy jej zastosowanie jest przeciwwskazane - ibrutynib [17].

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie ofatumumabu w formie koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (produkt leczniczy Arzerra®). 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 dojrziałych limfocytów B, oraz na powierzchni komórek guzów wywodzących się z komórek B. Wiązanie ofatumumabu z epitopem w bliższej w stosunku do błony komórkowej części antygeny CD20 indukuje rekrutację i

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



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 przeciwciała [11]. **Oceniany produkt leczniczy Arzerra® 7 listopada 2008 roku otrzymał desygnację Komitetu ds. Leków Sierocych (EU/3/08/581) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach [32], a w dniu 19 kwietnia 2010 roku Komitet wydał decyzję o utrzymaniu statusu leku sierocego dla produktu leczniczego Arzerra® po wprowadzeniu leku do obrotu (EU/1/10/625) [37]. Należy również zaznaczyć, że w 2009 roku produkt leczniczy Arzerra® otrzymał status leku sierocego również w Stanach Zjednoczonych [38]. Mając na uwadze charakter schorzenia i niewielką liczbę chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, **produkt leczniczy Arzerra® można zaklasyfikować jako lek sierocy, a więc mający szczególne znaczenie dla systemu ochrony zdrowia.** Oszacowano, że liczba osób, które kwalifikowałyby się do leczenia produktem Arzerra® w Polsce w 2017 roku wynosi 100.**

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w pierwszej linii leczenia we wnioskowanym wskazaniu (u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową i z chorobami współistniejącymi, gdzie zastosowanie immunochemioterapii jest przeciwwskazane) zalecają stosowanie: **ofatumumabu w połączeniu z chlorambucylem** [16], [42], [49]–[50], [60], [61]–[62]; chlorambucylu w monoterapii [18], [45]–[46], [49]–[50], [59] lub w połączeniu z obinutuzumabem [16], [42], [49]–[50], [60], [61]–[62] lub w połączeniu z rytuksymabem [16], [42], [49]–[50], [51], [60], [61]–[62]; bendamustyny w monoterapii [18], [45]–[46]; zredukowanych dawek fludarabiny i cyklofosfamidu w schemacie FCR lub FC [18]; rytuksymabu w monoterapii [49]–[50] lub w połączeniu z bendamustyną [49]–[50], [51], [60]; fludarabiny w monoterapii [18], [45]–[46], w połączeniu z

rytuksymabem [51] lub w połączeniu z cyklofosfamidem [45]–[46]; kładrybiny w monoterapii [45]–[46] lub w połączeniu z cyklofosfamidem [45]–[46]; ibrutynib [49]–[50]; obinutuzumabu w monoterapii [49]–[50]. W przypadku pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w dobrym stanie ogólnym i przy braku chorób współistniejących zalecana jest terapia w schemacie FCR (fludarabina + cyklofosamid + rytuksymab) [16], [18], [42], [45]–[46], [49]–[50], [51], [59], [61]–[62], FR (fludarabina + rytuksymab) [49]–[50], PCR (pentostatyna + cyklofosamid + rytuksymab) [49]–[50], CCR (kładrybina + cyklofosamid + rytuksymab) [16], bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem [16], [42], [49]–[50], [61]–[62], ibrutynib [49]–[50]. Wymienione wyżej wytyczne praktyki klinicznej dotyczą pierwszej linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których zastosowanie immunochemioterapii jest przeciwwskazane. Należy zaznaczyć, że w niniejszej analizie wnioskowaną populację stanowią **pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczeni, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną.** W takiej populacji pacjentów zgodnie z brytyjskimi wytycznymi praktyki klinicznej zaleca jest zastosowanie ofatumumabu z chlorambucylem lub obinutuzumabu z chlorambucylem [42]–[43].

Obecnie w Polsce u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, niekwalifikującą się do leczenia fludarabiną w pierwszej linii leczenia, ze środków publicznych finansowana jest bendamustyna (produkt leczniczy Bendamustine Accord®; produkt leczniczy Bendamustine Actavis®; produkt leczniczy Bendamustine Glenmark®; produkt leczniczy Bendamustine Intas®; produkt leczniczy Bendamustine Sandoz®; produkt leczniczy Bendamustine STADA®; produkt leczniczy Levact®) w ramach listy leków refundowanych, dostępnych w aptece na receptę oraz obinutuzumab (produkt leczniczy Gazyvaro®) w ramach programu lekowego B.79 – obejmującym populację pacjentów zgodną z analizowanym wskazaniem (wnioskodawca ubiega się o finansowanie ofatumumabu - produktu leczniczego Arzerra® w ramach istniejącego programu lekowego B.79) [4].

Wnioskowana technologia – ofatumumab (produkt leczniczy Arzerra®), podobnie jak obinutuzumab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko CD20. Ofatumumab stanowi w pełni ludzkie

przeciwciała monoklonalne [11], natomiast obinutuzumab jest przeciwciałem humanizowanym (w około 95% stanowi białko ludzkie z wszczepionymi mysimi regionami o dużej zmienności lub regionami o określonej komplementarności) [14]. Przeciwciała te stosowane są w formie wlewów dożylnych, a u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową zaleca się ich stosowanie w skojarzeniu z chemioterapią [11], [14], [15].

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie ofatumumabu (produkt leczniczy Arzerra®) w ramach istniejącego programu lekowego B.79 – leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD10: C.91.1) zgodnie z proponowanymi modyfikacjami programu. Podstawowym kryterium kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego B.79 jest zdiagnozowana, wcześniej nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa, w przypadku której wdrożenie leczenia opartego na fludarabinie jest przeciwwskazane z powodu chorób współistniejących [12], a więc populacja docelowa jest zgodna z populacją wskazaną w Charakterystyce Produktu Lekowego Arzerra® [11]. W związku z powyższym obinutuzumab (stosowany w skojarzeniu z chlorambucylem, zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego Gazyvaro® i założeniami programu lekowego B.79) stanowi alternatywną technologię medyczną, która zostanie zastąpiona przez ofatumumab (stosowany w skojarzeniu z chlorambucylem [11]). Dlatego za odpowiedni komparator do porównania z ofatumumabem w analizowanym wskazaniu (leczenie przewlekłej białaczki limfatycznej u pacjentów wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną) uznano obinutuzumab - produkt leczniczy Gazyvaro®, ze względu na: wytyczne praktyki klinicznej, zarejestrowane wskazania do stosowania, populację docelową, sposób podania, mechanizm działania (przeciwciała monoklonalne), finansowanie ze środków publicznych w Polsce w ramach istniejącego programu lekowego NFZ; przy założeniu ubiegania się o refundację produktu Arzerra® w tej samej populacji docelowej, w której aktualnie jest finansowany produkt Gazyvaro®.

Do chwili obecnej (styczeń 2017 rok) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Prezes AOTMiT **nie wydali żadnych stanowisk/rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych** produktu

leczniczego Arzerra®, stosowanego w analizowanym wskazaniu [3]. Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Prezes AOTMiT nie rekomendują finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1).

Światowe agencje oceny technologii medycznych: australijska PBAC [69], brytyjska NICE [73], szkocka SMC [75] i TLV [85] rekomendują finansowanie ze środków publicznych ofatumumabu stosowanego w skojarzeniu z chlorambucylem lub bendamustyną w leczeniu z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Natomiast kanadyjska agencja CADTH [71] wydała negatywną rekomendację. Z kolei francuska agencja HAS [79]–[80] rekomenduje wpisanie ofatumumabu na listę leków podlegających refundacji w przypadku wykorzystania szpitalnego, w analizowanym wskazaniu. Agencje: niemiecka IQWiG [83], walijska AWMSG [77] oraz szwedzka SBU [84] nie oceniały do tej pory (styczeń 2017) zasadności finansowania ze środków publicznych ofatumumabu stosowanego w pierwszej linii leczenia u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową.

W przypadku komparatora, agencje: kanadyjska CADTH [72], brytyjska NICE [74], szkocka SMC [76] i australijska PBAC [70] rekomendują finansowanie ze środków publicznych obinutuzumabu (produkt leczniczy Gazyvaro®) stosowanego w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Francuska agencja HAS [81]–[82] rekomenduje wpisanie obinutuzumabu na listę leków podlegających refundacji w przypadku wykorzystania szpitalnego, w analizowanym wskazaniu Agencje: niemiecka IQWiG [83], walijska AWMSG [78], szwedzka SBU [84] oraz szkocka TLV [86] nie oceniały do tej pory (styczeń 2017) zasadności finansowania ze środków publicznych obinutuzumabu stosowanego w pierwszej linii leczenia u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową.

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



**WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW
REFUNDACYJNO-KOSZTOWYCH ANALIZY
PROBLEMU DECYZYJNEGO**

Obecnie produkt leczniczy Arzerra® nie jest finansowany ze środków publicznych i nie stanowi składnika żadnego świadczenia gwarantowanego w Polsce [4].

Za najbardziej optymalną strategię refundacyjną dla finansowania produktu leczniczego Arzerra® uznano finansowanie w ramach istniejącego programu lekowego B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C.91.1)” [12]. Zgodnie z art. 6 ust. 8. Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. [87] produkt Arzerra® będzie wydawany pacjentowi bezpłatnie, jako lek stosowany w ramach programu lekowego. Założono, że produkt leczniczy Arzerra® w programie lekowym będzie finansowany ze środków publicznych w ramach nowej grupy limitowej (brak spełnienia warunków, o których mowa w art. 15 ust. 2 i 3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [87]).

Na podstawie sugerowanych przez Wnioskodawcę cen zbytu netto równych [REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

Koszt dla płatnika publicznego jednego opakowania produktu Gazyvaro® (opakowanie 1 fiołka, 1 000 mg obinutuzumabum) – komparatora dla ocenianej interwencji, finansowanego w ramach programu lekowego B.79 jest równy 17 228,41 PLN (cena oficjalna, bez uwzględnienia porozumienia podziału ryzyka).

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do ofatumumabu (produkt leczniczy Arzerra[®], koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia pełną dawką fludarabiny.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Arzerra[®] (ofatumumab; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w ramach Programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C.91.1)” z uwzględnieniem niezbędnych modyfikacji aktualnie realizowanego Programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) B79 [12].

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (ofatumumab - produkt leczniczy Arzerra[®], koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących ofatumumabu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Arzerra[®] (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w analizowanym wskazaniu.

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z jednym z zarejestrowanych wskazań dla stosowania ocenianej technologii lekowej (ofatumumab, produkt leczniczy Arzerra®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem stanowią pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami oceniana interwencja (ofatumumab) stosowana jest:

- w skojarzeniu z chlorambucylem lub bendamustyną w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną/przewlekłej białaczki limfocytowej,
- w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej odpornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem
- w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem w leczeniu nawrotowej postaci przewlekłej białaczki limfocytowej [11].

W niniejszej analizie rozpatrywane wskazanie zawężono do leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną, w związku z ubieganiem się przez Wnioskodawcę o finansowanie produktu leczniczego Arzerra® (ofatumumab) w ramach istniejącego programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) – B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C.91.1)” z uwzględnieniem niezbędnych modyfikacji aktualnie realizowanego Programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) B79 [12]. Szczegółowe omówienie kryteriów włączenia i wykluczenia z leczenia w ramach programu lekowego zostało przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wykluczenia z leczenia w ramach programu lekowego NFZ oraz kryteria zakończenia udziału w programie, zgodnie z proponowanymi modyfikacjami [13].

Kryteria kwalifikacji
Do leczenia kwalifikowani są pacjenci ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką limfocytową CD20+ spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria: 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej; 3) przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny; 4) parametry: a) CrCl (Creatine Clearance): >30ml/min oraz < 70ml/min lub b) liczba punktów wg skali <i>Cumulative Inness Rating Score</i> (CIRS) > 6; 5) stan sprawności według WHO: 1; 6) obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia wg propozycji <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating (The National Cancer Institute-Working Group (WCLL))</i> ; 7) ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HbCAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HbCAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych.
Kryteria umożliwiające włączenie do programu
1) aktywność AST lub ALT przekraczająca ponad 5 razy wartość górnej granicy normy; 2) stężenie bilirubiny przekraczające 3 razy wartość górnej granicy normy; 3) niewydolność co najmniej jednego narządu/układu ocenioną na 4 wg klasyfikacji CIRS, z wyjątkiem zaburzeń oczu, uszu, nosa, gardła i krtani.
Określenie czasu leczenia w programie
Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia. Maksymalny czas leczenia wynosi 12 cykli.

Kryteria kwalifikacji
Kryteria wyłączenia z programu
1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na obinutuzumab lub którykolwiek ze składników preparatu lub na białka mysie; 2) progresja choroby w trakcie leczenia; 3) obecność objawów ciężkiego zakażenia; 4) ciąża; 5) rezygnacja pacjenta.

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Przewlekła białaczka limfocytowa – (PBL, z ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia*) jest najczęściej występującą białaczką w krajach zachodnich, z 3-4 nowymi zachorowaniami na 100 000 osób w ciągu roku [16]. Stanowi chorobę nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów B występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach [17]. Definiowana jest jako monoklonalna limfocytoza B-komórkowa, trwająca co najmniej 3 miesiące, o wartości powyżej $5 \times 10^9/l$ lub bez względu na wysokość limfocytozy w przypadku obecności cytopenii we krwi obwodowej wtórnej do zajęcia szpiku [18]. Przewlekła białaczka limfocytowa należy do chłoniaków o niskim stopniu złośliwości i charakteryzuje się klonalnym rozrostem dojrzałych komórek limfoidalnych typu B. Istotą choroby jest wydłużony czas życia limfocytów i wynikająca stąd akumulacja dojrzałych komórek limfoidalnych o niskim potencjale proliferacyjnym [19].

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) klasyfikuje przewlekłą białaczkę limfocytową w rozdziale II „Nowotwory (C00–D48)” w podrozdziale „Nowotwory złośliwe, o potwierdzonym lub przypuszczalnym pierwotnym charakterze, tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (C81–C96)”. Przewlekła białaczka limfocytowa sklasyfikowana została pod kodem C.91.1 [36].

Populację docelową stanowią pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczeni, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Pacjenci nie kwalifikują się do tego leczenia ze względu na przeciwwskazania do stosowania fludarabiny w pełnych dawkach ze względu na choroby współistniejące istotnie pogarszające stan ogólny [12]. Zaleca się także zachowanie dużej ostrożności w podawaniu fludarabiny osobom w podeszłym wieku [20].

2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA

Mechanizmy prowadzące do rozwoju przewlekłej białaczki limfocytowej pozostają wciąż nieznanne. Zaobserwowano jednak około 7-krotny wzrost zachorowań na przewlekłą białaczkę limfocytową i 2,5-krotny wzrost zachorowań na inne nowotwory układu chłonnego (zwłaszcza na chłoniaki limfoplazmocytozowe i białaczkę włochatokomórkową) wśród krewnych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową, co sugeruje znaczenie predyspozycji genetycznych w występowaniu choroby [18].

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Ponadto, zidentyfikowano liczne dysregulacje genetyczne i epigenetyczne, które zaangażowane są w patomechanizm przewlekłej białaczki limfocytowej [21]. Natomiast na podstawie heterogenności części zmiennej łańcuchów ciężkich (IgVH, z ang. *Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region*) i drugorzędowych zmian genetycznych wyróżniono dwa podtypy przewlekłej białaczki limfocytowej, które istotnie różnią się przebiegiem klinicznym:

- przewlekła białaczka limfocytowa z hipermutacją genów IgVH (homologia w stosunku do konfiguracji zarodkowej < 98%), która występuje u ponad połowy chorych, ma zwykle łagodny przebieg kliniczny i przez wiele lat nie wymaga leczenia;
- przewlekła białaczka limfocytowa bez hipermutacji genów IgVH (homologia w stosunku do konfiguracji zarodkowej > 98%), która zwykle już w chwili rozpoznania cechuje się wyższym stopniem zaawansowania, gorszą odpowiedzią na leczenie i agresywniejszym przebiegiem klinicznym; u części chorych występują także niekorzystne zaburzenia cytogenetyczne [18].

Na podstawie analizy profilu ekspresji genów oraz badania cech morfologicznych i fenotypowych, nie wykazano istotnych różnic pomiędzy oboma podtypami przewlekłej białaczki limfocytowej [18].

Zwiększenie częstości mutacji (hipermutacja) w obrębie genów *IgVH* w komórkach białaczkowych może świadczyć o wcześniejszym kontakcie ich komórki prekursorowej z antygenem i następującą selekcją antygenowo swoistych limfocytów z identyczną konfiguracją receptora B-komórkowego (BCR, ang. *B-cell receptor*). Stwierdzenie to oparto na obserwacji częstszego (niż wynikałoby to z chaotycznej proliferacji limfocytów B) występowania określonych sekwencji BCR w klonach komórek białaczkowych. Sugeruje się, że antygenem powodującym tę selektywność może być czynnik egzogeny występujący w określonym środowisku, co tłumaczyłoby zróżnicowanie geograficzne występowania przewlekłej białaczki limfocytowej. Jednak z drugiej strony może to świadczyć o wywodzeniu się limfocytów białaczkowych z klonu limfocytów autoreaktywnych, czego potwierdzeniem może być częste występowanie epizodów powikłań autoimmunologicznych w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej pod postacią niedokrwiistości [18].

Ogólnie wiadomo, że przewlekła białaczka limfocytowa występuje rodzinnie u około 10% chorych. Zdarza się także, że w rodzinie chorego pojawiają się inne rodzaje chłoniaków.

2.3. ROZPOZNIANIE PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ

Rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej opiera się na stwierdzeniu w badaniu morfologii krwi obwodowej:

- monoklonalnej limfocytozy B-komórkowej trwającej co najmniej 3 miesiące o wartości powyżej $5 \times 10^9/l$ lub

- bez względu na wysokość limfocytozy we krwi obwodowej obecność w niej cytopenii wtórnej do zajęcia szpiku przez komórki białaczkowe [18].

W ramach rozpoznania przewlekłej białaczki limfocytowej możliwe jest również przeprowadzenie badań pomocniczych, w których stwierdza się:

- **w morfologii krwi obwodowej:** limfocytozę (>5 000/ μ l, przeciętnie \sim 30 000/ μ l), z przeważającymi małymi, dojrzałymi morfologicznie limfocytami i charakterystycznymi jądrami uszkodzonych limfocytów (tzw. cienie Gumprechta); niedokrwistość i małopłytkowość (w postaciach zaawansowanych wskutek wyparcia prawidłowej hematopoezy przez klon białaczkowy; w każdym stadium w mechanizmie autoimmunologicznym),
- **w biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji szpiku:** prawidłową lub zwiększoną komórkowość szpiku, zwiększony odsetek limfocytów (zwykle >30% limfocytów),
- **w badaniu immunofenotypowym krwi lub szpiku:** charakterystyczną koekspresję antygenów B-komórkowych (CD19, CD22), CD23 oraz antygeny T-komórkowego CD5,
- **w badaniach cytogenetycznych i molekularnych:** zalecanym badaniem przed każdym kolejnym leczeniem jest FISH krążących limfocytów; nie ma jednej charakterystycznej dla przewlekłej białaczki limfocytowej aberracji cytogenetycznej, przed każdym kolejnym leczeniem zaleca się badanie FISH krążących limfocytów w kierunku najczęstszych anomalii o znaczeniu rokowniczym: del(13q), trisomia 12, del(11q), del(17p). Obecność del(17p) i/lub mutacji genu *TP53* świadczy o niekorzystnym rokowaniu i oporności na standardową immunochemioterapię;
- **w innych badaniach laboratoryjnych:** dodatni bezpośredni odczyn Coombsa (u 35%), hipogammaglobulinemia (u \sim 8%) [17].

Zaleca się, aby w rozpoznaniu przewlekłej białaczki limfocytowej klonalność limfocytozy została potwierdzona immunofenotypowaniem za pomocą cytometrii przepływowej poprzez wykazanie obecności na powierzchni komórek białaczkowych antygenów CD19, CD20, CD5, CD23 i łańcuchów lekkich lambda lub kappa. Natomiast przeprowadzenie badania szpiku nie jest niezbędne do rozpoznania, ale może pozwolić na wyjaśnienie przyczyn cytopenii we krwi obwodowej oraz ocenić skuteczność leczenia (m.in. spełnienie kryteriów całkowitej remisji). Natomiast wykonanie biopsji węzłów chłonnych wskazane jest tylko w razie wątpliwości diagnostycznych bądź podejrzenia transformacji chłoniakowej [18].

W ramach rozpoznania różnicowego przewlekłej białaczki limfocytowej należy brać pod uwagę przede wszystkim monoklonalną limfocytozę B-komórkową (ang. *monoclonal B-cell lymphocytosis*) i przetrwałą poliklonalną limfocytozę B-komórkową (ang. *persistent polyclonal B-cell lymphocytosis*), jak również inne nowotwory układu chłonnego z małych limfocytów takie jak: prolimfocytowa białaczka B-komórkowa, chłoniak z małych limfocytów B (ang. *small lymphocytic lymphoma*), chłoniak węzłowy

strefy brzeżnej (ang. *nodal marginal zone lymphoma*) czy chłoniak z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*). Monoklonalna limfocytoza B-komórkowa charakteryzuje się wartością poniżej $5 \times 10^9/l$, immunotyp może być podobny do klasycznej postaci lub odmienny, ale nie obserwuje się limfadenopatii, organomegalii, cytopenii „z wyparcia” lub objawów ogólnych choroby. Należy jednak zaznaczyć, że możliwa jest transformacja monoklonalnej limfocytozy B-komórkowej do przewlekłej białaczki limfocytowej, w odsetku 1-2% rocznie. Z kolei przetrwała poliklonalna limfocytoza B-komórkowa charakteryzuje się immunofenotypem prawidłowych limfocytów B i obecnością poliklonalnych immunoglobulin IgM. Natomiast dla chłoniaka z małych limfocytów B charakterystyczna jest limfocytoza krwi obwodowej poniżej $5 \times 10^9/l$ o immunofenotypie identycznym jak w przewlekłej białaczce limfocytowej oraz obecność limfadenopatii i brak cytopenii wtórnych do zajęcia szpiku kostnego. Przebieg kliniczny prolimfocytowej białaczki B-komórkowej jest podobny do przewlekłej białaczki limfocytowej, ale zdecydowanie częściej występuje splenomegalia przy braku limfadenopatii, odsetek prolimfocytów we krwi obwodowej stanowi ponad 55% wartości limfocytozy, a komórki białaczkowe są często CD5- i silnie CD20+. Z kolei chłoniaka węzłowego strefy brzeżnej, jak i chłoniaka z komórek płaszczka odróżnia się od przewlekłej białaczki limfocytowej na podstawie odmiennego immunofenotypu nowotworowych limfocytów (zwłaszcza w zakresie antygenów CD5, CD23 i cykliny D1) [18].

Według kryteriów *National Cancer Institute*, stwierdzenie u pacjenta wszystkich poniższych objawów pozwala na zdiagnozowanie przewlekłej białaczki limfocytowej:

- limfocytoza krwi obwodowej $\geq 5000/\mu l$,
- limfocyty morfologicznie dojrzałe, a prolimfocyty i komórki limfoplazmacytoidalne stanowią $< 5\%$,
- limfocyty z biopsji aspiracyjnej szpiku stanowią $> 30\%$ komórek, przy prawidłowej komórkowości szpiku,
- monoklonalna ekspresja łańcuchów lekkich immunoglobulin,
- ekspresja markerów linii B (CD19, CD20, CD23),
- ekspresja CD5 [25].

Decyzja o wdrożeniu leczenia zależy od stadium zaawansowania przewlekłej białaczki limfocytowej, szybkości narastania i występowaniu objawów choroby, występowaniu schorzeń współistniejących, wieku chorego. Dane statystyczne wykazują, że około 1/3 chorych ma chorobę stabilną i może nigdy nie wymagać leczenia, około 1/3 ma powolną progresję, a u 1/3 proces chorobowy postępuje szybko. Chorzy w stadium zaawansowania 0-II wg klasyfikacji Rai'a (szczegóły klasyfikacji przedstawiono w tabeli 2), bez objawów towarzyszących, takich jak objawy ogólne, zaburzenia odporności i bez dużej masy guza (niezbyt wysoka limfocytoza, niezbyt wielkie powiększenie węzłów chłonnych, wątroby lub śledziony) wymagają jedynie obserwacji. Obowiązuje okresowe badanie morfologii krwi, badanie przedmiotowe i podmiotowe. Jeśli w czasie pierwszych 6 miesięcy dojdzie do podwojenia limfocytozy,

świadczy to o progresywnej postaci przewlekłej białaczki limfocytowej. Zachodzi wówczas konieczność rozpoczęcia leczenia. W innych przypadkach chory nadal podlega jedynie kontroli, a leczenie zostaje włączone w przypadku progresji choroby. Chorzy w III i IV stadium według klasyfikacji Rai'a wymagają wdrożenia leczenia [27].

Wnioskowaną populację stanowią pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową, wymagający zastosowania pierwszej linii leczenia i niekwalifikujący się do terapii fludarabiną, z powodu chorób współistniejących. Ilościowa ocena obciążenia pacjenta chorobami współistniejącymi ma znaczenie głównie w odniesieniu do badań klinicznych, ale może być także przydatna w codziennej praktyce klinicznej przy kwalifikacji chorych do leczenia. Obecnie najbardziej rozpowszechniona jest skala *Cumulative Illness Rating Score* (CIRS), z użyciem której ciężkość chorób współistniejących dotyczących poszczególnych układów i narządów ocenia się w skali od 0 do 4. Ocenie podlegają kolejno: serce, ciśnienie tętnicze, układ naczyniowy, układ oddechowy, uszy/nos/gardło, górna część przewodu pokarmowego, dolna część przewodu pokarmowego, wątroba, nerki, układ moczowo-płciowy, układ mięśniowo-szkieletowy, układ narządów dokrewnych/metabolizm, układ nerwowy oraz zaburzenia psychiczne. Zero punktów oznacza brak jakiegokolwiek dysfunkcji, 1 punkt wskazuje na dysfunkcję łagodną lub istniejącą w przeszłości chorobowej dysfunkcję o znaczeniu klinicznym, 2 punkty — dysfunkcję umiarkowaną lub chorobę wymagającą rozpoczęcia leczenia, 3 punkty — ciężkie/przewlekłe, znaczące upośledzenie funkcji lub przewlekłą i źle kontrolowaną chorobę, wreszcie 4 punkty przyznaje się w przypadku upośledzenia funkcji bardzo ciężkiego stopnia, wymagającego natychmiastowego leczenia. Za najwyższą dopuszczalną łączną wartość punktową dla pacjenta, u którego można zastosować fludarabinę najczęściej przyjmuje się 6 punktów, a pacjentów z wyższą liczbą punktów zalicza się do grupy nie kwalifikującej się do terapii fludarabiną. Zaletą skali *Cumulative Illness Rating Score* jest prostota jej stosowania, natomiast wadą podobna waga przypisywana chorobom o różnym rzeczywistym wpływie na tolerancję chemioterapii (np. choroby narządu ruchu i choroby układu krążenia). Ocena ciężkości schorzenia jest też często obciążona znacznym subiektywizmem [20].

2.4. OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY, POWIKŁANIA I ROKOWANIE

Przebieg kliniczny przewlekłej białaczki limfocytowej jest bardzo zróżnicowany i najczęściej bezobjawowy. W chwili rozpoznania u około 30% chorych nie występują żadne objawy choroby, a pacjenci zgłaszają się do lekarza z powodu wykrytej limfocytozy podczas rutynowej morfologii krwi obwodowej. Po wykonaniu rozmazu krwi obserwuje się obecność charakterystycznych komórek białaczkowych, małych, dojrzałych limfocytów z wyraźnie zaznaczoną granicą cytoplazmy oraz gęstym jądrem, jak i liczne fragmenty niedojrzałych limfocytów, które uległy rozpadowi (tzw. cienie Gumprechta) [18].

Do objawów podmiotowych (nieswoistych, występujących u 5-10% chorych) przewlekłej białaczki limfocytowej należą:

- utrata masy ciała o $\geq 10\%$ w ciągu ostatnich 6 miesięcy,
- gorączka ($>38^{\circ}\text{C}$) utrzymująca się ≥ 2 tygodni (bez współistnienia zakażenia),
- wzmożona potliwość, zwłaszcza w nocy, bez współistnienia zakażenia utrzymująca się przez >2 tygodni,
- znaczne osłabienie (≥ 2 w skali sprawności ECOG),
- nadmierna męczliwość,
- uczucie pełności w jamie brzusznej i ból brzucha (objawy związane z powiększeniem śledziony) [17].

Natomiast objawy przedmiotowe przewlekłej białaczki limfocytowej obejmują:

- powiększenie węzłów chłonnych (u około 90% chorych),
- powiększenie śledziony (u około 50% chorych),
- powiększenie wątroby (u około 14% chorych),
- powiększenie innych narządów limfatycznych (pierścienia Waldeyera, migdałków);
- zajęcie narządów pozalimfatycznych (najczęściej skóry, u $<5\%$ chorych) [17].

W części przypadków przebieg przewlekłej białaczki limfocytowej jest od początku agresywny i prowadzi do zgonu w ciągu 2–3 lat lub po fazie łagodnego przebiegu kończy się okresem ciężkich powikłań i zgonem (po 5–10 latach). Natomiast łagodny przebieg choroby z czasem przeżycia do 10–20 lat występuje u mniej niż 30% chorych. W łagodnym przebiegu choroby zgonu zwykle są związane z progresją przewlekłej białaczki limfocytowej lub z zakażeniem [17].

Do przewidywania przebiegu choroby jak i stopnia jej zaawansowania, który decyduje o rozpoczęciu leczenia służy klasyfikacja Raia lub klasyfikacja Bineta. W poniższych tabelach przedstawiono kryteria poszczególnych klasyfikacji [17].

Tabela 2. Klasyfikacja kliniczna przewlekłej białaczki limfocytowej wg Raia [17].

Parametr	Stopień				
	0	I	II	III	IV
Limfocytoza	+	+	+	+	+
Powiększenie węzłów chłonnych	-	+	+/-	+/-	+/-
Powiększenie śledziony lub wątroby	-	-	+	+/-	+/-
Niedokrwistość (Hb<11 g/dl)	-	-	-	+	+/-
Małopłytkowość ($<100\ 000/\mu\text{l}$)	-	-	-	-	+
Mediana przeżycia (lata)	12,5	8,4	6	1,5	

Tabela 3. Klasyfikacja kliniczna przewlekłej białaczki limfocytowej wg Bineta [17].

Stopień	Odsetek chorych ^	Charakterystyka kliniczna i hematologiczna	Mediana przeżycia (lata)
A	60	zajęcie <3 obszarów limfatycznych ^	>10
B	30	zajęcie ≥3 obszarów limfatycznych ^	5
C	10	niedokrwistość (Hb <10 g/dl) lub małopłytkowość (<100 000/μl)	2

^ spośród 5 obszarów: powiększenie węzłów chłonnych (jedno- lub obustronnie) szyjnych, pachowych, pachwinowych, śledziony, wątroby

Możliwa jest również ocena stopnia zaawansowania przewlekłej białaczki limfocytowej za pomocą zmodyfikowanej klasyfikacji Rai, której szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej [18].

Tabela 4. Klasyfikacja kliniczna przewlekłej białaczki limfocytowej wg zmodyfikowanej klasyfikacji Rai [18].

Stopień zaawansowania PBL	Parametr
Niskie ryzyko	Limfocytoza bezwzględna > 5,0 g/l
Pośrednie ryzyko	Limfocytoza bezwzględna > 5,0 g/l i limfadenopatia, i/lub hepatosplenomegalia
Wysokie ryzyko	Limfocytoza bezwzględna > 5,0 g/l i hemoglobina < 11 g/dl, i/lub małopłytkowość (< 100 g/l)*

*Z wyjątkiem niedokrwistości i małopłytkowości o podłożu autoimmunologicznym i/lub zależnych od innych przyczyn, niezwiązanych z przewlekłą białaczką limfocytową.

Wszystkie trzy klasyfikacje wyróżniają: wczesny okres choroby (Rai 0, Rai zmodyfikowany 1 lub Binet A), pośredni (Rai I–II, Rai zmodyfikowany 2 lub Binet B) i zaawansowany (Rai III–IV, Rai zmodyfikowany 3 lub Binet C). Aby przeprowadzić ocenę stopnia zaawansowania przewlekłej białaczki limfocytowej u każdego pacjenta należy wykonać dokładne badania podmiotowe, przedmiotowe, laboratoryjne i obrazowe [18].

Tabela 5. Klasyfikacja kliniczna przewlekłej białaczki limfocytowej uwzględniająca nowe czynniki prognostyczne [25].

Czynnik prognostyczny	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko
Klasyczne czynniki prognostyczne		
System Bineta	A	B, C
Naciekanie szpiku kostnego	Nierozlany	Rozlany
Atypowa morfologia	Tak	Nie
Czas zdwojenia limfocytozy	≤12 miesięcy	>12 miesięcy
Nowe czynniki prognostyczne		
Markery surowicze*	Prawidłowe	Podwyższone
Kariotyp	Prawidłowy, 13q-	11q-; 17p-
CD38	≤30%	>30%
IgV_H	Zmutowany	Niezmutowany
ZAP-70	Ujemny	Dodatni

*β2-mikroglobulina; kinaza tymidynowa; sCD23; IgV_H-łańcuch ciężki immunoglobuliny.

Powikłaniami w przewlekłej białaczce limfocytowej są: zakażenia i cytopenie autoimmunizacyjne (w szczególności niedokrwistość autoimmunohemolityczna i małopłytkowość immunologiczna) [17], a także transformacje histopatologiczne i wtórne nowotwory [18]. Infekcje są najczęstszym obserwowanym powikłaniem przewlekłej białaczki limfocytowej i stanowią przyczynę zgonu u około 50% pacjentów. Sprzyjają im defekty immunologiczne, neutropenia oraz immunosupresyjne działanie leków przeciwnowotworowych, a także podeszły wiek pacjenta, duży stopień zaawansowania choroby, obecność chorób towarzyszących i większa liczba przebytych linii leczenia. Z kolei cytopenie o podłożu autoimmunologicznym w ciągu całego przebiegu choroby występują u 10-20% pacjentów. Transformacja histopatologiczna przewlekłej białaczki limfocytowej w inny nowotwór występuje w około 5-15% chorych, a powstałe w ten sposób chłoniaki mają bardziej agresywny przebieg niż ich postać *de novo*, a także wykazują znaczną oporność na chemioterapię – mediana przeżycia wynosi 8 miesięcy. Z kolei przyczyną występowania nowotworów wtórnych są zaburzenia funkcji układu immunologicznego w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej, a do najczęściej obserwowanych należą: rak skóry, płuca i czerniak złośliwy [18].

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą nieuleczalną u zdecydowanej większości pacjentów, a stadium zaawansowania choroby jest ważnym czynnikiem prognostycznym. Mediana czasu przeżycia chorych różni się istotnie w poszczególnych podgrupach i wynosi odpowiednio: powyżej 10 lat w przypadku wczesnego okresu choroby (Rai 0, Rai zmodyfikowany 1 lub Binet A), 3–10 lat w okresie pośrednim (Rai I–II, Rai zmodyfikowany 2 lub Binet B) i poniżej 3 lat w okresie zaawansowanym (Rai III–IV, Rai zmodyfikowany 3 lub Binet C). Należy jednak pamiętać, że nie u wszystkich chorych w danym stadium zaawansowania choroba przebiega z taką samą dynamiką. Do negatywnych czynników rokowniczych należy także: rozlany typ naciekania szpiku, czas podwojenia liczby limfocytów krótszy niż 12 miesięcy, obecność prolimfocytów we krwi obwodowej >10%, aktywność dehydrogenazy mleczanowej > 325 j.m./l i β2 mikroglobulina >3 mg/l, podeszły wiek, płeć męska [21], [22]. Duże znaczenie rokownicze ma także obecność anomalii cytogenetycznych. Niekorzystnym czynnikiem prognostycznym jest występowanie izolowanych nieprawidłowości chromosomu 17 oraz chromosomu 11 (delecja 11q oraz delecja 17p). Natomiast anomalia chromosomu 13 koreluje z długim czasem przeżycia pacjentów. U osób charakteryzujących się pośrednim rokowaniem występują zaburzenia budowy chromosomu 12 (trisomia 12) lub prawidłowy kariotyp. Znaczenie prognostyczne ma również mutacja genu dla łańcucha ciężkiego immunoglobulin oraz ekspresja na komórkach białaczkowych antygenów CD38 oraz ZAP70 [19]. Z kolei stężenie β2 mikroglobuliny ma udowodnioną silną, niezależną wartość prognostyczną co do całkowitego przeżycia (OS) i czasu do włączenia leczenia. Wykazano, że jej poziom we krwi koreluje z masą guza, stopniem nacieczenia szpiku kostnego przez komórki białaczkowe oraz ze stadium zaawansowania klinicznego choroby, a także z ekspresją parametrów fenotypowych: CD38 i ZAP-70 [23]. Dodatkowo, przeprowadzone badania wskazują, że stężenie β2 mikroglobuliny jest niezależnym czynnikiem prognostycznym wpływającym na czas wolny

od progresji (PFS), a oznaczenie stężenia $\beta 2$ mikroglobuliny pozwala przewidzieć odpowiedź na leczenie fludarabiną [22]. Na chwilę obecną jedyną szansą na wyzdrowienie jest przeprowadzenie allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych. Niestety to rozwiązanie jest dostępne jedynie u mniej niż 10% chorych [18].

Przewlekła białaczka limfocytowa wywiera znaczący wpływ na jakość życia pacjentów w każdym stadium choroby, a w szczególności na ich stan emocjonalny. Wykazano, że stan fizyczny, stosunki społeczne, rodzinne, funkcjonowanie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową są podobne. Natomiast, w porównaniu ze zdrowymi oraz chorymi na inne nowotwory, stan emocjonalny pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową jest dramatycznie obniżony. Im wyższe stadium zaawansowania choroby tym gorsza jakość życia chorych. Czynniki pogarszającymi jakość życia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową są: podeszły wiek, bardziej nasilone uczucie zmęczenia, ciężkie choroby współistniejące i prowadzone leczenie [27].

Regularne monitorowanie przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej jest szczególnie ważne w przypadku pacjentów, u których choroba rozwija się powoli, a stopień zaawansowania nie wymaga jeszcze wdrożenia leczenia. Zalecane jest przeprowadzanie regularnego badania morfologicznego krwi obwodowej (co 6 miesięcy) oraz klinicznej oceny pojawiania się objawów, które mogą być wywoływane progresją przewlekłej białaczki limfocytowej, takich jak: zmęczenie, częste infekcje dróg oddechowych, postępujące objawowe powiększenie węzłów chłonnych lub śledziony, utrata masy ciała, zalewające poty, a także gorączki o niejasnej przyczynie [28].

2.5. EPIDEMIOLOGIA PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ I OBCIĄŻENIE CHOROBA

2.5.1. EPIDEMIOLOGIA PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ W POLSCE

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, częstość zachorowań na białaczkę limfocytową (ICD-10: C.91) w Polsce w 2010 roku wynosiła 1,3% w przypadku mężczyzn i 1% w przypadku kobiet (nie wyszczególniono kodu C.91.1 – przewlekła białaczka limfocytowa) [27]. Szczegóły dotyczące zachorowalności na białaczkę limfocytową (C.91) w Polsce w latach 1990–2010 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Zachorowalność na białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1990-201 (nie wyszczególniono kodu C.91.1) [27].

Rok	Mężczyźni		
	Liczba zachorowań	Współczynnik surowy	Współczynnik standardowy
1990	414	2,2	2,2
1995	604	3,2	3,0

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



2000	667	3,6	3,3
2005	822	4,5	3,9
2010	904	4,8	4,1
Kobiety			
1990	267	1,4	1,2
1995	429	2,2	1,8
2000	570	2,9	2,3
2005	623	3,2	2,4
2010	710	3,6	2,4

Liczba zachorowań na białaczkę limfocytową wynosiła w 2010 roku ponad 1600, z czego około 900 u mężczyzn i ponad 700 u kobiet. Zachorowalność na białaczkę limfatyczną wzrasta od początku lat 90. u obu płci [27].

Natomiast według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2013 roku w Polsce zarejestrowano 2 234 przypadki białaczki limfocytowej. Szczegółowe zestawienia dotyczące liczby zachorowań na białaczkę limfocytową w latach 2011-2013 przedstawiono w tabeli poniżej [29].

Tabela 7. Liczba zachorowań – pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C91 – białaczka limfocytowa (nie wyszczególniono kodu C.91.1) [29].

Płeć	Liczba zachorowań		
	2011 rok	2012 rok	2013 rok
Mężczyźni	925	968	1 257
Kobiety	630	691	977

Według danych przedstawionych przez NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej w Polsce wynosiła 10 272 w 2011 roku, 11 604 w 2012 roku i 12 273 w 2013 roku [30].

2.5.2. EPIDEMIOLOGIA PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ NA ŚWIECIE

Standaryzowany współczynnik zachorowalności na przewlekłą białaczkę limfocytową wynosi 4,2 na 100 000 osób w skali roku. Należy jednak pamiętać, że zachorowalność rośnie wraz z wiekiem i jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet (mężczyźni chorują 1,5-2 razy częściej niż kobiety), jak również u rasy kaukaskiej względem innych ras [18]. Przewlekła białaczka limfocytowa bardzo rzadko występuje wśród rasy orientalnej [27]. W momencie rozpoznania choroby mediana wieku pacjentów wynosi około 65 lat, a jedynie 10-15% pacjentów w chwili rozpoznania ma mniej niż 55 lat [19], [27].

Według oszacowań przewlekła białaczka limfocytowa stanowi 1,1% wszystkich odnotowywanych nowych przypadków nowotworów w Stanach Zjednoczonych, a przewidywana liczba nowych zachorowań na przewlekłą białaczkę limfocytową w 2016 roku wynosi 18 960 przypadków [31].

Natomiast według danych *European Medicines Agency* (EMA) w krajach Unii Europejskiej przewlekła białaczka limfocytowa dotyczy w przybliżeniu 3,5/10 000 osób, co odpowiada w sumie około 176 000 przypadkom przewlekłej białaczki limfocytowej na całym świecie [32]. Według opublikowanych w 2016 roku danych z duńskiego rejestru pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, rocznie rejestrowanych jest około 450 nowych przypadków zachorowań, a na dzień 1 czerwca 2015 łącznie w Danii zarejestrowanych było 3 082 pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową [33].

2.5.3. OBCIĄŻENIA SPOŁECZNO-EKONOMICZNE

Wyniki badań wskazują, że głównymi czynnikami wpływającymi na koszty leczenia chorób nowotworowych są: stadium zaawansowania choroby w chwili diagnozy jak również w trakcie leczenia, występowanie chorób współistniejących, wiek i płeć pacjentów, umiejscowienie nowotworu oraz rodzaj otrzymywanej terapii [34]. W oparciu o badanie przeprowadzone w Niemczech oszacowano, że koszty leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w przeliczeniu na pojedynczy przypadek zachorowania wynoszą 4 946 euro z perspektywy płatnika i 7 910 euro z perspektywy społecznej. Głównymi czynnikami rzutującymi na koszt leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej są pobyty pacjentów w szpitalu oraz stosowane farmaceutyki. W Niemczech obciążenia ekonomiczne związane z przewlekłą białaczką limfocytową szacuje się na około 201 mln euro rocznie dla świadczeń w ramach funduszy chorobowych oraz na 322 mln euro ogółem dla społeczeństwa [35]. W porównaniu do części występujących chorób przewlekłych, takich jak cukrzyca czy przewlekła obturacyjna choroba płuc, obciążenia ekonomiczne związane z leczeniem przewlekłej białaczki limfocytowej są znacznie niższe. Jednak koszt leczenia jednej osoby z przewlekłą białaczką limfocytową jest prawie dwukrotnie wyższy niż koszt leczenia chorób przewlekłych występujących powszechnie pomimo, że leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wdrażane jest dopiero w zaawansowanych stadiach choroby. Należy jednak zaznaczyć, że koszty leczenia pacjentów ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką limfocytową są niższe niż w przypadku raka płuc, prostaty czy nowotworów zlokalizowanych w innych miejscach, które rozwijają się znacznie szybciej niż przewlekła białaczka limfocytowa. Wdrażanie nowych technologii medycznych, starzenie się społeczeństwa oraz obserwowana rosnąca częstość występowania przewlekłej białaczki limfocytowej najprawdopodobniej spowodują dalszy wzrost obciążenia ekonomicznego związanego z tą chorobą [35].

2.6. CEL I SPOSOBY LECZENIA PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ

Ogólnym celem leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej jest uzyskanie całkowitej remisji choroby (ang. *complete remission*; CR), wydłużenie czasu jej trwania (ang. *progression-free survival*, PFS), jak i wydłużenie całkowitego czasu przeżycia (ang. *overall survival*; OS) [18]. Wskazaniami do rozpoczęcia terapii są:

- objawy ogólne (w tym tzw. objawy B),

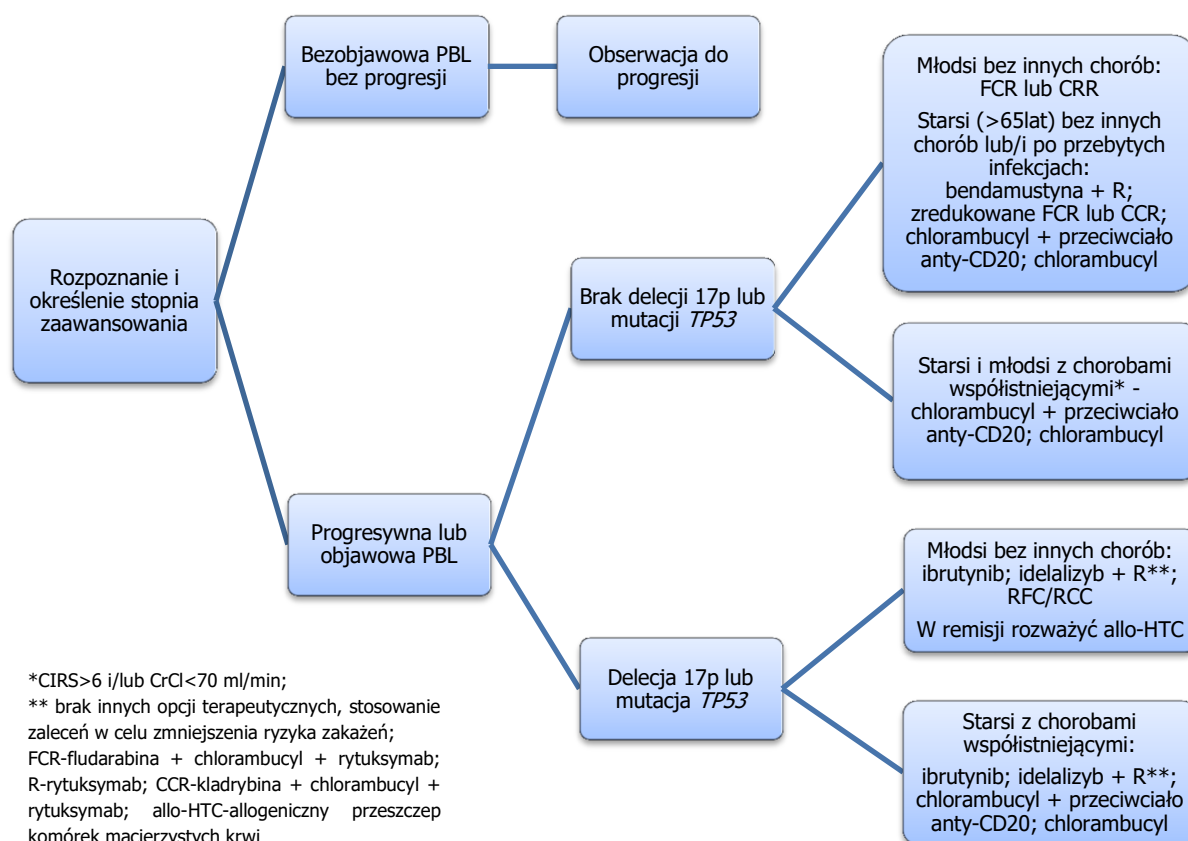
- niedokrwistość lub małopłytkowość wywołane nacieczeniem szpiku, niedokrwistość hemolityczna lub małopłytkowość wywołane autoimmunizacją w przypadku oporności na glikokortykosteroidy,
- znaczne (>10 cm) lub postępujące, lub objawowe powiększenie węzłów chłonnych bądź znaczne (>6 cm poniżej łuku żebrowego) lub postępujące, lub objawowe powiększenie śledziony,
- bardzo duża (zazwyczaj >500 000/ μ l) wywołująca objawy leukostazy lub szybko narastająca limfocytoza (>50% w ciągu 2 miesięcy), czas podwojenia liczby limfocytów <6 miesięcy (w przypadku wyjściowej limfocytozy >30 000/ μ l),
- stopień kliniczny III lub IV wg Raia, stadium A z cechami progresji choroby, B i C wg Bineta [17].

U młodszych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową o wysokim ryzyku cytogenetycznym (del17p), szczególnie po wykazaniu oporności na fludarabinę, wskazane jest przeprowadzenie allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych krwi, na chwilę obecną jedynej metody dającej możliwość wyleczenia. Natomiast w przypadku chorych w starszym wieku i/lub w gorszym stanie ogólnym, i/lub z chorobami towarzyszącymi celem leczenia może być tylko poprawa jakości życia poprzez łagodnie prowadzone leczenie cytoredukcyjne i/lub tylko objawowe. Dlatego w każdym przypadku nowo rozpoznanej przewlekłej białaczki limfocytowej, przed rozpoczęciem leczenia należy precyzyjnie określić stan zaawansowania klinicznego choroby oraz czynniki rokownicze, jak również cele terapeutyczne, które chce się osiągnąć u danego pacjenta, aby optymalnie zindywidualizować postępowanie terapeutyczne [18].

Gdy u pacjenta stwierdzi się występowanie objawów wskazujących na konieczność rozpoczęcia leczenia, wprowadzony rodzaj i intensywność terapii powinien być dostosowany do wieku i stanu ogólnego pacjenta, chorób towarzyszących ocenianych według klasyfikacji CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*) lub Charlsona (CCI, *Charlson Comorbidity Index*) i prawdopodobnej tolerancji planowanej chemio-/immunochemioterapii, klirensu kreatyniny, zaawansowania klinicznego choroby i statusu *TP53*, występowania cytopenii obwodowych i powikłań autoimmunohemolitycznych, a także przeszłości chorobowej pacjenta i przebytego wcześniej leczenia. U osób w podeszłym wieku zalecane jest przeprowadzenie oceny występowania chorób towarzyszących według klasyfikacji *Cumulative Illness Rating Scale - Geriatrics* (CIRS-G) lub *Charlson Comorbidity Index*. U osób starszych (> 75–80 lat) dodatkowo obligatoryjnie powinno się przeprowadzić ocenę geriatryczną (CGA, *Comprehensive Geriatric Assessment*), w tym funkcjonalną (ADL, *activities of daily living*) [18].

Na postępowanie terapeutyczne w przewlekłej białaczce limfocytowej składa się: pierwsza linia leczenia; leczenie w razie nawrotów choroby lub nieskuteczności pierwszej linii leczenia; leczenie w przypadku oporności na analogi puryn lub obecność delecji 17p czy zespołu Richtera; leczenie w przypadku znacznego objawowego powiększenia śledziony lub odpornej cytopenii; profilaktyczne leczenie zakażeń oraz leczenie cytopenii autoimmunologicznych [17].

W pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej stosowane mogą być analogi puryn takie jak: fludarabina, kladrybina, pentostatyna w ramach monoterapii lub schematów skojarzonych. Cykl FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) lub CCR (kladrybina, cyklofosfamid, rytuksymab), podawany co 28 dni, zalecany jest u młodych chorych lub u starszych pacjentów, u których nie występują istotne choroby towarzyszące. **Natomiast u starszych pacjentów, lub chorych z przewlekłą białaczką limfocytową i chorobami współistniejącymi, a więc nie kwalifikujących się do leczenia opartego na fludarabinie (czyli w populacji pacjentów zgodnej z analizowanym wskazaniem) zalecane jest podawanie chlorambucylu w monoterapii albo w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (rytuksymab, obinutuzumab, ofatumumab).** Z kolei u starszych chorych bez poważnych chorób współistniejących, którzy jednak nie kwalifikują się do leczenia schematem FCR zalecana jest bendamustyna w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem. U chorych z delecją 17p lub mutacją TP53 stosowany może być alemtuzumab w monoterapii lub w schematach skojarzonych, a także immunochemioterapia, a w przypadku gdy jej zastosowanie jest przeciwwskazane ibrutynib [17]. Obecnie trwają próby mające na celu poprawę uzyskiwanych rezultatów zastosowania immunochemioterapii u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową przy wykorzystaniu nowych przeciwciał monoklonalnych. Takim przeciwciałem monoklonalnym nowej generacji jest ofatumumab – humanizowane przeciwciało anti-CD20. Ofatumumab wykazuje większe powinowactwo do mniejszej pętli zewnątrzkomórkowego fragmentu CD20 znajdującej się bliżej błony komórkowej i wykazuje tym samym większe zdolności wiązania z docelowym antygenem, bardziej efektywną jego agregację, mniej nasiloną dysocjację z powierzchni komórki i zwiększoną zdolność aktywacji dopełniacza w porównaniu z rytuksymabem. Przeprowadzone badania wykazały, że zastosowanie ofatumumabu (w monoterapii) u pacjentów podwójnie opornych (ang. *double refractory*) na fludarabinę i alemtuzumab wiązało się z uzyskaniem całkowitego odsetka odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) na poziomie powyżej 50%, przy medianie PFS wynoszącej 6 miesięcy [18]. Schemat wyboru pierwszej linii leczenia zgodnie z polskimi rekomendacjami przedstawiono poniżej.



Schemat 1. Algorytm pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.

W przypadku wystąpienia nawrotu lub progresji choroby po 12–24 miesiącach od zakończenia monoterapii lub 24–36 miesiącach po zakończeniu immunochemioterapii wskazane jest powtórzenie zastosowanego leczenia pierwszej linii. Natomiast w przypadku, gdy nawrót lub progresja choroby nastąpią w krótszym czasie stosowane są:

- fludarabina/kladrybina w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub z cyklofosfamidem i rytuksymabem, bądź bendamustyna w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem w przypadku chorych leczonych wcześniej chlorambucylem,
- fludarabina/kladrybina z cyklofosfamidem lub rytuksymabem albo alemtuzumab w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem puryn w przypadku chorych leczonych wcześniej fludarabiną/kladrybiną,
- duże dawki metyloprednizolonu (w monoterapii lub łącznie z rytuksymabem), bendamustyna (w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem lub ofatumumabem) w przypadku chorych opornych na analogi puryn;
- ibrutinib albo idelalisyb z rytuksymabem w przypadku chorych z delecją 17p lub mutacją *TP53*, opornych na analogi puryn [17].

Zastosowanie allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych krwi może być rozważane w przypadku młodszych chorych opornych na analogi puryn, z delecją 17p lub zespołem Richtera. Natomiast u osób starszych lub z chorobami współistniejącymi możliwa jest procedura przeszczepienia o zredukowanym kondycjonowaniu. W przypadku zespołu Richtera korzystniejsze może być przeprowadzenie autogenicznego przeszczepu komórek macierzystych krwi. Splenektomia (częściowe lub całkowite, chirurgiczne usunięcie śledziony) może być rozważona u pacjentów ze znacznym, objawowym powiększeniem śledziony bądź oporną cytopenią. W przypadku przeciwwskazań do przeprowadzenia zabiegu splenektomii możliwe jest zastosowanie napromienienia śledziony. U pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których występują cytopenie autoimmunologiczne stosowane są: glikokortykosteroidy, dożylnie preparaty immunoglobulin, leki immunosupresyjne, przeciwciała monoklonalne bądź wykonywana jest splenektomia. Ze względu na związane z przebiegiem choroby defekty immunologiczne oraz immunosupresyjne działanie leków przeciwnowotworowych bardzo ważna jest profilaktyka zakażeń. W ramach prewencji występowania infekcji zalecane są: szczepienia przeciwko grypie, pneumokokom i *Haemophilus influenzae* typu B; acyklowir i kotrimoksazol u chorych leczonych analogami puryn i alemtuzumabem; dożylnie lub podskórne preparaty immunoglobulin w przypadku chorych z hipogammaglobulinemią (<500 mg/dl) z nawracającymi zakażeniami układu oddechowego wymagającymi dożylnej antybiotykoterapii i/lub hospitalizacji [17].

Pomimo dostępnych obecnie wielu opcji terapeutycznych leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, choroba pozostaje nadal nieuleczalna. Opracowanie przeciwciał monoklonalnych, które są zdolne do wiązania z antygenami powierzchniowymi nieprawidłowych limfocytów, przyczyniło się do rozwoju terapii ukierunkowanych, dających nową nadzieję dla pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową na bardziej efektywne zwalczanie tej wyniszczającej choroby. Selektywna cytotoksyczność przeciwciał monoklonalnych przeciwko komórkom nowotworowym przekłada się na większą skuteczność stosowanej terapii przy równoczesnej mniejszej liczbie zdarzeń niepożądanych [24]. Jednak forma podawania przeciwciał monoklonalnych (wlew dożylny) wiąże się z ryzykiem występowania działań niepożądanych w trakcie wlewu lub kilka godzin później. Mogą być to działania niepożądane o łagodnym nasileniu takie jak: dreszcze, gorączka, świąd, wysypka, nudności, zmęczenie czy bóle głowy. Podczas wlewu mogą wystąpić również poważniejsze działania niepożądane: ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, obrzęki twarzy lub języka, kaszel, trudności w oddychaniu, zawroty głowy, zamroczenie czy uczucie omdlenia. W związku z tym przed rozpoczęciem infuzji przeciwciał monoklonalnych zalecane jest podanie odpowiednich leków zapobiegających wystąpieniu reakcji związanych z wlewem. Stosowanie przeciwciał monoklonalnych może także wiązać się z uaktywnieniem infekcji wirusem zapalenia wątroby typu B, który znajdował się w stanie uśpienia, co może prowadzić do poważnych problemów z wątrobą. Również ryzyko wystąpienia niektórych ciężkich zakażeń jest podwyższone nawet przez kilka miesięcy po zakończeniu terapii przeciwciałami monoklonalnymi [26].

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Obecnie w Polsce u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, niekwalifikującą się do leczenia fludarabiną w pierwszej linii leczenia, ze środków publicznych finansowana jest bendamustyna (produkt leczniczy Bendamustine Accord®; produkt leczniczy Bendamustine Actavis®; produkt leczniczy Bendamustine Glenmark®; produkt leczniczy Bendamustine Intas®; produkt leczniczy Bendamustine Sandoz®; produkt leczniczy Bendamustine STADA®; produkt leczniczy Levact®) w ramach listy leków refundowanych, dostępnych w aptece na receptę oraz obinutuzumab (produkt leczniczy Gazyvaro®) w ramach programu lekowego B.79 – a więc w populacji zgodnej z analizowanym wskazaniem (Wnioskodawca ubiega się o finansowanie ofatumumabu - produktu leczniczego Arzerra® w ramach istniejącego programu lekowego B.79) [4].

W leczeniu I rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej finansowane są także inne substancje: chlorambucyl (produkt leczniczy Leukeran®), cyklofosamid (produkt leczniczy Endoxan®), fludarabina (produkt leczniczy Fludarabine Accord®, produkt leczniczy Fludara Oral®, produkt leczniczy Fludarabine Teva®, produkt leczniczy Fludarabine Actavis®), prednizon (produkt leczniczy Encorton®), rytuksymab (produkt leczniczy MabThera®) [4]. Jednak w Charakterystykach Produktów Leczniczych wyżej wymienionych substancji leczniczych brak jest informacji o wskazaniu do stosowania w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną (populacji zgodnej z analizowanym wskazaniem), w związku z tym nie są rozpatrywane w niniejszej analizie.

2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktyka kliniczna), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W tabeli poniżej omówiono wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące leków stosowanych w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową.

Tabela 8. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (styczeń 2017 rok).

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje*
[18]	Polska	Polska Unia Onkologii (PUO)	2013	<p>U chorych, którzy spełniają kryteria rozpoczęcia leczenia i których stan zdrowia pozwala na podjęcie immunochemioterapii w pełnych dawkach, w pierwszej linii leczenia zaleca się stosowanie schematu FCR. Natomiast w przypadku gdy wiek i/lub stan ogólny chorego, i/lub choroby towarzyszące nie pozwalają na zastosowanie immunochemioterapii FCR w pełnych dawkach, zaleca się podawanie: chlorambucylu, zredukowane dawki fludarabiny i cyklofosfamid w schemacie FCR (tzw. schemat FCR-Lite) lub FC, bendamustyny lub fludarabiny w monoterapii albo zastosować należy ograniczenie leczenia do terapii objawowej.</p> <p>W tzw. grupach wysokiego ryzyka (chorzy, którzy wykazują jedynie stabilizację choroby lub szybką progresję po immunochemioterapii za pomocą schematu FCR lub pacjenci z mutacją del(17p)) zalecana jest terapia alemtuzumabem w połączeniu z pulsami wysokich dawek glikokortykosteroidów. Natomiast u młodych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, którzy są w dobrym stanie ogólnym i bez chorób towarzyszących należy rozważyć allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych.</p>
[16]		Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) oraz Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG)	2014 (aktualizacja 2016)	<p>W pierwszej linii leczenia u chorych bez mutacji del(17p)/mutacji genu <i>TP53</i>, w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób współistniejących, z prawidłową funkcją nerek standardem leczenia jest immunochemioterapia FCR lub CCR. W przypadku chorych w wieku >65 lat lub/i z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie należy rozważyć zastosowanie rytuksymabu w połączeniu z bendamustyną, raczej niż schematy z analogami puryn.</p> <p>Natomiast u chorych bez mutacji del(17p)/mutacji genu <i>TP53</i>, którzy nie kwalifikują się do zastosowania intensywnej immunochemioterapii zalecanym aktualnie standardem w pierwszej linii leczenia jest immunochemioterapia w postaci chlorambucylu w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20 (obinutuzumab, rytuksymab, ofatumumab).</p> <p>U pacjentów z mutacją del(17p)/mutacją genu <i>TP53</i>, w pierwszej linii leczenia rekomendowane są inhibitory BCR: ibrutynib i idelalizyb w połączeniu z rytuksymabem. Natomiast idelalizyb może być stosowany w 1. linii leczenia PBL u chorych z del17p/mutacją <i>TP53</i>, którzy nie mogą otrzymać innego alternatywnego leczenia, przy czym niezbędne jest przestrzeganie zaleceń dotyczących zmniejszenia ryzyka powikłań infekcyjnych. Wobec braku dostępności do inhibitorów BCR, inne opcje obejmują: alemtuzumab w połączeniu z kortykosteroidami, rytuksymab w połączeniu z dużymi dawkami kortykosteroidów (metyloprednizolon), schematy FCR/CCR.</p>
[39]	Wielka Brytania	National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE)	-	Nie zidentyfikowano.

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje*
[40]		Royal College of General Practitioners (RCGP)	-	Nie zidentyfikowano.
[41]		National Institute for Health and Research (NIHR)	-	Nie zidentyfikowano.
[42]-[43]		British Committee for Standards in Hematology (BCSH)	2012 (w 2015 wydano oświadczenie tymczasowe dotyczące wytycznych leczenia PBL opracowane przez ekspertów BCSH)	<p>Według wytycznych z 2012 roku nie jest wskazane wdrażanie leczenia u pacjentów z PBL we wczesnym stadium zaawansowania. Natomiast u pacjentów bez del(17p), którzy kwalifikują się do leczenia, w pierwszej linii zaleca się stosowanie schematu FCR. Jeżeli terapia FCR nie jest odpowiednia, należy zastosować chlorambucyl lub bendamustynę. Rekomenduje się także udział takich pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących terapii skojarzonej chlorambucylu lub bendamustyny z przeciwciałami anti-CD20. Według wytycznych przedstawionych w tymczasowym oświadczeniu ekspertów BCSH z 2015 roku schemat FCR jest rekomendowany jako pierwsza terapia u pacjentów w dobrym stanie zdrowia, uprzednio nieleczonych. Również bendamustyna + rytuksymab jest zalecana jako alternatywa do FCR u pacjentów w dobrym stanie zdrowia, u których zastosowanie FCR jest przeciwwskazane ze względu na niewydolność nerek, bardziej zaawansowany wiek lub preferencje pacjenta. Natomiast w przypadku pacjentów w złym stanie zdrowia, uprzednio nieleczonych rekomendowane jest w pierwszej linii leczenia zastosowanie chlorambucylu w skojarzeniu z ofatumumabem lub obinutuzumabem. W przypadku gdy dostęp do ofatumumabu lub obinutuzumabu jest ograniczony jako alternatywne leczenie zalecany jest chlorambucyl w skojarzeniu z rytuksymabem.</p> <p>W przypadku pacjentów paliatywnych terapia chlorambucylem pozostaje leczeniem z wyboru, ale u niektórych pacjentów zastosowanie monoterapii bendamustyną może być korzystniejsze.</p> <p>U pacjentów z PBL i mutacją genu <i>TP53</i> w pierwszej linii terapii rekomendowane jest zastosowanie idelalizybu + rytuksymabu lub ibrutynibu jako leczenia z wyboru. Jeśli ani idelalizybu + rytuksymabu ani ibrutynibu nie jest dostępny bardziej preferowane jest zastosowanie alemtuzumabu ± kortykosteroidy niż wdrożenie chemioterapii.</p>
[44]	Szkocja	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	-	Nie zidentyfikowano.

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje*
[45]–[46]	Włochy	Italian Society of Hematology (SIE)	2006 (aktualizacja 2011)	<p>Młodzi pacjenci oraz starsi pacjenci w dobrym stanie zdrowia bez chorób współtowarzyszących, bez del(17p) lub mutacji genu <i>TP53</i> powinni otrzymywać leczenie oparte na schemacie FCR. W przypadku pacjentów, u których zastosowanie FCR jest niewskazane należy wdrożyć mniej toksyczne leczenie. Chlorambucyl, bendamustyna, fludarabina, kladrybina stosowane w monoterapii lub fludarabina/kladrybina w skojarzeniu z cyklofosfamidem zostały przetestowane w badaniach klinicznych, i istnieją dowody na ich skuteczność i bezpieczeństwo stosowania. Brak jest natomiast dowodów klinicznych wspierających inne metody leczenia jak: schemat fludarabina + rytuksymab, zmodyfikowane schematy FCR, PCR, chlorambucyl lub bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem.</p> <p>U pacjentów z del(17p) lub mutacją genu <i>TP53</i> rekomendowane jest leczenie oparte na alemtuzumabie. Natomiast u młodszych pacjentów z del(17p) lub mutacją genu <i>TP53</i>, w odpowiednim stanie zdrowia bez chorób współistniejących należy rozważyć allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych.</p>
[47]	Stany Zjednoczone	Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	-	Nie zidentyfikowano.
[48]		American Society of Hematology		Nie zidentyfikowano
[49]–[50]		National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	2015 (aktualizacja 2016)	<p>Wytyczne zalecają, że leczeniu PBL powinni zostać poddani tylko pacjenci z grupy wysokiego ryzyka (stadium choroby III-IV wg klasyfikacji Rai) lub u których występują wyraźne objawy choroby. Poniżej przedstawiono zalecenia dla poszczególnych grup pacjentów, w kolejności od najbardziej do najmniej preferowanych.</p> <p>Przy braku mutacji del(17p) lub mutacji genu <i>TP53</i> w pierwszej linii leczenia zaleca się:</p> <ol style="list-style-type: none"> U pacjentów w złym stanie zdrowia z chorobami współistniejącymi, uniemożliwiającymi stosowanie analogów puryn: <ul style="list-style-type: none"> - obinutuzumab + chlorambucyl, <ul style="list-style-type: none"> - ibrutynib, - ofatumumab + chlorambucyl, <ul style="list-style-type: none"> - rytuksymab + chlorambucyl, <ul style="list-style-type: none"> - obinutuzumab, - rytuksymab,

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje*
				<ul style="list-style-type: none"> - chlorambucyl. 2. <u>U pacjentów w wieku ≥65 lat oraz u młodszych pacjentów z chorobami współistniejącymi:</u> <ul style="list-style-type: none"> - obinutuzumab + chlorambucyl, - ibrutynib, - ofatumumab + chlorambucyl, - rytuksymab + chlorambucyl, - bendamustyna (70 mg/m² w 1 cyklu z możliwością zwiększania dawki do 90 mg/m², jeśli jest dobrze tolerowana) ± rytuksymab, - obinutuzumab, - chlorambucyl, - rytuksymab. 3. <u>U pacjentów w wieku <65 lat bez chorób współistniejących:</u> <ul style="list-style-type: none"> - chemioimmunoterapia (FCR, FR, PCR, bendamustyna ± rytuksymab), - ibrutynib. <p>W przypadku PBL z mutacją del(17p) lub mutacją genu TP53 w pierwszej linii leczenia zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ibrutynib, - metyloprednizol w wysokich dawkach + rytuksymab, - obinutuzumab + chlorambucyl, - alemtuzumab ± rytuksymab.
[51]	Kanada	Alberta Health Services (AHS)	2015	<p>Wytyczne zalecają we wczesnym etapie rozwoju choroby czujne wyczekiwanie czyli obserwację rozwoju choroby zamiast natychmiastowego wdrożenia leczenia. O wprowadzeniu leczenia należy zdecydować w oparciu o objawy, stopień zaawansowania choroby i szybkość jej progresji.</p> <p>U pacjentów w dobrym stanie zdrowia, u których występują choroby współistniejące, w pierwszej linii leczenia zaleca się zastosowanie kombinacji: rytuksymabu i bendamustyny; rytuksymabu i fludarabiny; rytuksymabu i chlorambucylu.</p> <p>W przypadku pacjentów z mutacją del(17p) można zastosować alemtuzumab lub allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych.</p> <p>U pacjentów z dobrym stanem zdrowia i bez chorób współistniejących zaleca się wdrożenie schematu FCR.</p> <p>U pacjentów w złym stanie zdrowia z chorobami współistniejącymi powinno się stosować doustnie chlorambucyl (w pierwszej kolejności) lub doustną fludarabinę, a dodatkowo takim pacjentom należy podawać przeciwciała monoklonalne anty-CD20.</p>
[52]	Australia	Royal Australian College of General	-	Nie zidentyfikowano.

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje*
		Practitioners (RACGP)		
[53]		National Health and Medical Research Council (NHMRC)	-	Nie zidentyfikowano.
[54]	Belgia	Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE)	-	Nie zidentyfikowano.
[55]	Nowa Zelandia	New Zealand Guidelines Group (NZGG)	-	Nie zidentyfikowano.
[56]		World Health Organization (WHO)	-	Nie zidentyfikowano.
[57]	Międzynarodowe	ECRI Institute	-	Nie zidentyfikowano.
[58]		Guidelines & Audit Implementation Network (GAIN)	-	Nie zidentyfikowano.
[59]		Dutch/ Belgium Haemato-Oncology Foundation for Adults in the Netherlands	2011	Wytyczne zalecają czujne wyczekiwanie w przypadku pacjentów z PBL bez wyraźnych objawów. Natomiast w pierwszej linii leczenia zalecany jest schemat FCR, a u starszych pacjentów z chorobami współistniejącymi zastosowanie monoterapii chlorambucylem.
[60]	Holandia		2016	Wytyczne zalecają w pierwszej linii leczenia, u pacjentów w dobrym stanie zdrowia zastosowanie schematu FCR (6 cykli). Z kolei u pacjentów w złym stanie zdrowia w pierwszej linii leczenia rekomendowany jest: chlorambucyl w skojarzeniu z ofatumumabem , obinutuzumabem lub rytuksymabem (12 cykli lub roczna terapia); bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem (6 cykli).

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje*
		(HOVON)		
[61]–[62]	Europejskie	European Society of Medical Oncology (ESMO)	2015 (aktualizacja 2016)	<p>Wytyczne zalecają u pacjentów z PBL we wczesnym stadium zaawansowania uważną obserwacją objawów, bez wdrażania żadnego leczenia.</p> <p>U pacjentów w dobrym stanie zdrowia bez del(17p) lub mutacji genu <i>TP53</i>, w pierwszej linii leczenia zaleca się FCR, jak również można rozważyć terapię bendamustyną z rytuksymabem. Natomiast u pacjentów bez del(17p) lub mutacji genu <i>TP53</i>, ale z chorobami współistniejącymi rekomendowane jest zastosowanie chlorambucylu w skojarzeniu z ofatumumabem lub obinutuzumabem lub rytuksymabem.</p> <p>Z kolei u pacjentów z del(17p) lub mutacją genu <i>TP53</i>, w dobrym stanie zdrowia w pierwszej linii leczenia zaleca się zastosowanie nowych inhibitorów takich jak ibrutynib i idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem, a u tych pacjentów, którzy odpowiedzą na zastosowane leczenie należy rozważyć przeprowadzenie allogenicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych. Natomiast u pacjentów z del(17p) lub mutacją genu <i>TP53</i>, w złym stanie zdrowia rekomendowane są nowe inhibitory - ibrutynib i idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem.</p>

FCR – fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab; FR – fludarabina + rytuksymab; CCR – kładrybina + cyklofosfamid + rytuksymab; PCR – pentostatyna + cyklofosfamid + rytuksymab; PBL- przewlekła białaczka limfocytowa.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w pierwszej linii leczenia u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową i z chorobami współistniejącymi, gdzie zastosowanie immunochemioterapii jest przeciwwskazane zalecają stosowanie:

- **ofatumumabu w połączeniu z chlorambucylem** [16], [42], [49]–[50], [60], [61]–[62],
- chlorambucylu w monoterapii [18], [45]–[46], [49]–[50], [59], w połączeniu z obinutuzumabem [16], [42], [49]–[50], [60], [61]–[62] lub w połączeniu z rytuksymabem [16], [42], [49]–[50], [51], [60], [61]–[62],
- bendamustyny w monoterapii [18], [45]–[46],
- zredukowanych dawek fludarabiny i cyklofosfamidu w schemacie FCR lub FC [18],
- rytuksymabu w monoterapii [49]–[50] lub w połączeniu z bendamustyną [49]–[50], [51], [60],
- fludarabiny w monoterapii [18], [45]–[46], w połączeniu z rytuksymabem [51] lub w połączeniu z cyklofosfamidem [45]–[46],
- kładrybiny w monoterapii [45]–[46] lub w połączeniu z cyklofosfamidem [45]–[46],
- ibrutynibu [49]–[50],
- obinutuzumabu w monoterapii [49]–[50].

Wymienione wyżej wytyczne praktyki klinicznej dotyczą pierwszej linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których zastosowanie immunochemioterapii jest przeciwwskazane. Należy zaznaczyć, że w niniejszej analizie wnioskowaną populację stanowią **pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczeni, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną**. W takiej populacji pacjentów zgodnie z brytyjskimi wytycznymi praktyki klinicznej zaleca jest zastosowanie ofatumumabu z chlorambucylem lub obinutuzumabu z chlorambucylem [42]–[43], natomiast polskie wytyczne zalecają stosowanie chlorambucylu w monoterapii lub w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (ofatumumab, obinutuzumab, rytuksymab) [16].

U pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, zgodnie z najnowszymi holenderskimi wytycznymi praktyki klinicznej, interwencja wnioskowana (ofatumumab) powinna być stosowana maksymalnie przez 12 cykli, lub w ramach rocznej terapii [60], co jest zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Arzerra® [11].

2.8. PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA LIMFOCYTOWA JAKO CHOROBA RZADKA

Na podstawie przedstawionego standaryzowanego współczynnika zachorowalności na przewlekłą białaczkę limfocytową wynoszącego 4,2 na 100 000 osób w skali roku [18] oraz danych dotyczących częstości występowania przewlekłej białaczki limfocytowej w krajach Unii Europejskiej (przewlekła białaczka limfocytowa dotyka w przybliżeniu 3,5/10 000 osób [32]) analizowaną jednostkę chorobową

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



można zakwalifikować do grona **chorób rzadkich**. Według definicji przyjętej przez Unię Europejską choroby rzadkie definiuje się jako występujące w populacji z częstością nie większą niż 5:10 tys. osób [5], [6].

Szacuje się, że obecnie zidentyfikowanych jest około kilku tysięcy chorób rzadkich, które mogą dotyczyć w przybliżeniu 30–40 mln (6–8%) mieszkańców Unii Europejskiej. Około 80% chorób rzadkich ma podłoże genetyczne, ale innym powodem może być również oddziaływanie czynników środowiskowych podczas ciąży lub późniejszych lat życia, a nowe przypadki chorób są regularnie opisywane w literaturze medycznej [6], [7]. W Polsce szacuje się, że na choroby rzadkie łącznie cierpi 2,3–3 mln pacjentów [8]. Choroby rzadkie często prowadzą do zgonu: 35% osób z chorobami rzadkimi umiera w pierwszym roku życia, 12% w wieku do 15. roku życia [9].

Rzadkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych [5], [6], [10].

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób rzadkich są określane zwyczajową nazwą „leków sierocych” (ang. *orphan drugs*). Genezę nazwy „sieroce” stanowi fakt bardzo małej liczby chorych, co powodowało, iż chorzy ci nie znajdowali się w obszarze atrakcyjnym inwestycyjnie z punktu widzenia firm farmaceutycznych. Z finansowego punktu widzenia, prowadzenie badań nad danym produktem przy stosunkowo nielicznej grupie chorych wiązało się z niską stopą zwrotu, co mogło zniechęcać do działań w tym obszarze [6].

Przyznanie statusu leku sierocego przez Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*; COMP) opiera się na następujących kryteriach:

- stosowanie w przewlekłych chorobach zagrażających życiu lub prowadzących do poważnych konsekwencji zdrowotnych,
- brak alternatywnych metod terapeutycznych lub nie przynoszą one satysfakcjonujących korzyści zdrowotnych,
- choroba rzadko występuje, zapada na nią mniej niż 5 osób na 10 000 mieszkańców lub gdy przychody ze sprzedaży nie pokrywają kosztów inwestycyjnych bez dodatkowego wsparcia [5].

Oceniany produkt leczniczy Arzerra® 7 listopada 2008 roku otrzymał desygnację Komitetu ds. Leków Sierocych (EU/3/08/581) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach [32], a w dniu 19 kwietnia 2010 roku Komitet wydał decyzję o utrzymaniu statusu leku sierocego dla produktu leczniczego Arzerra® po wprowadzeniu leku do obrotu (EU/1/10/625) [37]. Należy również zaznaczyć, że w 2009 roku produkt leczniczy Arzerra® otrzymał status leku sierocego również w Stanach

Zjednoczonych [38]. Mając na uwadze charakter schorzenia i niewielką liczbę chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, **produkt leczniczy Arzerra® można zaklasyfikować jako lek sierocy, a więc mający szczególne znaczenie dla systemu ochrony zdrowia.**

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie ofatumumabu w formie koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (produkt leczniczy Arzerra®).

Informacje dotyczące: formy podania, postaci farmaceutycznej, dawkowania, schematu oraz okresu podawania, mechanizmu działania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z białkiem fuzyjnym Fc, znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Arzerra® (ofatumumab; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [11] oraz zostały przedstawione w rozdziale 11.

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 umożliwia rekrutację naturalnych komórek cytotoksycznych (komórek NK) i tym samym indukcję śmierci komórki poprzez mechanizm cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał [11].

Produkt leczniczy Arzerra jest środkiem wydawanym z przepisu lekarza, do zastrzeżonego stosowania. Lek Arzerra podawany jest do żyły (dożylnie) w postaci infuzji (kroplówki) trwającej kilka godzin, po uprzednim rozcieńczeniu. 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. Podczas podawania

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



ofatumumabu, szczególnie w trakcie pierwszej infuzji, pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia reakcji związanych z infuzją, w tym zespołu uwalniania cytokin. Jeśli pacjent nie był wcześniej leczony na przewlekłą białaczkę limfocytową, otrzymuje maksymalnie 13 infuzji. Pacjent otrzymuje infuzję a następnie kolejną infuzję po 7 dniach. Pozostałe infuzje podawane są raz w miesiącu przez okres do 11 miesięcy. Zazwyczaj stosowana dawka podczas pierwszej infuzji wynosi 300 mg. Podczas kolejnych infuzji podawana dawka jest zwiększana, zazwyczaj do 1000 mg lub 2000 mg. Przed każdą infuzją leku Arzerra pacjent otrzymuje premedykację, czyli leki zmniejszające reakcję związaną z infuzją. Do leków tych należą leki przeciwhistaminowe, steroidy i leki przeciwbólowe. Produkt leczniczy Arzerra podawany jest pacjentom z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową przez minimum 3 cykle, do uzyskania najlepszej odpowiedzi (odpowiedź kliniczna, która nie uległa poprawie po 3 dodatkowych cyklach leczenia) lub maksymalnie przez 12 cykli (co 28 dni) [11].

U chorych niekwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii zalecanym aktualnie standardem leczenia (ESMO, NCCN) jest immunochemioterapia w postaci chlorambucylu w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20 (obinutuzumab, rytuksymab, ofatumumab) [16]. Produkt leczniczy Arzerra® we wskazaniu: leczenie pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną, na chwilę obecną (lipiec 2016) nie jest w Polsce refundowany (lek nie jest stosowany w żadnym innym wskazaniu) [4].

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – ofatumumab (produkt leczniczy Arzerra®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanej w skojarzeniu z chlorambucylem u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną, brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową, sposób podania i mechanizm działania, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT lub rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania danego preparatu. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z września 2016 [2] w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez analizowaną wnioskowaną technologię. Zgodnie z zidentyfikowanymi wytycznymi praktyki klinicznej w analizowanej populacji pacjentów (**chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczeni, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną**) oprócz ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem zalecany jest chlorambucyl w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi przeciwciałami anti-CD20 (obinutuzumab, rytuksymab) [16], [42].

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [1]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy przede wszystkim wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [1]. Obecnie (styczeń 2017 rok) na rynku leków refundowanych w Polsce (**w leczeniu I rzutu, u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną – populacja zgodna z wnioskowaną**), zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku [4] znajdują się następujące produkty lecznicze zawierające:

- bendamustynę (produkt leczniczy Bendamustine Accord[®]; produkt leczniczy Bendamustine Actavis[®]; produkt leczniczy Bendamustine Glenmark[®]; produkt leczniczy Bendamustine Intas[®]; produkt leczniczy Bendamustine Sandoz[®]; produkt leczniczy Bendamustine STADA[®]; produkt leczniczy Levact[®]),
- obinutuzumab (produkt leczniczy Gazyvaro[®]) [4].

Inne substancje lecznicze: chlorambucyl (produkt leczniczy Leukeran[®]), cyklofosfamid (produkt leczniczy Endoxan[®]), fludarabina (produkt leczniczy Fludarabine Accord[®], produkt leczniczy Fludara Oral[®], produkt leczniczy Fludarabine Teva[®], produkt leczniczy Fludarabine Actavis[®]), rytuksymab (produkt leczniczy MabThera[®]) są refundowane w ramach listy leków refundowanych stosowanych w chemioterapii, a prednizon (produkt leczniczy Encorton[®]) jest finansowany w ramach listy leków refundowanych, dostępnych w aptece na receptę [4]. Jednak w Charakterystykach Produktów Leczniczych wyżej wymienionych substancji leczniczych oraz w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



27 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku [4] brak jest informacji w przypadku tych leków o wskazaniu do stosowania w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną (populacji zgodnej z analizowanym wskazaniem), w związku z tym nie są one rozpatrywane w niniejszej analizie.

Bendamustyna jest finansowana w ramach listy leków refundowanych stosowanych w chemioterapii natomiast obinutuzumab (stosowany w skojarzeniu z chlorambucylem) jest finansowany w ramach programu lekowego B.79 – leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD10: C.91.1) [4]. Wnioskodawca ubiega się również o finansowanie analizowanej interwencji w ramach istniejącego programu lekowego B.79.

Wnioskowana technologia – ofatumumab (produkt leczniczy Arzerra®), podobnie jak obinutuzumab, jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko CD20. Ofatumumab stanowi w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne [11], natomiast obinutuzumab jest przeciwciałem humanizowanym (w około 95% stanowi białko ludzkie z wszczepionymi mysimi regionami o dużej zmienności lub regionami o określonej komplementarności) [14]. Przeciwciała te stosowane są w formie wlewów dożylnych, a u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową zaleca się ich stosowanie w skojarzeniu z chemioterapią (w przypadku ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem lub bendamustyną) [11], [14], [15].

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie ofatumumabu (produkt leczniczy Arzerra®) w ramach istniejącego programu lekowego B.79 – leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD10: C.91.1) zgodnie z proponowanymi modyfikacjami programu. Podstawowym kryterium kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego B.79 jest zdiagnozowana, wcześniej nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa, w przypadku której wdrożenie leczenia opartego na fludarabinie jest przeciwwskazane [12], a więc populacja docelowa jest zgodna z populacją wskazaną w Charakterystyce Produktu Leczniczego Arzerra® [11]. W związku z powyższym obinutuzumab (stosowany w skojarzeniu z chlorambucylem, zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego Gazyvaro® i założeniami programu lekowego B.79) stanowi alternatywną technologię medyczną, która zostanie zastąpiona przez ofatumumab (stosowany w skojarzeniu z chlorambucylem). Z puli potencjalnych komparatorów wykluczono bendamustynę ze względu na brak stosowania opisanej substancji w ramach programu lekowego B.79 – leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD10: C.91.1). Dodatkowo brak jest badań dotyczących zastosowania bendamustyny u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na fludarabinie (w jedynym badaniu dotyczącym zastosowania bendamustyny w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej Knauf 2009, nie zostały sprecyzowane

wymagane kryteria odnośnie występowania chorób współistniejących, z powodu których nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny, dodatkowo badanie to przeprowadzono u młodszych pacjentów – mediana wieku około 63 lata, niż w przypadku badania COMPLEMENT 1 dotyczącego ofatumumabu, a u młodszych pacjentów prawdopodobieństwo wystąpienia przeciwwskazań do leczenia fludarabiną jest mniejsze).

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z września 2016 [2], komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być istniejąca praktyka kliniczna, a tym samym wskazana technologia alternatywna powinna być zgodna we wszystkich częściach analizy. Przy przyjętej, dla potrzeb przygotowania analiz dla ofatumumabu (produkt leczniczy Arzerra®), strategii analitycznej, jako komparator wybrano obinutuzumab (produkt leczniczy Gazyvaro®), ponieważ tylko pacjenci kwalifikujący się do terapii obinutuzumabem w ramach istniejącego programu lekowego B.79, będą mogli korzystać z leczenia ofatumumabem. W związku z tym w ramach przeprowadzonych analiz: klinicznej, wpływu na budżet i ekonomicznej, wybrana technologia alternatywna jest tożsama.

Podsumowując, za odpowiedni komparator do porównania z ofatumumabem (produkt leczniczy Arzerra®) w analizowanym wskazaniu (leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną) uznano obinutuzumab - produkt leczniczy Gazyvaro®, ze względu na: wytyczne praktyki klinicznej, zarejestrowane wskazania do stosowania, populację docelową, sposób podania, mechanizm działania (przeciwciała monoklonalne) oraz finansowanie ze środków publicznych w Polsce w ramach istniejącego programu lekowego B.79 (wnioskodawca ubiega się o finansowanie analizowanej interwencji również w ramach programu lekowego B.79).

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą, która w istotny sposób skraca życie pacjentów, a ze względu na charakter objawów klinicznych w trakcie jej przebiegu oraz wysoką toksyczność stosowanego leczenia oddziałuje również na jakość życia pacjentów.

Głównym celem terapeutycznym w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej jest uzyskanie remisji choroby i maksymalne wydłużenie przeżycia pacjentów. W związku z powyższym, za główne punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej należy uznać:

- całkowity czas przeżycia (ang. *overall survival*; OS), definiowany jako czas od randomizacji w randomizowanym badaniu klinicznym do zgonu;

- czas przeżycia wolny progresji choroby (ang. *progression-free survival*; PFS), definiowany jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu;
- całkowitą remisję (ang. *complete remission*; CR), definiowaną jako osiągnięcie stanu, w którym wszystkie oznaki choroby ustąpiły po zakończeniu leczenia.

Dodatkowymi poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia w zakresie skuteczności klinicznej będą:

- całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*; CR) oraz częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*; PR), oceniane według kryteriów *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*;
- całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR), definiowany jako łączna częstość występowania częściowych i całkowitych odpowiedzi na leczenie;
- czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, definiowany jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie;
- zgon;
- przeżycie bez niekorzystnych zdarzeń, definiowane jako czas przeżycia bez zdarzeń takich jak progresja, nawrót, zgon, kolejna linia leczenia;
- konieczność wdrożenia kolejnej linii leczenia;
- czas do wdrożenia kolejnej linii leczenia, definiowany jako czas od randomizacji do momentu rozpoczęcia następnej linii leczenia;
- jakość życia (ang. *quality of life*; QoL).

Natomiast w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:

- poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych),
- działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- działania/zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z leczenia,
- wystąpienie reakcji związanych z infuzją.

Czas przeżycia całkowitego (OS) jest złotym standardem w ocenie korzyści klinicznej ze stosowanej terapii. Czas przeżycia całkowitego definiowany jest jako czas od randomizacji w randomizowanym badaniu klinicznym do zgonu. Parametr ten jest łatwy do oceny, jednoznaczny i nie podlega interpretacji badacza, jednakże wykazanie korzyści klinicznej ze stosowanej terapii w zakresie czasu przeżycia całkowitego wymaga próby o dużej wielkości oraz długiego okresu obserwacji. Ponadto na parametr ten wpływają dalsze terapie stosowane po zakończeniu udziału w badaniu [63].

Czas wolny od progresji choroby nowotworowej (PFS) jest kontrowersyjnym parametrem oceny skuteczności terapii przeciwnowotworowej. Warto zauważyć, że parametr ten, zgodnie z definicją,

obejmuje zarówno zdarzenia o charakterze progresji, jak również zgonu. Jest to czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu. Oba te rodzaje zdarzeń stanowią istotne punkty końcowe w terapii przeciwnowotworowej. Ocena czasu wolnego od progresji wymaga mniejszej liczby pacjentów włączonych do badania klinicznego oraz krótszego okresu obserwacji, niż w przypadku oceny czasu przeżycia całkowitego, co ma szczególnie duże znaczenie zwłaszcza w przypadku chorób rzadkich i ultraradkich. Czas wolny od progresji jest parametrem, który jest łatwiejszy do oceny. Na czas wolny od progresji nie wpływa często wykorzystywany w projektach badań klinicznych schemat tzw. *cross-over*, w związku z czym uznanie czasu wolnego od progresji za pierwszorzędowy punkt końcowy pozwala na zastosowanie *cross-over* i wdrożenie aktywnego leczenia u wszystkich pacjentów bez wpływu na interpretację. Na czas wolny od progresji nie wpływają również kolejne terapie. Ponadto czas wolny od progresji oceniany jest na podstawie obiektywnych kryteriów ilościowych. Ocena przeżycia całkowitego nie zawsze jest możliwa do przeprowadzenia w wiarygodny sposób, utrudniają ją często: konstrukcja badania klinicznego, konieczność długiego oczekiwania na wyniki, leki stosowane po zakończeniu badania klinicznego stanowiącego podstawę oceny tego parametru oraz konieczność objęcia badaniem większej grupy pacjentów. W chorobach rzadkich trudno jest dokonać oceny przeżycia całkowitego również ze względu na konieczność włączenia do badania znacznie większej liczby pacjentów. W takiej sytuacji pierwszorzędowym punktem końcowym często pozostaje wymagający liczbowo mniejszej próby czas wolny od progresji [63].

W zakresie oceny odpowiedzi na leczenie lekarze wykorzystują kryteria opracowane przez *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (IWCLL). Klasyfikacja obejmuje cztery kategorie: odpowiedź całkowitą (CR), odpowiedź częściową (PR), stabilizację choroby, progresję choroby. Charakterystykę poszczególnych kategorii odpowiedzi przedstawiono w tabeli poniżej [64].

Tabela 9. Kategorie odpowiedzi według kryteriów IWCLL [64].

Rodzaj odpowiedzi
Całkowita odpowiedź (CR, ang. <i>complete response</i>)
<p>Spełnienie wszystkich kryteriów po co najmniej 2 miesiącach od zakończenia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba limfocytów we krwi obwodowej $< 4 \times 10^9/l$ • brak istotnej limfadenopatii (np. węzłów chłonnych > 15 mm) w badaniu palpacyjnym lub TK <ul style="list-style-type: none"> • brak hepatomegalii lub splenomegalii w badaniu palpacyjnym lub TK • brak objawów podmiotowych (objawów B) • liczba neutrofilów $> 1,5 \times 10^9/l$ i płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$, bez konieczności podania czynników wzrostu oraz stężenie hemoglobiny $> 11,0$ g/dl bez konieczności przetoczenia krwi lub podania erytropoetyny • biopsja szpiku potwierdzająca prawidłową ilość I rodzaju komórek krwiotwórczych, z $< 30\%$ odsetkiem dojrzewających limfocytów oraz brak grudek limfatycznych.
Częściowa odpowiedź (PR, ang. <i>partial response</i>)
<p>Spełnienie przynajmniej 1 kryterium przez okres co najmniej 2 miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • redukcja liczby limfocytów we krwi obwodowej o $\geq 50\%$ w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem leczenia • redukcja limfadenopatii w badaniu palpacyjnym lub TK, zdefiniowana jako: (I) $\geq 50\%$ zmniejszenie łącznego rozmiaru nie więcej niż 6 węzłów chłonnych lub średnicy największego węzła (lub węzłów) chłonnego przed rozpoczęciem leczenia oraz (II) brak powiększenia jakiegokolwiek węzła chłonnego i brak nowych powiększonych węzłów chłonnych (powiększenie małych węzłów chłonnych [< 2 cm] o $< 25\%$ jest uznawane za nieznaczące) • zmniejszenie powiększenia śledziony lub wątroby o $\geq 50\%$ w porównaniu do stanu przed rozpoczęciem leczenia w badaniu palpacyjnym lub TK • oraz spełnienie przynajmniej 1 z kryteriów: liczba neutrofilów $> 1,5 \times 10^9/l$ lub płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$, bez konieczności podania czynników wzrostu, stężenie hemoglobiny $> 11,0$ g/dl (lub zwiększenie o 50% w porównaniu do wartości wyjściowej), bez konieczności przetoczenia krwi lub podania erytropoetyny.

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Stabilna choroba (ang. <i>stable disease</i>)
brak spełnienia kryteriów całkowitej lub częściowej odpowiedzi, lub progresji choroby
Progresja choroby (PD, ang. <i>progressive disease</i>)
Spełnienie przynajmniej 1 kryterium w trakcie lub po zakończeniu leczenia:
<ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie limfadenopatii • zwiększenie rozrostu śledziny lub wątroby o $\geq 50\%$ lub wystąpienie <i>de novo</i> splenomegalii lub hepatomegalii • zwiększenie liczby limfocytów we krwi obwodowej o $\geq 50\%$, z liczbą limfocytów typu B wynoszącą $\geq 5000/\mu\text{l}$ • przekształcenie białaczki w nowotwór bardziej agresywny (np. zespół Richtera), w razie możliwości potwierdzone biopsją węzłów chłonnych • wystąpienie cytopenii związanej z CLL po zakończeniu leczenia, zdefiniowanej jako: zmniejszenie stężenia hemoglobiny o > 2 g/dl lub do < 10 g/dl lub zmniejszenie liczby płytek krwi $< 100 \times 10^9/\text{l}$ (o $> 50\%$) odnotowane co najmniej 3 miesiące po zakończeniu terapii, w przypadku naciekania komórek nowotworowych potwierdzonego w wyniku biopsji szpiku kostnego (wystąpienie cytopenii w trakcie leczenia nie jest uznane za progresję choroby, ale za działanie niepożądane stosowanych leków).

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6. WYBÓR POPULACJI DOCELOWEJ I LICZEBNOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem oceniana interwencja (ofatumumab) stosowana jest w leczeniu: uprzednio nieleczonej przewlekłej białaczki limfocytowej, u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną, jak i w przewlekłej białaczce limfocytowej odpornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem. W niniejszej analizie rozpatrywane wskazanie zawężono do leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną, w związku z ubieganiem się przez Wnioskodawcę o finansowanie produktu leczniczego Arzerra® (ofatumumab) w ramach istniejącego programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) – B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C.91.1)” [12], zgodnie z proponowanymi modyfikacjami.

Zgodność populacji analizowanej w badaniu klinicznym *Hillmen 2015* [64], stanowiącym podstawę przeprowadzonej analizy klinicznej z populacją włączaną do programu lekowego B.79 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Porównanie populacji analizowanej w badaniu Complement 1 i populacji włączanej do programu lekowego B.79.

Parametr	<i>Hillmen 2015</i> - badanie COMPLEMENT-1 [64]	Program lekowy B.79. [12]
Wiek	35-92	≥ 18
Wcześniejsza terapia	Nieleczeni	Nieleczeni
Terapia fludarabiną	Nie kwalifikują się	Nie kwalifikują się z powodu chorób towarzyszących
CrCl (klirens kreatyniny)	Parametr nie stanowił kryterium włączenia; u 214/447 (48%) pacjentów stwierdzono $\text{CrCl} < 70$ mL/min	$\text{CrCl} > 30$ ml/min oraz < 70 ml/min
CIRS, (ang. <i>Cumulative Illness Rating Scale</i>)	Parametr nie stanowił kryterium włączenia; Mediana CIRS = 9	> 6

	(zakres: 4–21)	
ECOG / sprawność wg WHO	Parametr nie stanowił kryterium włączenia	ECOG=1
Obecność HBsAg i HBcAb	Brak informacji na temat obecności HBsAg i HBcAb, ale pacjenci z przewlekłymi bądź aktywnymi infekcjami byli wykluczani z badania.	Włączeni HbsAg(-) i HBcAB(-)

Populacja oceniana w ramach badania Complement 1 [65] (stanowiącego podstawowe badanie dotyczące analizowanej interwencji) nie odpowiada w pełni populacji leczonej w ramach programu lekowego B.79, przede wszystkim ze względu na brak uwzględnienia jako kryteriów włączenia klirensu kreatyniny, oceny chorób towarzyszących za pomocą skali *Cumulative Illness Raing Scale* oraz oceny sprawności pacjentów. Jednak należy zaznaczyć, że również populacja pacjentów biorących udział w badaniu CLL11 [66], stanowiącego podstawowe badanie dotyczące komparatora, wykorzystane w ramach wniosku o refundację obinutuzumabu, nie odpowiadała w pełni kryteriom włączenia do programu lekowego B.79, a zgodnie z decyzją Ministerstwa Zdrowia od 1 lipca 2016 r. obinutuzumab jest refundowany w ramach tego programu.

W niniejszej analizie, aby nie ograniczać dostępnych danych klinicznych w tej chorobie rzadkiej, przyjęto definicję populacji docelowej zgodną z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego Arzerra® (pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia i nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną).

Oszacowanie liczebności populacji docelowej ustalono w oparciu o dane z Krajowego Rejestru Nowotworów [27]. Zgodnie z raportami przedstawionymi na stronach Krajowego Rejestru Nowotworów w roku 2013 w Polsce łącznie odnotowano 2234 nowozdiagnozowanych przypadków białaczki limfocytowej (C.91), nie wyszczególniono kodu C.91.1 – przewlekła białaczka limfocytowa [27]. Szczegółowe zestawienia dotyczące liczby zachorowań na białaczkę limfocytową w latach 2011-2013 przedstawiono w tabeli 7.

W kolejnym etapie należy uwzględnić udział chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wśród chorych z rozpoznaniem białaczki limfatycznej. Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów przewlekła białaczka limfocytowa stanowi 25% wszystkich białaczek, przy czym około 70% białaczek limfocytowych [27], a więc zakładając liczbę chorych na białaczkę limfocytową na poziomie 2234 przypadków w 2013 roku, liczba pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej wyniesie około 1564 osób.

Leczenie jest wdrażane jedynie w przypadku pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową, którzy spełniają kryteria rozpoczęcia leczenia, opracowanych przez *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (IWCLL). U około 30% pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową nie jest

konieczne wprowadzenie 1 linii leczenia [25]. W związku z tym liczba pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej, którzy wymagają wdrożenia leczenia wynosi około 1097 pacjentów. Kolejnym krokiem jest ograniczenie liczebności populacji docelowej wyłącznie do chorych, u których w 1 linii nie należy stosować pełnej dawki fludarabiny – zgodnie z danymi FDA stanowią oni około 89% pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową kwalifikujących się do rozpoczęcia pierwszej linii leczenia. W związku z tym szacunkowa liczebność populacji docelowej (pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczeni i niekwalifikujący się do leczenia fludarabiną) wynosi około 976 pacjentów.

W ramach analizy weryfikacyjnej dla produktu Gazyvaro® [25] przeprowadzono oszacowanie populacji docelowej na podstawie opinii ekspertów oraz przeglądu danych epidemiologicznych. [REDACTED]

[REDACTED] W oszacowaniach [25] uwzględniono:

- liczbę chorych na białaczkę limfatyczną – na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) ekstrapolowanych na lata 2015-2017,
- odsetek chorych z rozpoznaniem białaczki limfatycznej, jaki stanowią chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową – na podstawie opinii ekspertów klinicznych,
- odsetek chorych poddawanych leczeniu 1. linii po rozpoznaniu: do 1 roku, po 1 roku, po 2 latach, po 3 lub więcej latach po rozpoznaniu – na podstawie opinii ekspertów klinicznych,
- liczbę chorych, u których występują przeciwwskazania do terapii fludarabiną w pierwszej linii leczenia – na podstawie opinii ekspertów klinicznych,
- odsetek chorych w stanie sprawności WHO/ECOG = 1, u których nie należy stosować pełnej dawki fludarabiny – na podstawie opinii ekspertów klinicznych,
- odsetek chorych, którzy otrzymają terapię opartą na obinutuzumabie – na podstawie opinii ekspertów klinicznych; z uwagi na taką samą populację docelową dla wnioskowanej technologii jak dla obinutuzumabu uznano, że liczebność populacji docelowej będzie taka sama w przypadku obu substancji.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie populacji docelowej na podstawie powyższych informacji.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ

7.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie Stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej oraz komparatora (interwencji alternatywnej stosowanej w analizowanym wskazaniu) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną.

Tabela 12. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencja alternatywna wybrana jako komparator w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wskazania w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną (styczeń 2017 rok).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Ofatumumab (produkt leczniczy Arzerra®) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [3]	Brak opinii [3]	Brak opinii [3]
Obinutuzumab (produkt leczniczy Gazyvaro®) [Komparator]	Brak opinii [3]	Negatywna rekomendacja [67] Komentarz: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1). Rada Przejrzystości uważa, że mimo efektywności kosztowej wnioskowanej technologii, co wykazano w toku analizy ekonomicznej, proponowany	Negatywna rekomendacja [68] Komentarz: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Gazyvaro, obinutuzumab w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”.

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
		schemat terapeutyczny wymaga dalszych badań klinicznych, a na obecnym etapie wyniki badań nie uzasadniają wzrostu kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego w leczeniu PBL z punktu widzenia korzyści klinicznych dla chorych. Rada nie akceptuje również proponowanego RSS.	

7.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (ofatumumab) oraz komparatora (obinutuzumab) stosowanych w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Decyzje światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 13. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencja alternatywna wybrana na komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wskazania w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną (styczeń 2017 rok).

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Interwencja wnioskowana	Ofatumumab (produkt leczniczy Arzerra®)	Pozytywna rekomendacja [69]	2014
	Komparator	Obinutuzumab (produkt leczniczy Gazyvaro®)	Pozytywna rekomendacja [70]	2015
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Interwencja wnioskowana	Ofatumumab (produkt leczniczy Arzerra®)	Negatywna rekomendacja [71]	2015
	Komparator	Obinutuzumab (produkt leczniczy Gazyvaro®)	Pozytywna rekomendacja [72]	2015
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Interwencja wnioskowana	Ofatumumab (produkt leczniczy Arzerra®)	Pozytywna rekomendacja [73]	2015
	Komparator	Obinutuzumab	Pozytywna rekomendacja [74]	2015

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok wydania decyzji
		(produkt leczniczy Gazyvaro®)		
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Interwencja wnioskowana	Ofatumumab (produkt leczniczy Arzerra®)	Pozytywna rekomendacja [75]	2015
	Komparator	Obinutuzumab (produkt leczniczy Gazyvaro®)	Pozytywna rekomendacja [76]	2014
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Interwencja wnioskowana	Ofatumumab (produkt leczniczy Arzerra®)	Brak rekomendacji [77]	2014
	Komparator	Obinutuzumab (produkt leczniczy Gazyvaro®)	Brak rekomendacji [78]	2014
Haute Autorité de Santé (HAS)	Interwencja wnioskowana	Ofatumumab (produkt leczniczy Arzerra®)	Warunkowa rekomendacja [79]–[80] Komisja rekomenduje wpisanie ofatumumabu na listę leków podlegających refundacji podczas zastosowania szpitalnego.	2014 2015
	Komparator	Obinutuzumab (produkt leczniczy Gazyvaro®)	Warunkowa rekomendacja [81]–[82] Komisja rekomenduje wpisanie obinutuzumabu na listę leków podlegających refundacji w przypadku wykorzystania szpitalnego.	2014 2015
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	Interwencja wnioskowana	Ofatumumab (produkt leczniczy Arzerra®)	Brak rekomendacji [83]	-
	Komparator	Obinutuzumab (produkt leczniczy Gazyvaro®)		
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Interwencja wnioskowana	Ofatumumab (produkt leczniczy Arzerra®)	Brak rekomendacji [84]	-
	Komparator	Obinutuzumab (produkt leczniczy Gazyvaro®)		
The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV)	Interwencja wnioskowana	Ofatumumab (produkt leczniczy Arzerra®)	Pozytywna rekomendacja [85]	2014
	Komparator	Obinutuzumab (produkt leczniczy Gazyvaro®)	Brak rekomendacji [86]	

Światowe agencje oceny technologii medycznych: australijska PBAC [69], brytyjska NICE [73], szkocka SMC [75] i TLV [85] rekomendują finansowanie ze środków publicznych ofatumumabu

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



stosowanego w skojarzeniu z chlorambucylem lub bendamustyną w leczeniu z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Natomiast kanadyjska agencja CADTH [71] wydała negatywną rekomendację. Z kolei francuska agencja HAS [79]–[80] rekomenduje wpisanie ofatumumabu na listę leków podlegających refundacji w przypadku wykorzystania szpitalnego, w analizowanym wskazaniu. Agencje: niemiecka IQWiG [83], walijska AWMSG [77] oraz szwedzka SBU [84] nie oceniały do tej pory (styczeń 2017) zasadności finansowania ze środków publicznych ofatumumabu stosowanego w pierwszej linii leczenia u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową.

W przypadku komparatora, agencje: kanadyjska CADTH [72], brytyjska NICE [74], szkocka SMC [76] i australijska PBAC [70] rekomendują finansowanie ze środków publicznych obinutuzumabu (produkt leczniczy Gazyvaro®) stosowanego w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Francuska agencja HAS [81]–[82] rekomenduje wpisanie obinutuzumabu na listę leków podlegających refundacji w przypadku wykorzystania szpitalnego, w analizowanym wskazaniu. Agencje: niemiecka IQWiG [83], walijska AWMSG [78], szwedzka SBU [84] oraz szkocka TLV [86] nie oceniały do tej pory (styczeń 2017) zasadności finansowania ze środków publicznych obinutuzumabu stosowanego w pierwszej linii leczenia u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową.

8. ASPEKTY REFUNDACYJNO-KOSZTOWE

Obecnie produkt leczniczy Arzerra® nie jest finansowany ze środków publicznych i nie stanowi składnika żadnego świadczenia gwarantowanego w Polsce [4].

Płatnik publiczny obecnie (styczeń 2017 r.) nie ponosi żadnych kosztów związanych ze stosowaniem wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu.

8.1. KOSZT ORAZ SPOSÓB REFUNDACJI OCENIANEJ INTERWENCJI

Zgodnie z wnioskowanym sposobem refundacji w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Arzerra® (ofatumumab) w ramach programu B.79. Produkt Arzerra® będzie wydawany pacjentowi bezpłatnie, jako lek stosowany w ramach programu lekowego (kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego) (por. art. 6 ust. 8. Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. [87]).

Założono, że produkt leczniczy Arzerra® w programie lekowym będzie finansowany ze środków publicznych w ramach nowej grupy limitowej (brak spełnienia warunków, o których mowa w art. 15

ust. 2 i 3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [87])). Za finansowaniem w ramach nowej grupy limitowej przemawia fakt, że nie istnieją technologie lekowe mające taką samą nazwę międzynarodową lub inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania (art. 15 ust. 2 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku).

Na podstawie sugerowanych przez Wnioskodawcę cen zbytu netto równych [REDACTED] przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji, określono urzędowe ceny leku i limit refundacji dla ocenianego produktu (por. tabela poniżej).

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8.2. KOSZT I SPOSÓB REFUNDACJI KOMPARATORA

Substancja czynna zaliczona do grona komparatorów – obinutuzumab, produkt leczniczy Gazyvaro[®], finansowany jest w ramach programu lekowego B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)” [4].

W poniższej tabeli przedstawiono koszt produktu Gazyvaro[®] - komparatora dla ocenianej interwencji.

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Tabela 15. Koszt komparatora dla ocenianej interwencji – produkt Gazyvaro® [4].

Produkt leczniczy (substancja czynna)	Dawka, zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Gazyvaro® (obinutuzumabum) EAN: 5902768001105	1 000 mg, 1 fiol.po 40 ml	16 408,01 PLN	17 228,41 PLN	17 228,41 PLN

Koszt dla płatnika publicznego jednego opakowania produktu Gazyvaro® (opakowanie 1 fiolka, 1 000 mg obinutuzumabum) finansowanego w ramach programu lekowego B.79 jest równy 17 228,41 PLN.

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <http://www.AOTMT.gov.pl> (styczeń 2017).
- [4] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku.
- [5] Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych.
- [6] Ofierska-Sujkowska G, Jagodzińska-Kalinowska K, Matusiewicz W. i wsp. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze ocena dostępności do leczenia w Polsce. *Lek w Polsce* 2012; 03: 26–33.
- [7] ORPHA, www.orpha.net (październik 2016).
- [8] Narodowy plan dla chorób rzadkich – mapa drogowa 2012.
- [9] Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”. Choroby ultra-rzadkie, Warszawa, 12 marca 2010.
- [10] Zimmermann A, Zimmermann R. Sieroce produkty lecznicze. *Farm. Pol.* 2009; 65(15): 15–18.
- [11] Charakterystyka Produktu Leczniczego Arzerra®.
- [12] Program lekowy B79. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej.
- [13] Proponowana modyfikacja programu lekowego B79. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej.
- [14] Charakterystyka Produktu Leczniczego Gazyvaro®.
- [15] Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera®.
- [16] Robak T, Hus I, Giannopoulos K, Błoński J, Jamroziak K, Roliński J, Smolewski P, Wołowicz D. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r – Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL. *Acta Haematologica Polonica.* 2016; 47: 169-183.
- [17] Robak T. Przewlekłe białaczki limfatyczne. W Gajewski P. (red.) *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych* 2014. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014: 1686-1690.
- [18] Warzocha K. Przewlekła białaczka limfocytowa w: Krzakowski M. Warzocha K. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok*, VM Media Sp. z o.o., Gdańsk 2013: 823-834.
- [19] Szmigielska-Kapłon A, Robak T. Leczenie przewlekłej białaczki limfatycznej na podstawie aktualnych wyników badań klinicznych. *Onkologia w Praktyce Klinicznej.* 2005; 1(3): 141–150.
- [20] Wołowicz D, Korycka-Wołowicz A. Przewlekła białaczka limfocytowa slow-go – kim są chorzy i jak ich leczyć. *Hematologia.* 2013; 4(2): 85-96.
- [21] Giannopoulos K. Biologia i rokowanie w przewlekłej białaczce limfocytowej. *Acta Haematologica Polonica.* 2010, 41(3):433–440.
- [22] Robak T. Czynniki prognostyczne w przewlekłej białaczce limfatycznej. *Acta Haematologica Polonica.* 2003; 43(4): 395-405.
- [23] Działkowska-Suszek J, Krawczyk-Kuliś M, Bartkowska-Chrobok A, Krycz-Krzemień S. Znaczenie badania czynników prognostycznych przy rozpoznaniu przewlekłej białaczki limfocytowej. *Postępy Nauk Medycznych,* 2013; 3: 248-254.
- [24] Nabhan C., Dyser MJ., Rosen ST. Current Status of Monoclonal Antibody Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Oncology (Williston Park).* 2003. 17(2):253-262 (<http://www.cancernetwork.com/leukemia-lymphoma/current-status-monoclonal-antibody-therapy-chronic-lymphocytic-leukemia>)
- [25] Analiza weryfikacyjna – 060_AWA_OT_4351_17_Gazyvaro.
- [26] <http://www.cancer.org/> (styczeń 2017)

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



- [27] <http://onkologia.org.pl> (styczeń 2017)
- [28] NHS 2014. Recommendations For GP Monitoring Of CLL.
- [29] Raporty centrum Onkologii <http://85.128.14.124/krn/> (styczeń 2017)
- [30] Dazatynib we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (C.91.1) – raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr AOTM-OT-431-5/2014
- [31] <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html> (styczeń 2017)
- [32] EMA 2015. Public summary of opinion on orphan designation. Ofatumumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia.
- [33] da Cunha-Bang C., Hartmann C., Enggaard L., i in. The Danish National Chronic Lymphocytic Leukemia Registry. *Clinical Epidemiology*. 2016; 8:561–565
- [34] Mandrik O, Ramos I, Zalis'ka O, Gaisenko A , Severens J. Cost for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia in Specialized Institutions of Ukraine. *Value in Health Regional Issues*. 2013, 2: 205-209.
- [35] Blankart C, Koch T, Linder R, Verheyen F, Schreyögg J, Stargardt T. Cost of illness and economic burden of chronic lymphocytic leukemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013; 8(32):1-9.
- [36] WHO, World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders Diagnostic criteria for research. 1993.
- [37] http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Drugs_Search.php?lng=EN&data_id=74355&search=Drugs_Search_Simple&data_type=Status&Typ=Med (styczeń 2017)
- [38] <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/opa/listResult.cfm> (styczeń 2017)
- [39] National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/> (styczeń 2017)
- [40] Royal College of General Practitioners (RCGP) <http://www.rcgp.org.uk/> (styczeń 2017)
- [41] National Institute for Health and Research (NIHR) <http://www.nihr.ac.uk/> (styczeń 2017)
- [42] Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, Illidge T, Matutes E, Milligan DW, Pettitt A, Schuh A, Wimperis J; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2012; 159(5):541-564.
- [43] BCSH. Interim statement from the BCSH CLL Guidelines Panel. 2015
- [44] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <http://www.sign.ac.uk/> (styczeń 2017)
- [45] Brugiattelli M, Bandini G, Barosi G, Lauria F, Liso V, Marchetti M, Mauro FR, Meloni G, Zinzani PL, Tura S; Italian Society of Hematology; Italian Society of Experimental Hematology; Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Management of chronic lymphocytic leukemia: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2006; 91(12):1662-16673.
- [46] Mauro FR, Bandini G, Barosi G, Billio A, Brugiattelli M, Cuneo A, Lauria F, Liso V, Marchetti M, Meloni G, Montillo M, Zinzani P, Tura S; Italian Society of Hematology; Società Italiana di Ematologia Sperimentale; Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. SIE, SIES, GITMO updated clinical recommendations for the management of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res*. 2012; 36(4):459-466.
- [47] Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) <http://www.ahrq.gov/> (styczeń 2017)
- [48] American Society of Hematology <http://www.hematology.org/> (styczeń 2017)
- [49] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Hodgkin's Lymphoma Version 4.2014.
- [50] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 1.2017 – 28 September 2016.
- [51] AHS. Clinical Practice Guideline Lyhe-007. Version 3. Chronic Lymphocytic Leukemia. June 2015.
- [52] Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) <http://www.racgp.org.au/home> (styczeń 2017)
- [53] National Health and Medical Research Council (NHMRC) <https://www.nhmrc.gov.au/> (styczeń 2017)
- [54] Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE) <https://kce.fgov.be/> (styczeń 2017)

- [55] New Zealand Guidelines Group (NZGG) <https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group> (styczeń 2017)
- [56] World Health Organization (WHO) <http://www.who.int/en/> (styczeń 2017)
- [57] ECRI Institute <https://www.ecri.org/Pages/default.aspx> (styczeń 2017)
- [58] Guidelines & Audit Implementation Network (GAIN) http://www2.rcn.org.uk/development/nursing_communities/rcn_forums/emergency_care/reading_room/guidelines/gain_guidelines (styczeń 2017)
- [59] Kater AP, Wittebol S, Chamuleau ME, van Gelder M, J van Oers MH, Hovon CLL Working Party. Dutch guidelines for diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukaemia 2011. *Neth J Med.* 2011; 69(10):422-429.
- [60] Dutch/Belgium HOVON CLL working group. Dutch guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Neth J Med.* 2016;74(2):68-74.
- [61] Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, Buske C. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26 (5): 78-84.
- [62] ESMO 2016. <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations> (styczeń 2017).
- [63] Szczylik C. Nowe spojrzenie na ocenę skuteczności terapii celowanych zaawansowanego raka nerki – kontrowersje. *OncoReview.* 2011; 1(1): 29-38.
- [64] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute Working Group 1996 guidelines. *Blood.* 2008;11(12):5446-5456.
- [65] Hillmen P, Robak T, Janssens A, i wsp. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet.* 2015; 9(385):1873-83.
- [66] Goede,V.; Fischer,K.; Busch,R. Et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N.Engl.J.Med.* 2014; 370(12): 1101-1110.
- [67] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2015 z dnia 6 lipca 2015 roku w sprawie oceny leku Gazyvaro (obinutuzumab), EAN: 5902768001105, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”.
- [68] Rekomendacja nr 60/2015 z dnia 6 lipca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gazyvaro, obinutuzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. a 40 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C.91.1)”
- [69] PBAC. OFATUMUMAB 100 mg/5 mL injection, 5 mL vial, 1 g/50 mL injection, 50 mL vial; Arzerra® ; GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd. Public Summary Document – November 2014 PBAC Meeting.
- [70] PBAC. OBINUTUZUMAB, 1000 mg/40 mL solution for infusion, 1x40 ml vial; Gazyva®, Roche Products Pty Ltd. Public Summary Document– March 2015 PBAC Meeting.
- [71] CADTH Ofatumumab (Arzerra) Chronic Lymphocytic Leukemia – pERC Final Recommendation. 2015.
- [72] CADTH Obinutuzumab (Gazyvaro) Chronic Lymphocytic Leukemia – pERC Final Recommendation. 2015.
- [73] NICE. Ofatumumab in combination with chlorambucil or bendamustine for untreated chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance Published: 2 June 2015
- [74] NICE. Obinutuzumab in combination with chlorambucil for untreated chronic lymphocytic leukaemia Technology appraisal guidance Published: 2 June 2015.
- [75] SMC. Ofatumumab 100mg and 1,000mg concentrate for solution for infusion (Arzerra®) SMC No. (1037/15).
- [76] SMC. obinutuzumab 1,000mg concentrate for solution for infusion (Gazyvaro®). SMC No. (1008/14)
- [77] <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/984> (styczeń 2017)
- [78] <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1400> (styczeń 2017)

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



- [79] HAS. Décision n° 2014.0213/DC/SEESP du 22 octobre 2014 du collège de la Haute Autorité de santé constatant l'absence d'impact significatif du produit ARZERRA 100 mg – 1000 mg sur les dépenses de l'assurance maladie.
- [80] HAS. BRIEF SUMMARY OF THE TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION ARZERRA (ofatumumab), monoclonal antibody. June 2015.
- [81] HAS. Décision n° 2014.0184/DC/SEESP du 17 septembre 2014 du collège de la Haute Autorité de santé constatant l'impact significatif du produit GAZYVARO™ 1000 mg sur les dépenses de l'assurance maladie.
- [82] HAS BRIEF SUMMARY OF THE TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION GAZYVARO (obinutuzumab), type II humanised anti-CD20 recombinant monoclonal antibody. February 2015.
- [83] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) <https://www.iqwig.de/de/startseite.2724.html> (styczeń 2017).
- [84] Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), <http://www.sbu.se/sv/> (styczeń 2017).
- [85] TLV. Azerra Besult. Vår beteckning 3266/2014.
- [86] The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV) <http://www.tlv.se/> (styczeń 2017).
- [87] Ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r. (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).

10. SPIS TABEL I SCHEMATÓW

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wykluczenia z leczenia w ramach programu lekowego NFZ oraz kryteria zakończenia udziału w programie, zgodnie z proponowanymi modyfikacjami [13].	13
Tabela 2. Klasyfikacja kliniczna przewlekłej białaczki limfocytowej wg Raia [17].	19
Tabela 3. Klasyfikacja kliniczna przewlekłej białaczki limfocytowej wg Bineta [17].	20
Tabela 4. Klasyfikacja kliniczna przewlekłej białaczki limfocytowej wg zmodyfikowanej klasyfikacji Rai [18].	20
Tabela 5. Klasyfikacja kliniczna przewlekłej białaczki limfocytowej uwzględniająca nowe czynniki prognostyczne [25].	20
Tabela 6. Zachorowalność na białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1990-201 (nie wyszczególniono kodu C.91.1) [27].	22
Tabela 7. Liczba zachorowań – pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C91 – białaczka limfocytowa (nie wyszczególniono kodu C.91.1) [29].	23
Tabela 8. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (styczeń 2017 rok).	30
Tabela 9. Kategorie odpowiedzi według kryteriów IWCLL [64].	44
Tabela 10. Porównanie populacji analizowanej w badaniu Complement 1 i populacji włączanej do programu lekowego B.79.	45
Tabela 11. Oszacowanie populacji docelowej, na podstawie [25].	47
Tabela 12. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencja alternatywna wybrana jako komparator w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wskazania w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną (styczeń 2017 rok).	48
Tabela 13. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencja alternatywna wybrana na komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wskazania w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną (styczeń 2017 rok).	49
Tabela 14. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Arzerra®.	52
Tabela 15. Koszt komparatora dla ocenianej interwencji – produkt Gazyvaro® [4].	53
Tabela 16. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Arzerra® (ofatumumab) [11].	59
Tabela 17. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Gazyvaro® (obinutuzumab) [14].	67

Spis schematów

Schemat 1. Algorytm pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej. 27

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



11. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W tabeli poniżej zestawiono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL): Arzerra® (ofatumuab) [11].

Tabela 16. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Arzerra® (ofatumumab) [11].

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana
	ofatumumab (Arzerra®)
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC10
Mechanizm działania	<p>Ofatumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG1), które wiąże się specyficznie z określonym epitopem, obejmującym zarówno małą jak i dużą pętlę zewnątrzkomórkową antygenu 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.</p> <p>Wiązanie ofatumumabu z epitopem w bliższej w stosunku do błony komórkowej części antygenu 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>
Wskazania do stosowania	<p>Uprzednio nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa (PBL): Produkt leczniczy Arzerra w skojarzeniu z chlorambucylem lub bendamustyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z PBL, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną.</p> <p>Nawrotowa postać PBL: Produkt leczniczy Arzerra jest wskazany w leczeniu skojarzonym z fludarabiną i cyklofosfamidem pacjentów z nawrotową postacią PBL.</p> <p>PBL oporna na leczenie: Produkt leczniczy Arzerra wskazany jest w leczeniu pacjentów z PBL oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem.</p>
Dawkowanie	<p>Uprzednio nieleczona PBL i nawrotowa PBL</p> <p>Zalecana dawka i schemat leczenia uprzednio nieleczonej PBL to 300 mg w dniu 1., następnie 1 000 mg tydzień później w dniu 8. (cykl 1), następnie 1 000 mg w dniu 1. kolejnych cykli, przez minimum 3 cykle, do uzyskania najlepszej odpowiedzi lub maksymalnie przez 12 cykli (co 28 dni).</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana
	<p data-bbox="1227 292 1480 316">ofatumumab (Arzerra®)</p> <p data-bbox="846 344 1856 368">Najlepsza odpowiedź to odpowiedź kliniczna, która nie uległa poprawie po 3 dodatkowych cyklach leczenia.</p> <p data-bbox="692 403 2011 456">Zalecana dawka i schemat leczenia nawrotowej PBL to 300 mg w dniu 1. , następnie 1 000 mg po 1 tygodniu w dniu 8. (cykl 1), następnie 1 000 mg w dniu 1. w kolejnych cyklach co 4 tygodnie przez maksymalnie 6 cykli.</p> <p data-bbox="1274 491 1429 515"><i><u>Pierwsza infuzja</u></i></p> <p data-bbox="685 523 2018 576">Początkowa szybkość pierwszej infuzji produktu Arzerra powinna wynosić 12 ml/h. W trakcie infuzji szybkość należy zwiększać co 30 minut do maksymalnie 400 ml/h.</p> <p data-bbox="1279 584 1424 608"><i><u>Kolejne infuzje</u></i></p> <p data-bbox="714 616 1993 668">Jeśli po zakończeniu pierwszej infuzji nie wystąpiły ciężkie reakcje niepożądane związane z infuzją, kolejne infuzje można rozpoczynać z szybkością 25 ml/h i należy ją zwiększać co 30 minut do maksymalnie 400 ml/h.</p> <p data-bbox="842 703 1865 727"><i><u>Modyfikacja dawki i wznowienie leczenia po wystąpieniu ciężkich reakcji niepożądanych związanych z infuzją</u></i></p> <p data-bbox="692 735 2011 874">W przypadku wystąpienia łagodnej lub umiarkowanej reakcji niepożądanej - infuzję należy przerwać i wznowić po ustabilizowaniu się stanu pacjenta z szybkością dwukrotnie mniejszą od szybkości w chwili przerwania infuzji. Jeżeli przed przerwaniem infuzji z powodu reakcji niepożądanej początkowa szybkość 12 ml/godzinę nie została zwiększona, infuzję należy wznowić od 12 ml/godzinę, czyli od standardowej szybkości. Szybkość infuzji może być zwiększana zgodnie ze standardowymi procedurami, według uznania lekarza i w zależności od tolerancji pacjenta (nie należy podwajać szybkości infuzji częściej, niż co 30 minut).</p> <p data-bbox="692 882 2011 963">W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji niepożądanej, infuzję należy przerwać i wznowić z szybkością 12 ml/godzinę, po ustabilizowaniu się stanu pacjenta. Szybkość infuzji może być zwiększana zgodnie ze standardowymi procedurami, według uznania lekarza i w zależności od tolerancji pacjenta (nie należy zwiększać szybkości infuzji częściej, niż co 30 minut).</p> <p data-bbox="1227 999 1480 1023">PBL oporna na leczenie</p> <p data-bbox="685 1031 2011 1083">Zalecana dawka to 300 mg w pierwszej infuzji i 2000 mg 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 data-bbox="1238 1091 1469 1115"><i><u>Pierwsza i druga infuzja</u></i></p> <p data-bbox="696 1123 2002 1176">Pierwszą i drugą infuzję produktu Arzerra należy rozpoczynać z szybkością 12 ml/godzinę. W trakcie podawania leku szybkość infuzji można zwiększać co 30 minut, do uzyskania maksymalnej szybkości 200 ml/godzinę.</p> <p data-bbox="1279 1184 1424 1208"><i><u>Kolejne infuzje</u></i></p> <p data-bbox="714 1216 1993 1268">Jeśli po zakończeniu drugiej infuzji nie wystąpiły ciężkie reakcje niepożądane związane z infuzją, pozostałe infuzje można rozpoczynać z szybkością 25 ml/godzinę, którą należy zwiększać co 30 minut, aż do uzyskania maksymalnej szybkości 400 ml/godzinę.</p> <p data-bbox="853 1303 1854 1327"><i><u>Modyfikacja dawki i wznowienie terapii po w razie wystąpieniu reakcji niepożądanych związanych z infuzją</u></i></p> <p data-bbox="696 1335 2011 1372">W razie wystąpienia reakcji niepożądanych związanych z infuzją o jakimkolwiek nasileniu, infuzję należy przerwać. Leczenie można wznowić zgodnie z decyzją lekarza. Można zastosować następujące modyfikacje szybkości infuzji:</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana
	ofatumumab (Arzerra®)
	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych reakcji niepożądanych, infuzję należy przerwać. Po ustabilizowaniu się stanu pacjenta infuzję należy wznowić z szybkością dwukrotnie mniejszą od szybkości w chwili przerwania wlewu. Jeśli przed przerwaniem infuzji z powodu wystąpienia reakcji niepożądanej początkowa szybkość wynosząca 12 ml/godzinę nie została zwiększona, infuzję należy wznowić ze standardową początkową szybkością 12 ml/godzinę. Lekarz może następnie zwiększyć szybkość infuzji zgodnie ze standardowymi procedurami i z uwzględnieniem tolerancji pacjenta (nie należy zwiększać szybkości wlewu częściej niż co 30 minut). W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji niepożądanej, infuzję należy przerwać i wznowić z szybkością 12 ml/ godzinę, po ustabilizowaniu się stanu pacjenta. Lekarz może następnie zwiększyć szybkość infuzji zgodnie ze standardowymi procedurami i z uwzględnieniem tolerancji pacjenta (nie należy zwiększać szybkości podawania wlewu częściej niż co 30 minut). <p style="text-align: center;">Dzieci i młodzież</p> <p>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 style="text-align: center;">Pacjenci w podeszłym wieku</p> <p>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> <p style="text-align: center;">Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</p> <p>Nie przeprowadzono formalnych badań produktu Arzerra u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W przypadku łagodnych i umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny >30 ml/min) nie jest konieczna modyfikacja dawki.</p> <p style="text-align: center;">Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</p> <p>Nie przeprowadzono formalnych badań preparatu Arzerra u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jest jednak mało prawdopodobne, by była konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</p>
Monitorowanie leczenia	Podczas podawania ofatumumabu, szczególnie w trakcie pierwszej infuzji, pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia reakcji związanych z infuzją, w tym zespołu uwalniania cytokin.
Sposób podawania	Produkt Arzerra przeznaczony jest do podawania w postaci infuzji dożylniej. Przed podaniem produkt należy rozcieńczyć. Instrukcja dotycząca rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem.
Premedykacja	<p>Na 30 minut do 2 godzin przed wykonaniem infuzji produktu Arzerra należy zawsze zastosować premedykację, zgodnie z następującymi schematami:</p> <p style="text-align: center;">Uprzednio nieleczona lub nawrotowa PBL:</p> <ul style="list-style-type: none"> doustnie paracetamol (acetaminofen) w dawce 1000 mg (lub równoważnej) plus doustnie lub dożylnie leki przeciwhistaminowe (difenhydramina w dawce 50 mg lub cetyryzyna w dawce 10 mg lub dawki równoważne) plus <ul style="list-style-type: none"> dożylnie kortykosteroidy (prednizolon w dawce 50 mg lub równoważnej). <p>Po podaniu pierwszej i drugiej infuzji, jeśli u pacjenta nie wystąpiła ciężka reakcja niepożądana, premedykację kortykosteroidem przed kolejnymi infuzjami można przeprowadzić z zastosowaniem mniejszej dawki lub pomijając, zgodnie z decyzją lekarza.</p> <p style="text-align: center;">PBL oporna na leczenie</p> <ul style="list-style-type: none"> doustnie paracetamol (acetaminofen) w dawce 1000 mg (lub równoważnej) plus

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana ofatumumab (Arzerra®)
	<ul style="list-style-type: none"> • doustnie lub dożylnie leki przeciwhistaminowe (difenhydramina w dawce 50 mg lub cetyryzyna w dawce 10 mg lub dawki równoważne) plus <ul style="list-style-type: none"> • dożylnie kortykosteroidy (prednizolon w dawce 100 mg lub równoważnej). <p>Jeśli po zakończeniu drugiej podawanej co tydzień infuzji nie wystąpiła ciężka reakcja niepożądana, to od infuzji 3. do 8., lekarz może zmniejszyć dawkę kortykosteroidu.</p> <p>Przed dziewiątą infuzją (pierwsza infuzja wykonywana co miesiąc), pacjenci powinni przyjąć premedykację z zastosowaniem pełnych dawek wymienionych powyżej. Jeśli po zakończeniu dziewiątej infuzji nie wystąpiła ciężka reakcja niepożądana, dla kolejnych infuzji lekarz może zmniejszyć dawkę do dawki równoważnej 50 mg prednizolonu.</p>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na ofatumumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p style="text-align: center;">Reakcje związane z infuzją</p> <p>Podczas dożylnego stosowania ofatumumabu odnotowano występowanie reakcji związanych z infuzją. Reakcje te mogą prowadzić 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 między innymi reakcje rzekomoanafilaktyczne, skurcz oskrzeli, incydenty sercowe (np. niedokrwienie lub zawał mięśnia sercowego, bradykardia), dreszcze, kaszel, zespół uwalniania cytokin, biegunka, duszność, zmęczenie, zaczerwienienie, nadciśnienie, niedociśnienie, nudności, ból, obrzęk płuc, świąd, gorączka, wysypka i pokrzywka. W rzadkich przypadkach te reakcje mogą prowadzić do śmierci. 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.</p> <p>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.</p> <p style="text-align: center;">Zespół rozpadu guza</p> <p>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.</p> <p style="text-align: center;">Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia</p> <p>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.</p> <p style="text-align: center;">Szczepienia</p> <p>Nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa i zdolności do indukowania pierwotnej lub przypominającej odpowiedzi immunologicznej po podaniu</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana
	ofatumumab (Arzerra®)
	<p>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.</p> <p style="text-align: center;">Wirusowe zapalenie wątroby typu B</p> <p>U pacjentów leczonych produktami klasyfikowanymi jako cytolityczne przeciwciała anti-CD20, w tym produktem Arzerra, może wystąpić zakażenie i reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), w niektórych przypadkach prowadzące do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu. Przypadki te obserwowano u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność antygenu powierzchniowego HBV (HBsAg), a także u tych z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa HBV (anty-HBc), ale z ujemnym wynikiem badania na obecność HBsAg. Reaktywacja występowała również u pacjentów z zakażeniem HBV uznanym za przebyte (tj. z ujemnym HBsAg, dodatnim anti-HBc i dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi powierzchniowemu HBV [anty-HBs]).</p> <p>Reaktywacja zakażenia HBV definiowana jest jako nagłe zwiększenie replikacji HBV manifestujące się jako szybkie zwiększenie stężenia DNA HBV lub wykrycie HBsAg u pacjenta wcześniej HBsAg ujemnego i anti-HBc dodatniego. Po reaktywacji replikacji HBV najczęściej występuje zapalenie wątroby, tj. zwiększenie aktywności aminotransferaz i, w ciężkich przypadkach, zwiększenie stężenia bilirubiny, niewydolność wątroby i zgon.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia produktem Arzerra, u wszystkich pacjentów należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku zakażenia HBV poprzez wykonanie badań na obecność HBsAg i anti-HBc. U pacjentów z potwierdzonym przebyłym zakażeniem HBV (HBsAg ujemny, anti-HBc dodatni), należy zasięgnąć opinii specjalisty w zakresie terapii WZW B odnośnie obserwacji i rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego zakażenia HBV. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Arzerra u pacjentów z potwierdzonym czynnym zakażeniem HBV (HBsAg dodatni) do momentu podjęcia odpowiedniego leczenia.</p> <p>Podczas leczenia produktem Arzerra oraz przez 6-12 miesięcy po podaniu ostatniej infuzji należy obserwować pacjentów ze stwierdzonym przebyłym zakażeniem HBV w celu wykrycia objawów klinicznych i zmian w wynikach badań laboratoryjnych wskazujących na reaktywację zakażenia HBV. Reaktywację zakażenia HBV obserwowano do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia.</p> <p>Odstawienie leczenia przeciwwirusowego zakażenia HBV należy skonsultować ze specjalistą w zakresie terapii WZW B.</p> <p>U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja zakażenia HBV podczas leczenia produktem Arzerra, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Arzerra oraz wszelkiej innej chemioterapii i wdrożyć odpowiednie leczenie. Dostępne są niewystarczające dane odnośnie bezpieczeństwa wznowienia leczenia produktem Arzerra u pacjentów, u których wystąpiła reaktywacja zakażenia HBV. Wznowienie leczenia produktem Arzerra u pacjentów, u których reaktywacja zakażenia HBV ustąpiła należy skonsultować ze specjalistą w zakresie leczenia WZW B.</p> <p style="text-align: center;">Choroby układu krążenia</p> <p>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.</p> <p>Wpływ wielokrotnych dawek produktu Arzerra na odstęp QTc oceniano w zbiorczej analizie danych z trzech otwartych badań u pacjentów z PBL (N = 85). Wydłużenia ponad 5 msec zaobserwowano w medianie/średniej odstępów QT/QTc w analizie zbiorczej. Nie wykryto dużych zmian w średniej odstępów QT (tj. >20 milisekund). U żadnego z pacjentów nie stwierdzono wydłużenia odstępu QTc >500 msec. Nie zaobserwowano</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana
	ofatumumab (Arzerra®)
	<p>zależnego od stężenia wydłużenia odstępu QTc. Zaleca się, aby przed i w trakcie stosowania ofatumumabu badać u pacjentów stężenie elektrolitów, takich jak potas i magnez. Należy skorygować zaburzenia gospodarki elektrolitowej. Wpływ ofatumumabu na pacjentów z wydłużonym odstępem QT (nabytym lub wrodzonym) jest nieznany.</p> <p>Niedrożność jelit</p> <p>U pacjentów leczonych przeciwciałami monoklonalnymi anty-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.</p> <p>Monitorowanie wskaźników laboratoryjnych</p> <p>Podczas leczenia ofatumumabem obserwowano cytopenię, w tym przedłużoną i opóźnioną neutropenię. Podczas leczenia ofatumumabem należy regularnie wykonywać pełne badanie morfologii krwi oraz liczby neutrofilii i płytek. Badania te należy wykonywać częściej u pacjentów, u których wystąpi cytopenia.</p> <p>Zawartość sodu</p> <p>Produkt zawiera 34,8 mg sodu w dawce 300 mg, 116 mg sodu w dawce 1000 mg oraz 232 mg sodu w dawce 2000 mg. Należy o tym pamiętać w przypadku pacjentów będących na diecie niskosodowej.</p>
<p>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</p>	<p>Mimo że dostępne są ograniczone dane dotyczące interakcji z ofatumumabem, nie są znane żadne klinicznie istotne interakcje z innymi produktami leczniczymi.</p> <p>Ofatumumab nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę chlorambucylu lub jego aktywnego metabolitu, iperytu kwasu fenyllooctowego.</p> <p>Podczas stosowania ofatumumabu skuteczność żywych atenuowanych lub inaktywowanych szczepionek może być zmniejszona. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania tych szczepionek z ofatumumabem. Jeśli w opinii lekarza jednoczesne zastosowanie tych produktów jest konieczne, należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka szczepienia pacjentów podczas leczenia ofatumumabem.</p>
<p>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</p>	<p>Ciąża</p> <p>Brak danych dotyczących stosowania ofatumumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu w odniesieniu do toksyczności reprodukcyjnej. Nie należy stosować ofatumumabu u kobiet w ciąży, chyba że spodziewane korzyści dla matki przeważają nad możliwym ryzykiem dla płodu.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia ofatumumabem i przez 12 miesięcy po ostatnim podaniu ofatumumabu.</p> <p>Karmienie piersią</p> <p>Nie wiadomo, czy ofatumumab przenika do mleka ludzkiego, wiadomo jednak, że ludzka IgG przenika do mleka ludzkiego. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ofatumumabu podczas karmienia piersią. Nie badano przenikania ofatumumabu do mleka u zwierząt. Opublikowane dane wskazują, że u noworodków i niemowląt karmionych piersią nie dochodzi do znaczącego wchłaniania tych matczynych przeciwciał do układu krążenia. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt. Należy przerwać karmienie piersią w czasie leczenia ofatumumabem oraz w okresie 12 miesięcy po zaprzestaniu leczenia.</p> <p>Płodność</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana
	ofatumumab (Arzerra®)
	Nie ma danych dotyczących wpływu ofatumumabu na płodność u człowieka. W badaniach na zwierzętach nie ustalono wpływu leku na płodność samców i samic.
Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	Nie prowadzono badań nad wpływem produktu Arzerra na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Profil aktywności farmakologicznej ofatumumabu nie wskazuje na istnienie szkodliwego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas analizy zdolności pacjenta do wykonywania czynności, które wymagają dokonania osądu, zdolności motorycznych lub poznawczych, należy uwzględnić stan kliniczny pacjenta i profil działań niepożądanych ofatumumabu.
Działania niepożądane	<p>Ogólny profil bezpieczeństwa ofatumumabu w PBL (uprzednio nieleczonej i nawrotowej lub odpornej na leczenie) oparty jest na danych z badań klinicznych u 511 pacjentów. Dane te obejmują 250 pacjentów leczonych ofatumumabem w monoterapii (u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie PBL) i 261 pacjentów leczonych w skojarzeniu ze środkiem alkilującym (u pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL, którzy nie kwalifikowali się do leczenia fludarabiną).</p> <p>Profil działań niepożądanych ofatumumabu stosowanego w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej z dużą masą guza, odpornej na leczenie fludarabiną, po niepowodzeniu przynajmniej dwóch wcześniejszych schematów leczenia, był zgodny z ogólnym profilem bezpieczeństwa określonym w innych badaniach u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową.</p> <p>Reakcje związane z infuzją</p> <p>Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących ofatumumab w badaniach klinicznych były reakcje związane z infuzją, które wystąpiły u 68% (348/511) pacjentów w dowolnym momencie w trakcie leczenia. Większość reakcji związanych z infuzją było stopnia 1. lub 2. w skali oceny ciężkości. U ośmiu procent pacjentów wystąpiły reakcje związane z infuzją stopnia ≥ 3. w dowolnym momencie w trakcie leczenia. Dwa procent reakcji związanych z infuzją doprowadziło do przerwania leczenia. Nie zaobserwowano reakcji związanych z infuzją zakończonych zgonem.</p> <p>Zakażenia</p> <p>Spośród 511 pacjentów otrzymujących ofatumumab w badaniach klinicznych, u 300 pacjentów (59%) wystąpiły zakażenia, w tym zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze. U stu czterech (20%) z 511 pacjentów wystąpiły zakażenia w stopniu ≥ 3. U dwudziestu ośmiu (5%) z 511 pacjentów wystąpiło zakażenie zakończone zgonem.</p> <p>Neutropenia</p> <p>Spośród 511 pacjentów otrzymujących ofatumumab w badaniach klinicznych, u 139 pacjentów (27%) wystąpiło zdarzenie niepożądane związane ze zmniejszoną liczbą neutrofilii, u 118 (23%) spośród 511 pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3. związane ze zmniejszoną liczbą neutrofilii. U czterdziestu dwóch (8%) wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane związane ze zmniejszeniem liczby neutrofilii. W głównym badaniu w uprzednio nieleczonej PBL (OMB110911), przedłużona neutropenia (definiowana jako neutropenia stopnia 3. lub 4. nieustępująca między 24 a 42 dniem po ostatnim leczeniu) występowała u 41 pacjentów (23 pacjentów leczonych ofatumumabem i chlorambucylem, 18 pacjentów leczonych chlorambucylem w monoterapii). U dziewięciu pacjentów leczonych ofatumumabem i chlorambucylem i u trzech pacjentów leczonych chlorambucylem w monoterapii wystąpiła opóźniona neutropenia definiowana jako neutropenia stopnia 3. lub 4. obserwowana przynajmniej 42 dni po ostatnim leczeniu.</p> <p>Układ krążenia</p> <p>Wpływ wielokrotnych dawek produktu Arzerra na odstęp QTc oceniano w zbiorczej analizie danych z trzech otwartych badań u pacjentów z PBL</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana
	ofatumumab (Arzerra®)
	(N = 85). Wydłużenia ponad 5 msec zaobserwowano w medianie/średniej odstępów QT/QTc w analizie zbiorczej. Nie wykryto dużych zmian w średniej odstępów QT (tj. >20 milisekund). U żadnego z pacjentów nie stwierdzono wydłużenia odstępu QTc >500 msec. Nie zaobserwowano zależnego od stężenia wydłużenia odstępu QTc.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Novartis Europharm Limited Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Wielka Brytania
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/10/625/003
Procedura rejestracyjna	Centralna (EMA)
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19/04/2010 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16/01/2014
Inne zarejestrowane wskazania poza wnioskowanym	Leczenie pacjentów z PBL oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem oraz leczenie pacjentów z nawrotową postacią PBL w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem.
Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tego produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
Dodatkowe informacje	Podmiot odpowiedzialny musi podejmować wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP (plan zarządzania ryzykiem), przedstawionym w Module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacji. Zaktualizowany RMP należy przedkładać corocznie do momentu odnowienia pozwolenia. W razie pokrywania się dat przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP, raporty należy złożyć w tym samym czasie. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: na żądanie Europejskiej Agencji Leków; w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka; Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

W tabeli poniżej zestawiono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL): Gazyvaro® (obinutuzumab) [14]

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Tabela 17. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Gazyvaro® (obinutuzumab) [14].

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana
	obinutuzumab (Gazyvaro®)
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC15
Mechanizm działania	<p>Obinutuzumab to rekombinowane, humanizowane, glikozyłowane przeciwciało monoklonalne typu II skierowane przeciwko CD20 podklasy IgG1, otrzymywane metodą inżynierii genetycznej. Przeciwciało to działa bezpośrednio na pozakomórkową pętlę antygenu przezbłonowego CD20, na powierzchni niezłośliwych i złośliwych limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B, ale nie na powierzchni krwiotwórczych komórek macierzystych, komórek pro-B, prawidłowych komórek krwi i innych prawidłowych tkanek. Glikoinżynieria fragmentu Fc obinutuzumabu powoduje wzrost powinowactwa do receptorów FcγRIII komórek efektorowych, takich jak komórki NK (ang. Natural killer, NK), makrofagi, monocyty w porównaniu z przeciwciałami, których nie modyfikowano metodami glikoinżynierijnymi. W badaniach nieklinicznych stwierdzono, że obinutuzumab indukuje bezpośrednią śmierć komórkową i pośredniczy w procesie cytotoxyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. Antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC) oraz fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. Antibody dependent cellular phagocytosis, ADPC) poprzez rekrutację immunologicznych komórek efektorowych FcγRIII+. Ponadto, in vivo obinutuzumab jest mediatorem niewielkiego stopnia cytotoxyczności zależnej od dopełniacza (ang. Complement dependent cytotoxicity, CDC). W porównaniu do przeciwciał typu I, obinutuzumab - przeciwciało typu II - charakteryzuje się większą zdolnością indukowania bezpośredniej śmierci komórkowej, przy jednoczesnym ograniczeniu CDC, po zastosowaniu równoważnej dawki. Obinutuzumab, jako przeciwciało modyfikowane metodami glikoinżynierijnymi, charakteryzuje się podwyższoną cytotoxycznością komórkową zależną od przeciwciał (ADCC), w porównaniu do przeciwciał niemodyfikowanych metodami glikoinżynierijnymi, w równoważnych dawkach. W modelach zwierzęcych obinutuzumab przyczynia się do zmniejszenia liczby limfocytów B zdolnych do różnicowania się i zwiększa skuteczność działania przeciwnowotworowego. W głównym badaniu BO21004/CLL11 91% (40 z 44) pacjentów leczonych produktem Gazyvaro, u których można było przeprowadzić ocenę, stwierdzono zmniejszenie liczby limfocytów B (określanych jako liczba limfocytów B CD19+ < 0,07x 10⁹ /l) na zakończenie okresu leczenia. i w pierwszych 6 miesiącach okresu obserwacyjnego. Odnowienie się puli limfocytów B obserwowano w okresie od 12 do 18 miesiąca po zakończeniu leczenia u 35% (14 z 40) pacjentów bez progresji choroby i u 13% pacjentów (5 z 40), u których nastąpiła progresja.</p>
Wskazania do stosowania	Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem jest wskazany do stosowania u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Gazyvaro należy podawać pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza, w miejscu, w którym natychmiast są dostępne środki do prowadzenia resuscytacji.</p> <p>Dawkowanie</p> <p><u>Profilaktyka zespołu rozpadu guza (ZRS)</u></p> <p>U pacjentów z dużą liczbą limfocytów (> 25 x 10⁹ /l), w celu zmniejszenia ryzyka zespołu rozpadu guza jest zalecana profilaktyka, polegająca na odpowiednim nawodnieniu i podawaniu leków hamujących wytwarzanie kwasu moczowego (np. allopurinol) na 12-24 godziny przed rozpoczęciem terapii.</p> <p><u>Profilaktyka i premedykacja - reakcje związane z wlewem</u></p> <p>Podczas dożylnego podawania produktu leczniczego Gazyvaro może wystąpić niedociśnienie tętnicze jako reakcja związana z wlewem. Z tego względu należy rozważyć przerwanie stosowania leków obniżających ciśnienie na 12 godzin przed rozpoczęciem terapii i podczas każdego wlewu</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana obinutuzumab (Gazyvaro®)
	<p>produktu leczniczego Gazyvaro, jak również w pierwszej godzinie po jego podaniu.</p> <p>Dawka <i>Cykl 1</i> Zalecaną dawkę 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro, podaje się w 1. - 2. dniu, 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia. Do infuzji w 1.-2. dniu cyklu należy przygotować dwie torebki infuzyjne (100 mg na dzień 1. i 900 mg na dzień 2.). Jeżeli podczas podawania pierwszej torebki nie było przerw ani konieczności modyfikacji prędkości podawania, drugą torebkę można podać tego samego dnia (bez konieczności opóźnienia podania) i bez powtórzenia premedykacji, pod warunkiem zapewnienia właściwych warunków, odpowiedniego czasu i nadzoru personelu medycznego podczas trwania infuzji. W przypadku jakichkolwiek zmian w prędkości infuzji lub wystąpienia przerw podczas podawania pierwszych 100 mg, drugą torebkę z produktem leczniczym należy podać następnego dnia.</p> <p><i>Cykle 2 do 6</i> Zalecana dawka 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro podawana w dniu 1. Cyklu. <i>Czas trwania leczenia</i> Sześć cykli leczenia, z których każdy trwa 28 dni. <i>Opóźnienie w przyjęciu lub pominięcie dawki</i> W przypadku pominięcia przyjęcia planowanej dawki produktu leczniczego Gazyvaro należy podać ją w najbliższym możliwym czasie - nie należy czekać do zaplanowanego terminu podania kolejnej dawki. Planowa przerwa w leczeniu produktem Gazyvaro pomiędzy poszczególnymi kolejnymi dawkami powinna zostać zachowana. <i>Modyfikacja dawki podczas leczenia</i> Nie zaleca się modyfikacji dawki produktu leczniczego Gazyvaro.</p> <p>Szczególne grupy pacjentów <i>Pacjenci w podeszłym wieku</i> Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku. <i>Zaburzenia czynności nerek</i> Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 - 89 ml/min). Brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Gazyvaro u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min). <i>Zaburzenia czynności wątroby</i> Brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Gazyvaro u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma możliwości określenia szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania. <i>Dzieci i młodzież</i> Brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Gazyvaro u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.</p>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Specjalne ostrzeżenia i środki	Aby poprawić monitorowanie bezpieczeństwa stosowania i identyfikowanie biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie określić

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana obinutuzumab (Gazyvaro®)
<p>ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>(podać) nazwę handlową podawanego produktu w historii choroby danego pacjenta.</p> <p>Reakcje związane z wlewem</p> <p>Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Gazyvaro należą reakcje związane z wlewem, występujące głównie podczas wlewu pierwszych 1000 mg produktu. U pacjentów, u których zastosowano skojarzone działania, aby zapobiec występowaniu reakcji związanych z infuzją (podanie odpowiednich glikokortykoidów, doustnych leków przeciwbólowych/przeciwhistaminowych, niestosowanie leków obniżających ciśnienie w godzinach porannych w dniu pierwszej infuzji oraz podawanie dawki w dniu 1. cyklu 1. przez dwa dni), zaobserwowano zmniejszoną częstość występowania reakcji związanych z wlewem każdego stopnia. Częstości występowania reakcji związanych z wlewem stopnia 3 i 4 (w oparciu o stosunkową małą liczbę pacjentów) były zbliżone przed i po zastosowaniu działań je zmniejszających. Należy stosować działania zmniejszające reakcje związane z wlewem. Częstość występowania i nasilenie objawów niepożądanych związanych z wlewem, znacznie spada po podaniu pierwszego 1000 mg produktu, a u większości pacjentów reakcje związane z wlewem nie występują podczas kolejnych wlewów produktu leczniczego Gazyvaro. U większości pacjentów reakcje związane z wlewem były łagodne do umiarkowanych i mogły być opanowane poprzez zmniejszenie prędkości pierwszego wlewu lub jego tymczasowe wstrzymanie. Niemniej jednak, istnieją doniesienia o reakcjach ciężkich i zagrażających życiu, wymagających leczenia objawowego. Reakcje związane z wlewem mogą być klinicznie nieodróżnialne od reakcji alergicznych, w których pośredniczą immunoglobuliny IgE (na przykład anafilaksja). Pacjenci z dużą masą guza, [np. duża liczba krążących komórek nowotworowych występuje u pacjentów z PBL (>25 x 10⁹ /l)] mogą być szczególnie narażeni na wystąpienie ciężkich reakcji związanych z wlewem. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) i u pacjentów zarówno z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 6 punktów w skali CIRS (ang. Cumulative Illness Rating Scale, CIRS) jest zwiększone ryzyko reakcji związanych z wlewem, w tym także ciężkich reakcji związanych z wlewem. Zgłoszono także przypadki wystąpienia zespołu uwalniania cytokin, związane z podawaniem produktu leczniczego Gazyvaro. W przypadku wystąpienia reakcji związanej z wlewem należy postępować odpowiednio do stopnia jej nasilenia. W przypadku reakcji związanej z wlewem stopnia 4, należy bezwzględnie zakończyć wlew i leczenie produktem. W przypadku reakcji stopnia 3, należy tymczasowo wstrzymać wlew i zastosować leczenie odpowiednie do objawów. W przypadku reakcji związanych z wlewem stopnia 1- 2, należy zmniejszyć prędkość wlewu i rozpocząć leczenie objawów. Po ustąpieniu wszystkich objawów wlew można wznowić, za wyjątkiem reakcji stopnia 4, z prędkością zmniejszoną o 50% w stosunku do poprzedniej, a jeżeli u pacjenta nie wystąpią te same zdarzenia niepożądane o tym samym nasileniu, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki leczenia. W przypadku braku dobrej tolerancji poprzedniej dawki należy postępować zgodnie z instrukcją podawania dawki dla cyklu 1. dnia 1. i dnia 2.. Należy bezwzględnie zakończyć stosowanie produktu Gazyvaro przypadku, gdy u pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wystąpią ostre, zagrażające życiu objawy ze strony układu oddechowego, • wystąpią reakcje związane z wlewem stopnia 4 (czyli zagrażające życiu) lub • powtórnie wystąpią reakcje związane z wlewem stopnia 3 - przedłużająca się i (lub) nawrotowa (po wznowieniu pierwszego wlewu lub podczas kolejnego wlewu). <p>Pacjentów z współistniejącymi chorobami serca lub płuc należy ściśle monitorować przez cały czas wlewu i po nim. Podczas wlewu produktu leczniczego Gazyvaro może dojść do wystąpienia niedociśnienia tętniczego. Z tego względu należy rozważyć wstrzymanie leczenia przeciwnadciśnieniowego na 12 godzin przed rozpoczęciem terapii oraz podczas każdego wlewu produktu Gazyvaro, a także przez pierwszą godzinę po jego podaniu. Pacjentów z wysokim ryzykiem przełomu nadciśnieniowego, należy ocenić pod kątem korzyści i ryzyka wynikających z</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana obinutuzumab (Gazyvaro®)
	<p>wstrzymania leczenia przeciwnadciśnieniowego.</p> <p>Reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaktyczne</p> <p>U pacjentów leczonych produktem Gazyvaro zgłaszano występowanie reakcji anafilaktycznych. Nadwrażliwość i reakcje związane z wlewem mogą być trudne do odróżnienia. Jeżeli podczas wlewu podejrzewa się wystąpienie reakcji nadwrażliwości (np. objawy zazwyczaj występują po uprzedniej ekspozycji na lek, a bardzo rzadko podczas pierwszego wlewu), wlew musi być przerwany i definitywnie zakończone leczenie. Nie wolno podawać produktu leczniczego pacjentom z nadwrażliwością na obinutuzumab zależną od IgE w wywiadzie.</p> <p>Zespół rozpadu guza (ZRG)</p> <p>Podczas stosowania produktu Gazyvaro zgłaszano występowanie zespołu rozpadu guza (ZRG). Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem ZRG (np. pacjenci z dużą masą guza lub z dużą liczbą (>25 x 10⁹ /l) krążących komórek nowotworowych) powinni otrzymać odpowiednie leczenie zapobiegające lizie guza - leki hamujące wytwarzanie kwasu moczowego (np. allopurinol) - i powinni być odpowiednio nawodnieni na 12-24 godziny przed rozpoczęciem wlewu produktu Gazyvaro. W leczeniu ZRG należy uwzględnić wyrównanie zaburzeń elektrolitowych, monitorowanie czynności nerek i bilans płynów oraz zapewnienie wspomagającego leczenia, w tym dializ, jeżeli są konieczne.</p> <p>Neutropenia</p> <p>Podczas leczenia produktem Gazyvaro zgłaszano przypadki ciężkiej i zagrażającej życiu neutropenii, w tym neutropenii z gorączką. Pacjenci, u których wystąpiła neutropenia powinni być ściśle monitorowani, mieć wykonywane testy laboratoryjne aż do ustąpienia objawów. Jeżeli leczenie jest niezbędne, należy postępować zgodnie z miejscowo obowiązującymi wytycznymi i należy rozważyć zastosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów współistniejącego zakażenia należy wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy rozważyć opóźnienie podania kolejnej dawki produktu leczniczego Gazyvaro w przypadku wystąpienia ciężkiej, zagrażającej życiu neutropenii. U pacjentów z ciężką i długo trwającą neutropenią (> 1 tygodnia) zdecydowanie zaleca się zastosowanie profilaktyki przeciwbakteryjnej przez cały okres leczenia aż do uzyskania 1 lub 2 stopnia nasilenia. Należy rozważyć profilaktykę przeciwwirusową i przeciwgrzybiczą. Stwierdzono również przypadki późnej (występującej 28 dni po zakończeniu leczenia) lub przedłużającej się neutropenii (trwającej dłużej niż 28 dni po zakończeniu/przerwaniu leczenia). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min jest zwiększone ryzyko neutropenia.</p> <p>Małopłytkowość</p> <p>Podczas leczenia produktem Gazyvaro zgłaszano przypadki ciężkiej i zagrażającej życiu małopłytkowości, w tym ostrą małopłytkowość (występującą w ciągu 24 godzin od infuzji). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) jest zwiększone ryzyko małopłytkowości. Zgłaszano również przypadki krwotoków zakończonych zgonem u pacjentów w trakcie 1. cyklu leczenia. Nie ustalono wyraźnego związku pomiędzy małopłytkowością, a krwawieniami. Należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia małopłytkowości, zwłaszcza w trakcie pierwszego cyklu leczenia; należy regularnie wykonywać badania laboratoryjne, aż do czasu ustąpienia małopłytkowości, a w przypadku małopłytkowości ciężkiej lub zagrażającej życiu należy rozważyć opóźnienie podania dawki produktu leczniczego Gazyvaro. Decyzję o przetoczeniu preparatów krwiopochodnych (np. płytek) powinien podjąć lekarz prowadzący zgodnie z praktyką obowiązującą w danym ośrodku. Należy także rozważyć, zwłaszcza podczas pierwszego cyklu leczenia, zasadność jednocześnie stosowanych leków mogących pogarszać związany z małopłytkowością stan pacjenta, takich jak inhibitory płytek i leki przeciwzakrzepowe.</p> <p>Pogorszenie przebiegu współistniejących chorób serca</p> <p>Podczas leczenia produktem Gazyvaro u pacjentów z chorobami serca, arytmia (jak migotaniem przedsionków, tachyarytmia), występowały</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana obinutuzumab (Gazyvaro®)
	<p>dusznicza bolesna, ostry zespół wieńcowy, zawał mięśnia sercowego i niewydolność serca. Wymienione zdarzenia mogą wystąpić jako reakcje związane z wlewem i mogą być zakończone zgonem. Dlatego pacjenci z chorobami serca w wywiadzie powinni być ściśle monitorowani. Należy również zachować ostrożność przy ich nawadnianiu, z uwagi na możliwość przewodnienia.</p> <p>Zakażenia</p> <p>Produktu leczniczego Gazyvaro nie należy podawać w przypadku czynnego zakażenia. Należy zachować ostrożność rozważając stosowanie produktu Gazyvaro u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie. Podczas leczenia i po zakończeniu terapii produktem Gazyvaro może dojść do ciężkich zakażeń bakteryjnych, grzybiczych nowych albo reaktywowanych zakażeń wirusowych. Zgłaszano przypadki zakażeń zakończonych zgonem. U pacjentów zarówno z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 70 ml/min) jak i z oceną > 6 punktów w skali CIRS jest zwiększone ryzyko zakażeń, w tym również ciężkich zakażeń.</p> <p>Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B</p> <p>U pacjentów leczonych przeciwciałami skierowanymi przeciwko CD20, w tym także produktem leczniczym Gazyvaro, może dojść do reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), co w niektórych przypadkach może prowadzić do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Gazyvaro u wszystkich pacjentów należy przeprowadzić badania przesiewowe w celu wykrycia wirusowego zapalenia wątroby typu B. Badania powinny co najmniej uwzględnić oznaczenie antygenu powierzchniowego HBV (HBsAg) i przeciwciał przeciwko antygenowi rdzeniowemu HBV (HBcAb). Powyższe badania, zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi, można uzupełnić oceną pozostałych markerów zakażenia. Nie należy stosować produktu Gazyvaro u pacjentów z czynnym zakażeniem HBV. Pacjenci, z pozytywnymi wynikami badań serologicznych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby powinni być skonsultowani przed rozpoczęciem leczenia przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych. Aby zapobiec reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby, pacjentów tych należy monitorować i postępować zgodnie z lokalnymi standardami leczenia.</p> <p>Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)</p> <p>U pacjentów leczonych produktem Gazyvaro zgłaszano przypadki wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii. U pacjentów, u których wystąpią nowe objawy neurologiczne lub zmiany w stosunku do wcześniej istniejącego stanu neurologicznego, należy rozważyć zachorowanie na PML. Objawy PML są niespecyficzne i mogą różnić się w zależności od zajętego obszaru mózgu. Często występują objawy motoryczne ze zmianami w drodze korowordzeniowej (np. osłabienie mięśni, paraliż, zaburzenia czucia), objawy mózdkowe, czy zaburzenia pola widzenia. Mogą wystąpić niektóre z objawów podmiotowych i (lub) przedmiotowych uznawane za objawy „korowe” (takie jak afazja czy zaburzenia wzrokowej orientacji przestrzennej). Badanie w celu wykrycia PML obejmuje m.in. konsultację neurologiczną, obrazowanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego (MRI), nakłucie łędźwiowe (badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA wirusa Johna Cunninghama). Leczenie produktem Gazyvaro należy wstrzymać w okresie przeprowadzania badań na występowanie PML i bezwzględnie zakończyć w przypadku potwierdzenia rozpoznania PML. Ponadto, należy rozważyć zakończenie lub ograniczenie jednocześnie stosowanej chemioterapii lub terapii immunosupresyjnej. Pacjenta należy skierować do neurologa w celu oceny i leczenia PML.</p> <p>Immunizacja</p> <p>Nie badano bezpieczeństwa uodporniania żywymi lub atenuowanymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu produktem Gazyvaro, dlatego szczepienia szczepionkami z żywymi wirusami nie są zalecane podczas terapii produktem Gazyvaro lub u pacjentów ze zmniejszoną liczbą limfocytów B.</p> <p>Ekspozycja wewnątrzmaciczna na obinutuzumab i szczepienia noworodków szczepionkami z żywymi wirusami</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana
	obinutuzumab (Gazyvaro®)
	Z powodu potencjalnego zmniejszenia liczby limfocytów B u noworodków, związanego z ich ekspozycją wewnątrzmaciczną na obinutuzumab, noworodki powinny być monitorowane pod kątem zmniejszenia liczby imfocytów B i nie powinny otrzymywać szczepionek z żywymi wirusami dopóki nie stwierdzi się powrotu liczby limfocytów do wartości prawidłowych.
Działania niepożądane	<p>Działania niepożądane opisane w niniejszym punkcie zostały zidentyfikowane w głównym badaniu klinicznym BO21004/CLL11, w którym produkt leczniczy Gazyvaro podawany w skojarzeniu z chlorambucylem porównywano z chlorambucylem w monoterapii (etap 1) lub rytuksymabem w połączeniu z chlorambucylem (etap 2). Pośród pacjentów leczonych produktem Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem, 81% pacjentów otrzymało wszystkie 6 cykli leczenia, w porównaniu z 89% pacjentów leczonych rytuksymabem z chlorambucylem i w porównaniu z 67% pacjentów leczonych chlorambucylem w monoterapii. Najczęstsze zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych produktem Gazyvaro to reakcje związane z wlewem, które występowały u większości pacjentów podczas pierwszego cyklu leczenia. Częstość występowania objawów związanych z wlewem ulegała istotnemu zmniejszeniu: od 65% przy infuzji pierwszych 1000 mg produktu Gazyvaro, do < 3% przy kolejnych infuzjach.</p> <p>Neutropenia oraz małopłytkowość wystąpiły odpowiednio u 41% i 15% pacjentów w badaniu głównym, przy czym częstość występowania zakażeń stopnia 3 do 5 wyniosła 16% w grupie pacjentów przyjmujących produkt Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem.</p> <p>Do innych odnotowanych działań niepożądanych leku zgłaszanych w czasie badań klinicznych zalicza się zespół rozpadu guza, zdarzenia dotyczące serca i bardzo rzadko PML.</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Roche Registration Limited 6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW Wielka Brytania
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/14/937/001
Procedura rejestracyjna	Centralna (EMA)
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	23.07.2014
Inne zarejestrowane wskazania poza wnioskowanym	-

2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3. (rozpoznanie i przebieg), str. 14-16
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.3. (rozpoznanie i przebieg), str. 14-16
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3. (rozpoznanie i przebieg), str. 14-16
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?</i>	Nie dotyczy
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4., str. 16-20
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.4, str. 16-20
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4, str. 20
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.4, str. 20
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4., str. 20
<i>Czy z rozdziału 2.1.4. jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.4., str. 16-20
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5. (epidemiologia i obciążenie chorobą), str. 20-22
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5. (epidemiologia i obciążenie chorobą), str. 20-22
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.5. (epidemiologia i obciążenie chorobą), str. 20-22
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.5. (epidemiologia i obciążenie chorobą), str. 22
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.6. (metody leczenia), str. 22-27
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.7. (wytyczne praktyki klinicznej), str. 28
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.6. (metody leczenia), str. 22-27

<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.6. (metody leczenia), str. 27
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2. (opis problemu zdrowotnego). str. 13 i rozdz. 6., str. 42-43
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2 (opis problemu zdrowotnego). str. 12
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2.1. (opis problemu zdrowotnego). str. 12
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2. (opis problemu zdrowotnego). str. 12
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz. 2. (opis problemu zdrowotnego). str. 12
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 6, str. 42-44
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 11. (charakterystyka produktu leczniczego), str.62
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 11. (charakterystyka produktu leczniczego), str.62
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 11. (charakterystyka produktu leczniczego), str.62
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 11. (charakterystyka produktu leczniczego), str. 55-62
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 8.1 (aspekty refundacyjno-kosztowe)
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 3 (interwencja wnioskowana), str. 35-37
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 11. (charakterystyka produktu leczniczego), str. 55-62
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 8 (aspekty refundacyjno-kosztowe)

<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 2.7. (wytyczne praktyki klinicznej), str. 34
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 2.7. (wytyczne praktyki klinicznej), str. 34
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 2.7. (wytyczne praktyki klinicznej), str. 34
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 7. (analiza rekomendacji finansowych dla analizowanej interwencji), str. 45-50.
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory), str. 37-40
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory), str. 37-40
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.6., str. 26
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory), str. 37-40
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • analizę rynku sprzedaży leków, • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, • rejestry? 	Tak, rozdz. 4. (komparatory), str. 37-40
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory), str. 37-40
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory), str. 37-40. oraz rozdz. 8. (aspekty refundacyjno-kosztowe)
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 40-42
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 40-42. oraz rozdz. 2.3, str. 14-16 i rozdz. 2.4, str. 16-20
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 40-42. oraz rozdz. 2.3, str. 14-16 i rozdz. 2.4, str. 16-20

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 40-42. oraz rozdz. 2.3, str. 14-16 i rozdz. 2.4, str. 16-20
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 40-42. oraz rozdz. 2.3, str. 14-16 i rozdz. 2.4, str. 16-20
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 40-42. oraz rozdz. 2.3, str. 14-16 i rozdz. 2.4, str. 16-20