



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Zelboraf (wemurafenib) we wskazaniu
białaczka włochatokomórkowa (ICD-10: C91.4)**

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych

nr OT.422.109.2019

Data ukończenia: 18 grudnia 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska. Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Roche Polska. Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Roche Polska. Sp. z o.o.).

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------|--|
| AE | zdarzenia niepożądane (ang.adverse events) |
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| CHB | cena hurtowa brutto |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | przedział ufności (ang. confidence interval) |
| CR | odpowiedź całkowita (ang. complete response) |
| CZN | cena zbytu netto |
| DP | progresja choroby (ang. Disease Progression) |
| EAN | europejski kod towarowy (ang. european article number) |
| EFTA | Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency) |
| FDA | Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration) |
| HTA | ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment) |
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych |
| IS | wynik istotny statystycznie (ang. Statistically Significant) |
| Komparator | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| LN | toczniowe zapalenie nerek (ang. lupus nephritis) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| n | liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy |
| N | liczebność grupy |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| OR | iloraz szans (ang. Odds Ratio) |
| ORR | obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. objective response rate) |
| OS | przeżycie całkowite (ang. overall survival) |
| PD | choroba postępująca (ang.progressive disease) |
| PFS | przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival) |
| PLC | placebo |
| RB | korzyść względna (ang. Relative Benefit) |
| RCT | kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją(ang.randomized controlled trial) |
| RD | bezwzględna różnica ryzyka (ang. Risk Difference) |
| RP/RK | Rada Przejrzystości/Rada Konsultacyjna |
| RR | ryzyko względne (ang. Relative Risk, Risk Ratio) |
| Technologia | Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art.2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| UCZ | urzędowa cena zbytu |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 4 |
| 1. Podstawowe informacje o zleceniu | 5 |
| 2. Podsumowanie | 6 |
| 3. Przedmiot i historia zlecenia | 8 |
| 4. Problem decyzyjny | 9 |
| 4.1 Problem zdrowotny..... | 9 |
| 4.2 Technologia wnioskowana | 10 |
| 4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii | 10 |
| 4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii..... | 10 |
| 5. Istotność stanu klinicznego | 11 |
| 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna | 12 |
| 6.1 Przegląd Agencji | 12 |
| 6.1.1 Opis metodyki przeglądu | 12 |
| 6.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu | 12 |
| 6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu | 13 |
| 6.2.1 Analiza skuteczności | 13 |
| 6.2.2 Bezpieczeństwo stosowania | 14 |
| 6.2.3 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa | 15 |
| 7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania..... | 20 |
| 8. Konkurencyjność cenowa | 21 |
| 9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców..... | 22 |
| 10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania | 23 |
| 11. Piśmiennictwo | 26 |
| 12. Załączniki..... | 27 |
| 13.1 Strategie wyszukiwania publikacji | 27 |

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

03.12.2019 r., PLD.46434.6824.2019.AK

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- Zelboraf (wemurafenib), tabletki powlekane a 240 mg,

Wnioskowane wskazanie:

- białaczka włochatokomórkowa (ICD-10: C91.4) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej
-

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz.U. z 2000 r. nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. nr 98 poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
 - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość netto wnioskowanej terapii:

- XXXXXXXXXX
-

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu Zelboraf (wemurafenib), tabletki powlekane a 240 mg, we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów (ICD-10: M32.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej Technologia lekowa, o której mowa powyżej, nie była dotychczas oceniana przez Agencję.

Problem zdrowotny

Białaczka włochatokomórkowa (HCL) jest nowotworem z dojrzałych, małych limfocytów B z charakterystycznymi wypustkami cytoplazmatycznymi (tzw. komórek włochatych) występujących we krwi, szpiku kostnym i śledzionie. HCL stanowi 2-3% wszystkich białaczek u dorosłych. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 50-55 lat. Prawdopodobnie czynniki etiologiczne to narażenie na promieniowanie jonizujące i organiczne rozpuszczalniki oraz zakażenie wirusem Epsteina i Barr. Komórki białaczkowe są późnymi, aktywowanymi limfocytami B pamięci immunologicznej.

U wielu chorych przebieg jest bezobjawowy, dlatego wymagają oni jedynie obserwacji, trwającej miesiące lub lata.

Istotność stanu klinicznego

W opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, skutki następstw choroby, której dotyczy zlecenie MZ obejmują: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, przewlekłe cierpienie lub przewlekłą chorobę oraz obniżenie jakości życia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono dwie publikacje. W publikacji Tiacci 2015 opisywano 2 jednoramienne badania II fazy dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa wemurafenibu (VEN) w leczeniu białaczki włochatokomórkowej. W publikacji Dietrich 2016 przedstawiono wyniki badania retrospektywnego, do którego włączono pacjentów z HCL leczonych VEN.

Badanie Tiacci 2015

W badaniu 1. ORR uzyskało 96% pacjentów (25 z 26), w tym CR 35% (9 z 26) i PR 62% (16 z 26). W badaniu 2. 100% uzyskało ORR, w tym CR 42% (10 z 24) i PR 58% (14 z 24).

W badaniu prowadzonym we Włoszech w okresie obserwacji trwającym 23 miesiące, mediana czasu przeżycia bez nawrotów wyniosła 9 miesięcy. Przeżycie wolne od nawrotów było znacznie dłuższe wśród pacjentów, u których uzyskano CR, niż u pacjentów, u których wystąpiła PR (19 miesięcy vs. 6 miesięcy). Mediana czasu przeżycia bez leczenia wyniosła 21,5 miesiąca u wszystkich 26 pacjentów i nie różniła się istotnie między grupą pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź, a grupą pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź częściowa (odpowiednio 25 miesięcy i 18 miesięcy; $P = 0,21$).

W badaniu prowadzonym w USA po 1 roku wskaźnik PFS wyniósł 73% (95% CI, od 55 do 97), a wskaźnik OS wyniósł 91% (95% CI, od 79 do 99). Postęp choroby wystąpił u 7 z 24 pacjentów (29%), w tym u 3 pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź i u 4, u których wystąpiła odpowiedź częściowa. Po 1 roku od odpowiedzi skumulowana częstość nawrotów wyniosła 27% (95% CI, od 7 do 51).

Badanie Dietrich 2016

Całkowitą odpowiedź (CR) na leczenie uzyskano u 40% (6/15 ocenianych pacjentów), częściową (PR) 53% (8/15 pacjentów). Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 17 miesięcy mediana czasu przeżycia wolnego od zdarzenia EFS (do ponownego leczenia lub zgonu) wyniosła 17 miesięcy. Na wynik nie miała wpływu łączna dawka wemurafenibu ($P=5,23$; HR= 0,90; 95%CI, 0,8-1,1) lub czas trwania leczenia ($P=5,31$; HR= 1,3; 95% CI, 0,6-2,1). Mediana czasu do nawrotu choroby wyniosła 14 miesięcy, a całkowite przeżycie (OS) po 12 miesiącach uzyskało 88% pacjentów.

Bezpieczeństwo stosowania

Badanie Tiacci 2015

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wemurafenibem, miały łagodny przebieg (głównie stopień 1 lub 2). Obejmowały działania toksyczne na skórze (zwłaszcza wysypkę i nadwrażliwość na światło), bóle stawów lub zapalenie stawów i podwyższony poziom bilirubiny. Innymi stosunkowo częstymi zdarzeniami niepożądanymi

związanymi z leczeniem (odnotowanym w jednym lub obu badaniach) były brodawczaki skóry, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka–stopa) i zmęczenie.

Badanie Dietrich 2016

W badaniu odnotowano zdarzenia nieporządane tj. bóle stawów (n=4), przewlekła niewydolność nerek (n=1), fototoksyczność skóry (n=4), rogowiak kolczystokomórkowy (n=3), brodawczak płaskonabłonkowy (n=1), rak płaskonabłonkowy (n=1). U 1 pacjenta nastąpił rozwój ostrego chłoniaka szpikowego (AML) podtypu M6. Trzech spośród 21 pacjentów zmarło (progresja choroby, zapalenie płuc i AML).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Zelboraf. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt trzech miesięcy terapii lekiem Zelboraf (3 op. po 56 tab. 240 mg; dawkowanie 240 mg dwa razy dziennie; 84 dni terapii) wyniesie [REDAKTOWANE] zł brutto. Należy zwrócić uwagę, że [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Na podstawie aktualnej listy refundacyjnej można oszacować, że koszt wnioskowanej terapii dla NFZ, tj. 3 op. po 56 tab. 240 mg, wynosi 21 299,91 zł. Powyższe oszacowanie nie uwzględnia ewentualnych RSS.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Koszty 3-miesięcznej terapii lekiem Zelboraf dla 10 pacjentów z perspektywy NFZ, oszacowane na podstawie złożonego wniosku wynoszą [REDAKTOWANE]. Te same koszty oszacowane na podstawie listy refundacyjnej wynoszą 0,21 mln zł. Koszty terapii dla 10 pacjentów w horyzoncie rocznym wynoszą odpowiednio [REDAKTOWANE] i 0,93 mln zł. Powyższe oszacowanie nie uwzględnia ewentualnych RSS.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie odnalezionych wytycznych stwierdzono, że leczeniem alternatywnym w stosunku do wemurafenibu byłoby zastosowanie moxetumomabu pasudotoksu. Z uwagi na brak rejestracji EMA lek nie może jednak stanowić komparatora dla wemurafenibu.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 03.12.2019 r., znak PLD.46434.6824.2019.AK Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Zelboraf (wemurafenib), tabletki powlekane a 240 mg

we wskazaniu: białaczka włochatokomórkowa (ICD-10: C91.4) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Zgodnie z dodatkowymi uwagami dot. Zlecenia MZ wnioskowana terapia dotyczy leczenia pacjenta z białaczką włochatokomórkową, u którego dotychczasowe leczenie obejmowało: 2× kładrybinę, 4× rituximab + kładrybina. Białaczka CD19+, CD23+, CD5+, CD5//CD19-, CD20+, CD10+, CD79b+.

Produkt leczniczy Zelboraf nie był oceniany w Agencji ww. wskazaniu.

4. Problem decyzyjny

4.1 Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

ICD-10: C91.4 – białaczka włochatokomórkowa

Białaczka włochatokomórkowa (HCL) jest nowotworem z dojrzałych, małych limfocytów B z charakterystycznymi wypustkami cytoplazmatycznymi (tzw. komórek włochatych) występujących we krwi, szpiku kostnym i śledzionie.

Źródło: Szczeklik 2018

Epidemiologia

HCL stanowi 2-3% wszystkich białaczek u dorosłych. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 50-55 lat. Mężczyźni chorują 4 razy częściej niż kobiety. Nie występuje u dzieci.

Źródło: Szczeklik 2018

Etiologia i patogenez

Etiologia choroby jest nieznaną. Prawdopodobnie czynniki etiologiczne to narażenie na promieniowanie jonizujące i organiczne rozpuszczalniki oraz zakażenie wirusem Epsteina i Barr. Komórki białaczkowe są późnymi, aktywowanymi limfocytami B pamięci immunologicznej.

Źródło: Szczeklik 2018

Obraz kliniczny

Około 25% chorych nie zgłasza żadnych objawów w chwili rozpoznania.

Objawy podmiotowe:

- 1) objawy ogólne – osłabienie, nadmierna męczliwość, utrata masy ciała (u ok. 25%); gorączka i nocne poty zwykle nie występują;
- 2) uczucie pełności w jamie brzusznej, ból brzucha (u ok. 25%) – związane z powiększeniem śledziony;
- 3) zwiększona skłonność do krwawień (u ok. 25%) – związana z małopłytkowością;
- 4) zwiększona skłonność do zakażeń (u ok. 25%) – związana z granulocytopenią lub monocytopenią.

Objawy przedmiotowe:

- 1) powiększenie śledziony (u 80-90%);
- 2) powiększenie wątroby (u 20%);
- 3) powiększenie węzłów chłonnych (u 10%);
- 4) nacieki białaczkowe w skórze (rzadko).

Bardzo rzadko występują objawy związane z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, płuc przewodu pokarmowego, nerek, opłucnej i otrzewnej oraz kości.

Źródło: Szczeklik 2018

Przebieg naturalny

U wielu chorych przebieg jest bezobjawowy, dlatego wymagają oni jedynie obserwacji, trwającej miesiące lub lata.

Źródło: Szczeklik 2018

Rozpoznanie

1. Morfologia krwi obwodowej:

- 1) pancytopenia (u 60-80% chorych)
 - a) niedokrwistość (u 85%) – Hb zwykle 7-10 g/dl;
 - b) małopłytkowość (u 80%) – zazwyczaj <70 000/ μ l;
 - c) neutropenia (u 80%);
 - d) monocytopenia (u 80%).
- 2) leukocytoza (u 10-20%)
- 3) włochate komórki białaczkowe – zwykle stanowią do 20% leukocytów (u 90% chorych), są małe lub średniej wielkości, mają owalne lub wcięte jądro bez jąderka i obfitą, jasnoniebieską cytoplazmę z długimi wypustkami przypominającymi kosmki włosów;

2. Morfologia szpiku:

- 1) biopsja aspiracyjna – komórki włochate;
- 2) trepanobiopsja.

3. Badanie immunofenotypowe krwi i szpiku
Charakterystyczny fenotyp wymagany do potwierdzenia rozpoznania to koekspresja antygenów pan-B (z restrykcją łańcuchów lekkich) oraz antygenów typowych dla HCL (CD103, CD11c, CD25, CD123, aneksyna A1) przy braku ekspresji CD5, CD10, CD23.
4. Badania cytogenetyczne i molekularne;
5. Inne badania laboratoryjne.

Źródło: Szczeklik 2018

Rokowanie

HCL jest nieuleczalna. Kładrybina zapewnia odsetek 4-letnich przeżyć wolnych od choroby na poziomie 96%, a odsetek 12-letnich całkowitych przeżyć – 80-90%. Interferon α daje 80% remisji, w większości przypadków przejściowych i częściowych. 5 lat przeżywa 60% chorych stale przyjmujących lek w dawce podtrzymującej. Splenektomia utrzymująca się średnio przez 20 miesięcy, ale bez CR. 5 lat po tym zabiegu przeżywa 60-70% chorych.

Źródło: Szczeklik 2018

4.2 Technologia wnioskowana

4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

| | |
|---|--|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN | Ze boraf, tabletki powlekane, 240 mg, 1 opak. po 56 tabl., kod EAN 5909990935581 |
| Kod ATC | L01XE15 – leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej |
| Substancja czynna | wemurafenib |
| Wnioskowane wskazanie | Białaczka włochatokomórkowa (ICD-10: C91.4) |
| Dawkowanie | 2 x dziennie 240 mg |
| Droga podania | doustna |
| Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia | 3 miesiące |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Wemurafenib jest inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej BRAF. Mutacje genu BRAF powodują konstytutywną aktywację białek BRAF, co może prowadzić do proliferacji komórki, przy nieobecności czynników wzrostu. Dane przedkliniczne uzyskane na drodze analizy biochemicznej wykazały, że wemurafenib może silnie hamować kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami w kodonie 600. |

Źródło: ChPL Zelboraf, zlecenie MZ

Dodatkowe uwagi:

Zgodnie ze zleceniem MZ, wnioskowana terapia dotyczy leczenia pacjenta z białaczką włochatokomórkową (ICD-10: C91.4). Dotychczasowe leczenie: 2x kładrybina, 4x rituksimab + kładrybina. Białaczka CD19+, CD23+, CD5+, CD5/CD19-, CD20+, CD10+, CD79b+.

Źródło: zlecenie MZ

4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

| | |
|--|--|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 17 lutego 2012 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 września 2016 |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | Monoterapia dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub z przerzutami czerniaka, wykazującego mutację BRAF V600. |
| Status leku sierocego | Nie |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Wymagane przedłożenie okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania. Wymagane działanie z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zgodnie z Planem Zarządzania Ryzykiem. |

5. Istotność stanu klinicznego

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

Tabela 3. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

| Istotność wnioskowanej technologii medycznej | dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzka w dziedzinie hematologii |
|--|---|
| Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia | |
| Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia | X |
| Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi | X |
| Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość | |

Tabela 4. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia¹

| Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia | dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzka w dziedzinie hematologii |
|--|---|
| Przedwczesny zgon | X |
| Niezdolność do samodzielnej egzystencji | X |
| Niezdolność do pracy | |
| Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba | X |
| Obniżenie jakości życia | X |

Jakość życia pacjentów przed leczeniem

Tabela 5. Jakość życia pacjentów przed leczeniem

| Stan pacjenta | dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzka w dziedzinie hematologii |
|--------------------------|---|
| Zdolność poruszania się | Jakieś problemy z chodzeniem |
| Samoopieka | Jakieś problemy z samoopieką |
| Zwykłe czynności | Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności |
| Ból / dyskomfort | Umiarkowany ból lub dyskomfort |
| Niepokój / przygnębienie | Umiarkowany niepokój lub przygnębienie |

Jakość życia pacjentów po leczeniu

Tabela 6. Jakość życia pacjentów po leczeniu

| Stan pacjenta | dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzka w dziedzinie hematologii |
|--------------------------|---|
| Zdolność poruszania się | Jakieś problemy z chodzeniem |
| Samoopieka | Brak problemów z samoopieką |
| Zwykłe czynności | Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności |
| Ból / dyskomfort | Umiarkowany ból lub dyskomfort |
| Niepokój / przygnębienie | Brak niepokoju lub przygnębienia |

¹Wg Ustawy o świadczeniach

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1 Przegląd Agencji

6.1.1 Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących zastosowania wemurafenibu w leczeniu białaczki włochatokomórkowej dokonano przeszukiwania w bazach informacji medycznej *The Cochrane Library*, Embase via Ovid i Medline via PubMed. Przeszukiwano też referencje bibliograficzne w odnalezionych publikacjach. Wyszukiwanie przeprowadzono dniach 9-10.12.2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13. *Załączniki*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: Osoby dorosłe (wiek ≥ 18 lat) z białaczką włochatokomórkową

Interwencja: wemurafenib

Komparator: nie ograniczono

Punkty końcowe: wykluczano badania, w których dostępne były jedynie wyniki badań laboratoryjnych

Typ badań:

- badania wtórne – przeglądy systematyczne RCT z metaanalizą lub bez,
- badania pierwotne – RCT, *quasi*-RCT, w przypadku braku badań wyższej jakości włączano badania obserwacyjne, wykluczano badania typu opis przypadku lub serii przypadków

Inne: włączano badania opublikowane w jęz. polskim i angielskim, opublikowane w postaci pełnego tekstu (wykluczano publikacje dostępne jedynie w formie abstraktu/posteru lub gdy nie był dostępny abstrakt)

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest to, że wyszukiwania i selekcji abstraktów dokonała tylko jedna osoba.

Odnaleziono dwie publikacje. W publikacji Tiacci 2015 opisywano 2 jednoramienne badania II fazy dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa wemurafenibu w leczeniu białaczki włochatokomórkowej. W publikacji Dietrich 2016 przedstawiono wyniki badania retrospektywnego, do którego włączono pacjentów z HCL leczonych wemurafenibem.

Komentarz Analityków:

Dawka wemurafenibu we wniosku MZ to 240 mg 2x dziennie, natomiast pacjenci z badania Tiacci 2015 stosowali wemurafenib w dawce dużo wyższej (960 mg 2x dziennie). W badaniu Dietrich 2016 u 17 z 21 pacjentów zastosowano dawkę początkową 240 mg 2x dziennie, po czym u 5 osób zwiększono dawkowanie do 480-960 mg.

6.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu

Tabela 7. Charakterystyka badań RCT włączonych do przeglądu

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|--|---|
| Tiacci 2015 Źródło finansowania: Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro and others, Roche Pharmaceuticals | Badanie II fazy, jednoramienne, wieloośrodkowe. Prowadzone we Włoszech. Okres leczenia: mediana 16 tyg. Interwencja: wemurafen b 960 mg 2x dziennie przez min. 8 tyg. max. 16 tyg. (3 pierwszych pacjentów otrzymywało wemurafen b przez 20 tyg.) | Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z oporną/nawrotową na leczenie analogami puryn białaczką włochatokomórkową; • poziom hemoglobiny mniejszy niż 11,0 g/dl, liczba neutrofilii mniejsza niż 1500 na 1 mm³ lub liczba płytek krwi mniejsza niż 100 000 na 1 mm³. Liczebność: N=28 | Pierwszorzędowy punkt końcowy: <ul style="list-style-type: none"> • ORR Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • Czas do odpowiedzi • Przeżycie wolne od nawrotu • Przeżycie wolne od leczenia • Bezpieczeństwo |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|---|--|
| | <p>Badanie II fazy, jednoramienne, wieloośrodkowe. Prowadzone w USA</p> <p>Okres leczenia: mediana 18 tyg.</p> <p>Interwencja: wemurafen b 960 mg 2x dziennie, przez 12 tygodni.</p> <p>Pacjenci z chorobą resztkową mogli otrzymywać wemurafenib przez okres do 12 dodatkowych tygodni.</p> | <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z oporną/nawrotową na leczenie analogami puryn białaczką włochatokomórkową; poziom hemoglobiny 10,0 g/dl lub mniej, liczba neutrofilii wynosząca 1000 na 1 mm³ lub mniej, lub liczba płytek krwi 100 000 na 1 mm³ lub mniej. <p>Liczebność: N=26</p> | <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od nawrotu PFS OS |
| <p>Dietrich 2016</p> <p>Źródło finansowania:</p> <p>Heidelberg Research Centre for Molecular Medicine grant; the Deutsche Krebshilfe; the Hairy Cell Foundation; Molecular Medicine Partnership Unit (and a Leicester Experimental Cancer Medicine Centre grant)</p> | <p>Badanie retrospektywne, wieloośrodkowe (11 europejskich ośrodków).</p> <p>Czas trwania badania: 2011 – 2014</p> <p>Mediana trwania leczenia: 90 dni (zakres 56-266 dni)</p> <p>Dawkowanie: 17 pacjentów: 240 mg (w tym u 1 zwiększono dawkę do 480 mg, u 2 do 720 mg, u kolejnych 2 do 960 mg, wszystko 2x dziennie); 1 pacjent: 240 mg raz dziennie; 2 pacjentów: 480 mg 2 x dziennie; 1 pacjent: 960 mg 2 x dziennie;</p> | <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z HCL leczeni wemurafen bem <p>Liczba pacjentów: N=21</p> | <ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź hematologiczna Czas przeżycia wolny od zdarzeń (event-free survival – EFS); Odpowiedź na leczenie Przeżycie całkowite |

Ograniczenia i jakość badań:

- Włączone publikacje opisywały badania jednoramienne, cechujące się niższą jakością niż badania z grupą kontrolną.
- Dawkowanie przyjęte w badaniach opisanych w Tiacci 2015 było znacząco wyższe, niż w zleceniu MZ. W badaniu Dietrich 2016 dawkowanie było zróżnicowane, od 240 mg x 1 raz dziennie do 960 mg 2 x dziennie.
- Do opisanych badań włączono małą liczbę pacjentów (21 – 28 osób).

6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu

6.2.1 Analiza skuteczności

Badanie Tiacci 2015

W badaniu prowadzonym we Włoszech („badanie 1”) 26 z 28 pacjentów ukończyło planowane leczenie (mediana czasu trwania 16 tyg., zakres 8-20 tyg.). Dwóch pacjentów przerwało leczenie z powodu: ostrego zawału mięśnia sercowego (1 pacjent), który uzno za niezwiązany z leczeniem oraz wycofania zgody po odwracalnym zapaleniu trzustki stopnia 3. związanym z leczeniem.

W badaniu prowadzonym w USA („badanie 2”) 24 z 26 pacjentów ukończyło leczenie (mediana czasu trwania 18 tyg., zakres 12-24 tyg.). Jeden pacjent zmarł na postępujące zapalenie płuc (które uznano za niezwiązane z badanym lekiem) po 23 dniach leczenia, a drugi pacjent wycofał zgodę po 4 tygodniach ze względu na odwracalną nadwrażliwość na światło 3 stopnia, związaną z leczeniem.

W badaniu 1. ORR uzyskało 96% pacjentów (25 z 26), w tym CR 35% (9 z 26) i PR 62% (16 z 26). W badaniu 2. 100% uzyskało ORR, w tym CR 42% (10 z 24) i PR 58% (14 z 24).

Tabela 8. Odpowiedzi na leczenie w badaniu Tiacci 2015

| Punkt końcowy | Badanie 1 (Włochy) n/N (%) | Badanie 2 (USA) n/N (%) |
|---------------|-------------------------------|----------------------------|
| ORR | 25/26 (96%) | 24/24 (100%) |
| CR | 9/26 (35%) | 10/24 (42%) |
| PR | 16/26 (62%) | 14/24 (58%) |

W badaniu 1. mediana czasu do odzyskania liczby płytek krwi ($\geq 100\ 000$ na mm^3) wyniosła 2 tygodnie, mediana czasu do odzyskania liczby neutrofilii (≥ 1500 na mm^3) wyniosła 4 tygodnie, a mediana czasu do odzyskania poziomu hemoglobiny ($\geq 11,0$ g/dl) wynosił 8 tygodni. Odwrócenie objawowej splenomegalii i usuwanie komórek białaczkowych z krwi (oceniane za pomocą badań cytomorfologicznych) zwykle występowało w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Znaczący spadek naciekania komórek białaczkowych do szpiku kostnego zaobserwowano w najwcześniejszym oszacowanym punkcie czasowym (4 tygodnie). Jednak u wszystkich pacjentów z całkowitą odpowiedzią testy immunohistochemiczne wykazały minimalną chorobę resztkową ($\leq 10\%$ komórek białaczkowych) pod koniec leczenia.

W badaniu 2. większości pacjentów odzyskało liczbę neutrofilii (> 1000 na mm^3), poziom hemoglobiny ($> 10,0$ g/dl) i liczbę płytek krwi ($> 100\ 000$ na mm^3) w przeciągu 28 dni. Wśród 10 pacjentów, którzy otrzymywali wemurafenib w dawce 480 mg 2x na dobę przez ponad 4 tygodnie, wskaźniki CR (40%) i PR (60%) były podobne do obserwowanych wśród pacjentów, którzy otrzymali dawkę standardową.

W badaniu prowadzonym we Włoszech w okresie obserwacji trwającym 23 miesiące, mediana czasu przeżycia bez nawrotów wyniosła 9 miesięcy. Przeżycie wolne od nawrotów było znacznie dłuższe wśród pacjentów, u których uzyskano CR, niż u pacjentów, u których wystąpiła PR (19 miesięcy vs. 6 miesięcy). Mediana czasu przeżycia bez leczenia wyniosła 21,5 miesiąca u wszystkich 26 pacjentów i nie różniła się istotnie między grupą pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź, a grupą pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź częściowa (odpowiednio 25 miesięcy i 18 miesięcy; $P = 0,21$).

W badaniu prowadzonym w USA po 1 roku wskaźnik PFS wyniósł 73% (95% CI, od 55 do 97), a wskaźnik OS wyniósł 91% (95% CI, od 79 do 99). Postęp choroby wystąpił u 7 z 24 pacjentów (29%), w tym u 3 pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź i u 4, u których wystąpiła odpowiedź częściowa. Po 1 roku od odpowiedzi skumulowana częstość nawrotów wyniosła 27% (95% CI, od 7 do 51).

Badanie Dietrich 2016

Mediana wcześniejszych linii leczenia wyniosła 3 (zakres 0-12). Leczenie wemurafenibem poprawiło parametry krwi u wszystkich pacjentów. Mediana uzyskania poziomu płytek krwi $> 100\ 000/\mu\text{L}$ wyniosła 28 dni, granulocytów obojętnochłonnych $> 1\ 000/\mu\text{L}$ 43 dni i hemoglobiny $> 12\text{g/dl}$ 55 dni. Odpowiedź hematologiczną uzyskano u 20 z 21 pacjentów (95%). U 1 pacjenta, który nie spełnia tych kryteriów, rozwinął się AML-M6 po leczeniu wemurafenibem. Całkowitą odpowiedź (CR) na leczenie uzyskano u 40% (6/15 ocenianych pacjentów), częściową (PR) 53% (8/15 pacjentów).

Tabela 9. Odpowiedzi na leczenie w badaniu Dietrich 2016

| Punkt końcowy | n/N (%) |
|---------------|-------------|
| ORR | 14/15 (93%) |
| CR | 6/15 (40%) |
| PR | 8/15 (53%) |

Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 17 miesięcy mediana czasu przeżycia wolnego od zdarzenia EFS (do ponownego leczenia lub zgonu) wyniosła 17 miesięcy. Na wynik nie miała wpływu łączna dawka wemurafenibu ($P=5,23$; HR= 0,90; 95%CI, 0,8-1,1) lub czas trwania leczenia ($P=5,31$; HR= 1,3; 95% CI, 0,6-2,1). Mediana czasu do nawrotu choroby wyniosła 14 miesięcy, a całkowite przeżycie (OS) po 12 miesiącach uzyskało 88% pacjentów. Trzech spośród 21 pacjentów zmarło (progresja choroby, zapalenie płuc i AML).

6.2.2 Bezpieczeństwo stosowania

Badanie Tiacci 2015

W obu badaniach odnotowane zdarzenia niepożądane, związane z leczeniem wemurafenibem, miały łagodny przebieg (głównie stopień 1 lub 2). Obejmowały działania toksyczne na skórze (zwłaszcza wysypkę i nadwrażliwość na światło), bóle stawów lub zapalenie stawów i podwyższony poziom bilirubiny. Innymi stosunkowo częstymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem (odnotowanym w jednym lub obu badaniach) były brodawczaki skóry, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka–stopa) i zmęczenie.

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane w stopniu 2 lub wyższym, występujące co najmniej u 2 pacjentów.

Tabela 10. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Tiaci 2015

| Zdarzenie niepożądane | Badanie 1 (Włochy) | Badanie 2 (USA) |
|---|--------------------|-----------------|
| Ból lub zapalenie stawów | 12 (43) | 8 (31) |
| Wysypka lub rumień | 13 (46) | 16 (62) |
| Skórny rak podstawnokomórkowy | 2 (7) | 1 (4) |
| Skórny rak płaskonabłonkowy | 0 | 3 (12) |
| Brodawczak skóry | 2 (7) | 0 |
| Reakcja nadwrażliwości na światło | 2 (7) | 2 (8) |
| Hiperkeratoza | 3 (11) | 0 |
| Zapalenie płuc | 2 (7) | 0 |
| Zapalenie trzustki | 3 (11) | 0 |
| Zwiększona aktywność enzymów trzustkowych | 2 (7) | 0 |
| Hiperbilirubinemia | 3 (11) | 3 (12) |
| Zwiększona aminotransferaza | 1 (4) | 4 (15) |
| Zwiększona fosfataza alkaliczna | 0 | 2 (8) |
| Ból dłoni lub stóp | 2 (7) | 2 (8) |
| Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi | 2 (7) | 1 (4) |
| Rogowacenie łojotokowe | 2 (7) | 0 |
| Astenia | 1 (4) | 2 (8) |

Badanie Dietrich 2016

W badaniu odnotowano zdarzenia nieporządane tj. bóle stawów (n=4), przewlekłą niewydolność nerek (n=1), fototoksyczność skóry (n=4), rogowiak kolczystokomórkowy (n=3), brodawczak płaskonabłonkowy (n=1), rak płaskonabłonkowy (n=1). U 1 pacjenta nastąpił rozwój ostrego chłoniaka szpikowego (AML) podtypu M6. Trzech spośród 21 pacjentów zmarło (progresja choroby, zapalenie płuc i AML).

6.2.3 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej terapii na podstawie ChPL Zelboraf

Do najczęstszych (>30%) działań niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia, związanych ze stosowaniem wemurafenibu należą: bóle stawów, zmęczenie, wysypka, nadwrażliwość na światło, łysienie, nudności, biegunka, ból głowy, świąd, wymioty, brodawczak skóry i hiperkeratoza. Najczęstszymi (≥5%) działaniami niepożądanymi o 3. stopniu nasilenia były: rak kolczystokomórkowy skóry, rogowiak kolczystokomórkowy, wysypka, ból stawów i zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT). Najczęściej stosowanym leczeniem raka kolczystokomórkowego skóry było miejscowe wycięcie zmiany.

W tej części przedstawiono działania niepożądane na podstawie wyników u 468 pacjentów w otwartym, randomizowanym badaniu III fazy przeprowadzonym w grupie dorosłych chorych na czerniaka nieresekcyjnego lub w IV stopniu zaawansowania z mutacją BRAF V600, oraz w badaniu II fazy z jednym ramieniem z udziałem chorych na czerniaka w IV stopniu zaawansowania z mutacją BRAF V600, u których doszło do niepowodzenia przynajmniej jednego leczenia systemowego. Ponadto zgłoszone są działania niepożądane pochodzące

z raportów o bezpieczeństwie stosowania ze wszystkich badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu. Wszystkie dane uwzględniają najwyższe odsetki obserwowane w badaniach klinicznych II i III fazy. W każdej kategorii częstości działania niepożądane przedstawiono w kolejności zmniejszającego się nasilenia, a do oceny toksyczności zastosowano kryteria NCI-CTCAE wersja 4.0 (ang. common toxicity criteria).

Tabela 11. Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych wemurafenibem w badaniu II lub III fazy i zdarzenia pochodzące z raportów o bezpieczeństwie stosowania ze wszystkich badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często ≥1/10 | Często ≥1/100 do <1/10 | Niezbyst często ≥1/1 000 do <1/100 | Rzadko 1/10 000 do <1/1 000 |
|--|---|---|---|---|
| Zakażenia i zarażenia pasozytnicze | | Zapalenie mieszków włosowych | | |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | SCC skóry, rogowiak kolczystokomórkowy, brodawka łojotokowa, brodawka skórna | Rak podstawnokomórkowy, nowe pierwotne ognisko czerniaka | non-cuSCC | Przewlekła białaczka mielomonocytoza gruczolakorak trzustki |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | Neutropenia | | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | | Sarkoidoza |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Zmniejszenie apetytu | | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy, zaburzenia smaku, zawroty głowy | Porażenie VII nerwu czaszkowego, neuropatia obwodowa | | |
| Zaburzenia oka | | Zapalenie naczyń oka | Niedrożność żyły siatkówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego | |
| Zaburzenia naczyniowe | | Zapalenie naczyń | | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Kaszel | | | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Biegunka, wymioty, nudności, zaparcia | | Zapalenie trzustki | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | Uszkodzenie wątroby | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Reakcje nadwrażliwości, rogowacenie słoneczne, wysypka, wysypka plamkowo-grudkowa, świąd, hiperkeratoza, rumień, zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej, łysienie, sucha skóra, oparzenie słoneczne | Wysypka grudkowa, zapalenie tkanki podskórnej (w tym rumień guzowaty) | Toksyczna nekroliza naskórki, zespół Stevensa-Johnsona | Reakcja polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-kostny, ból pleców | Zapalenie stawów | Włóknikowatość rozciągnięta podeszwowego, Przykurcz Dupuytren'a | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | | Ostre śródmiąższowe zapalenie nerek, ostra martwica cewek nerkowych |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Zmęczenie, gorączka, obrzęki obwodowe, zmęczenie | | | |

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Zelboraf

Przed rozpoczęciem leczenia wemurafenibem należy potwierdzić za pomocą zwalidowanego testu występowanie mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych pacjenta. Nie określono skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania wemurafenibu u pacjentów z nowotworem, w którym wykryto rzadkie mutacje BRAF V600 inne niż V600E i V600K. Nie należy stosować wemurafenibu u pacjentów z czerniakiem bez mutacji BRAF (ang. wild type BRAF).

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji, związane ze stosowaniem wemurafenibu. Ciężkie reakcje nadwrażliwości mogą obejmować zespół Stevensa-Johnsona, uogólnioną wysypkę, rumień lub niedociśnienie tętnicze. U pacjentów, u których doszło do ciężkiej reakcji nadwrażliwości, należy ostatecznie zakończyć leczenie wemurafenibem.

Reakcje skórne

W zasadniczym badaniu klinicznym, u pacjentów stosujących wemurafenib zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych, w tym rzadkie przypadki zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej rozplywnej martwicy naskórka. Zgłaszano przypadki reakcji polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), związane z zastosowaniem wemurafenibu po wprowadzeniu produktu do obrotu. U pacjentów, u których doszło do ciężkiej reakcji skórnej, należy ostatecznie zakończyć leczenie wemurafenibem.

Nasilenie toksyczności radioterapii

U pacjentów poddawanych naświetlaniu przed, w czasie i po leczeniu wemurafenibem zgłaszano przypadki nawrotu objawów popromiennych (ang. radiation recall) lub zwiększenie wrażliwości na radioterapię. Większość przypadków dotyczyła powikłań skórnych, ale obserwowano także powikłania dotyczące narządów wewnętrznych, zakończone zgonem pacjenta. Należy zachować ostrożność stosując wemurafenib jednocześnie lub sekwencyjnie z radioterapią.

Wydłużenie odstępu QT

Obserwowano zależne od ekspozycji wydłużenie odstępu QT w przebiegu otwartego badania, II fazy, bez grupy kontrolnej, dotyczącego wcześniej leczonych chorych na uogólnionego czerniaka. Wydłużenie odstępu QT może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu, w tym zaburzeń typu torsade de pointes. Nie zaleca się leczenia wemurafenibem u pacjentów z niemożliwymi do wyrównania zaburzeniami elektrolitowymi (w tym z zaburzeniami stężenia magnezu), zespołem wydłużonego QT lub u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstępn QT.

Przed rozpoczęciem leczenia wemurafenibem, po 1. miesiącu leczenia i po zmianie dawkowania należy wykonać u wszystkich pacjentów elektrokardiogram (EKG) oraz zbadać stężenia elektrolitów (w tym magnezu). Dalszą obserwację, co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące leczenia a następnie co 3 miesiące lub częściej, jeżeli istnieją ku temu wskazania kliniczne, zaleca się w szczególności u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia wemurafenibem u pacjentów z odstępem QTc powyżej 500 milisekund (ms). Jeżeli w trakcie leczenia odstępn QT przekroczy 500 ms, należy czasowo przerwać leczenie wemurafenibem, wyrównać zaburzenia elektrolitowe (w tym magnezu) i skontrolować sercowe czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT (np. zastoinowa niewydolność serca, bradyarytmia). Po zmniejszeniu odstępu QTc poniżej 500 ms, należy wznowić leczenie mniejszą dawką produktu, zgodnie z danymi zawartymi w tabeli 2. Zaleca się zakończenie leczenia wemurafenibem, jeżeli jednocześnie odstępn QTc wynosi powyżej 500 ms i wydłużył się o ponad 60 ms w porównaniu z wartościami sprzed leczenia.

Reakcje oczne

Zgłaszano poważne reakcje oczne, w tym zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczęwki i niedrożność żył siatkówki. Pacjentów należy rutynowo obserwować w celu wykrycia reakcji ocznych.

Rak kolczystokomórkowy skóry (ang. cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC)

U pacjentów leczonych wemurafenibem opisywano przypadki występowania cuSCC (w tym przypadki sklasyfikowane jako podtyp rogowiak kolczystokomórkowy (keratoakantoma) oraz podtyp mieszany z keratoakantomą).

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia poddać wszystkich pacjentów ocenie dermatologicznej oraz rutynowo monitorować w czasie trwania leczenia. Wszystkie podejrzane zmiany skórne należy usuwać, materiał poddać ocenie dermatopatologicznej a leczenie prowadzić zgodnie z lokalnymi standardami postępowania. Lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien badać pacjenta celem wykrycia cuSCC co miesiąc w czasie leczenia oraz do sześciu miesięcy po jego zakończeniu. U pacjentów, u których doszło do rozwoju cuSCC, zaleca

się kontynuowanie leczenia bez modyfikacji dawki wemurafenibu. Pacjentów należy monitorować przez okres 6 miesięcy od zakończenia leczenia wemurafenibem lub do momentu rozpoczęcia kolejnego leczenia przeciwnowotworowego. Pacjentów należy poinstruować o konieczności informowania lekarza o wystąpieniu jakichkolwiek zmian skórnych.

Rak płaskonabłonkowy w innej lokalizacji niż skóra (ang. non-cutaneous squamous cell carcinoma, non-cuSCC)

Odnotowano przypadki występowania non-cuSCC w badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących wemurafenib. Pacjentów należy poddać badaniu głowy i szyi, obejmującemu przynajmniej wzrokową ocenę błony śluzowej jamy ustnej oraz ocenę palpacyjną węzłów chłonnych, przed rozpoczęciem leczenia oraz co 3 miesiące w trakcie leczenia. Ponadto, u pacjentów należy wykonywać badanie klatki piersiowej metodą tomografii komputerowej (TK) przed rozpoczęciem leczenia oraz co 6 miesięcy w trakcie leczenia.

Przed rozpoczęciem i po zakończeniu leczenia, lub gdy istnieją ku temu wskazania kliniczne, zaleca się wykonanie badania odbytu i badania narządów miednicy (u kobiet).

Po przerwaniu leczenia wemurafenibem, pacjenta należy monitorować w kierunku rozwoju non-cuSCC przez okres do 6 miesięcy lub do momentu rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego. W razie nieprawidłowych wyników badań należy postępować zgodnie z praktyką kliniczną.

Nowe pierwotne ognisko czerniaka

Podczas badań klinicznych obserwowano nowe pierwotne ogniska czerniaka. Postępowanie obejmowało wycięcie zmiany, a pacjenci kontynuowali leczenie bez modyfikacji dawki produktu leczniczego. Należy prowadzić monitorowanie w celu wykrycia zmian skórnych, jak opisano powyżej dla raka kolczystokomórkowego skóry.

Inne nowotwory złośliwe

Uwzględniając mechanizm działania, wemurafenib może powodować progresję nowotworów związanych z mutacją RAS. Należy starannie ocenić stosunek korzyści do ryzyka przed zastosowaniem wemurafenibu u pacjentów z uprzednio występującymi lub współistniejącymi nowotworami związanymi z mutacją RAS.

Zapalenie trzustki

U pacjentów stosujących wemurafenib zgłaszano zapalenie trzustki. Należy podjąć szybką diagnostykę bólów brzucha o niejasnej przyczynie (łącznie z pomiarem aktywności amylazy i lipazy). Pacjenci kontynuujący leczenie wemurafenibem po epizodzie zapalenia trzustki wymagają ścisłej kontroli.

Uszkodzenie wątroby

U pacjentów stosujących wemurafenib zgłaszano uszkodzenie wątroby, w tym przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby. Należy sprawdzać aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz i fosfatazy zasadowej) oraz stężenie bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia oraz co

miesiąc w trakcie leczenia, lub częściej, jeżeli istnieją wskazania kliniczne. W razie nieprawidłowych wyników należy zmniejszyć dawkę produktu, czasowo przerwać leczenie lub trwale zakończyć leczenie.

Toksyczne działanie na nerki

U pacjentów leczonych wemurafenibem opisywano toksyczne działanie na nerki, od zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy do ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek i ostrej martwicy cewek nerkowych. Należy oznaczyć stężenie kreatyniny w osoczu przed rozpoczęciem leczenia i monitorować w czasie leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby nie ma konieczności modyfikacji początkowej dawki wemurafenibu. Pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby spowodowanym przerzutami do tego narządu, bez towarzyszącej hiperbilirubinemii, można obserwować zgodnie z ogólnymi zaleceniami. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić zwiększone narażenie. Konieczna jest więc ścisła obserwacja, zwłaszcza po pierwszych kilku tygodniach leczenia, ponieważ w dłuższym okresie czasu (kilka tygodni) może dojść do kumulacji leku. Ponadto, co miesiąc przez pierwsze trzy miesiące pacjentów należy poddać badaniu EKG.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek nie ma konieczności modyfikacji początkowej dawki wemurafenibu. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów

z ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Wemurafenib należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek; pacjentów należy uważnie monitorować.

Nadwrażliwość na światło

Podczas badań klinicznych zgłaszano u pacjentów przyjmujących wemurafenib występowanie nadwrażliwości na światło o różnym stopniu nasilenia: od łagodnej do ciężkiej. Należy zalecić wszystkim pacjentom unikanie ekspozycji na światło słoneczne w trakcie leczenia wemurafenibem. Podczas przyjmowania produktu leczniczego, w celu ochrony przed poparzeniami słonecznymi pacjenci powinni nosić odzież ochronną oraz stosować filtry przeciwsłoneczne o szerokim zakresie ochrony ultrafiolet A (UVA)/ultrafiolet B (UVB) oraz balsamy do ust (wskaźnik ochrony przeciwsłonecznej ≥ 30), kiedy przebywają na zewnątrz.

W razie wystąpienia nadwrażliwości na światło stopnia 2. (brak tolerancji) lub wyższego, zaleca się modyfikację dawki produktu.

Przykurcz Dupuytrena i włókniakowatość rozciągną podeszwowego

Przy stosowaniu wemurafenibu zgłaszano występowanie przykurczu Dupuytrena i włókniakowatości rozciągną podeszwowego. W większości przypadków ich nasilenie oceniano na stopień 1 lub 2, ale zgłaszano także ciężkie, prowadzące do niepełnosprawności przypadki przykurczu Dupuytrena.

Postępowanie obejmuje zmniejszenie dawki, przerwanie leczenia lub zakończenie leczenia.

Wpływ wemurafenibu na inne produkty lecznicze

Wemurafenib może zwiększać ekspozycję osoczną na produkty lecznicze metabolizowane głównie przez CYP1A2 i zmniejszać ekspozycję osoczną na produkty lecznicze metabolizowane głównie przez CYP3A4. Jednoczesne stosowanie wemurafenibu z lekami metabolizowanymi przez CYP1A2 i CYP3A4 o wąskim oknie terapeutycznym nie jest zalecane. Przed zastosowaniem razem z wemurafenibem należy rozważyć modyfikację dawkowania dla produktów metabolizowanych głównie przez CYP1A2 lub CYP3A4 na podstawie ich okna terapeutycznego.

Należy zachować ostrożność oraz rozważyć dodatkowe kontrolowanie wskaźnika INR w przypadku jednoczesnego stosowania wemurafenibu i warfaryny.

Wemurafenib może zwiększać ekspozycję osoczną na produkty lecznicze, które są substratami glikoproteiny P (ang. P-gp). Należy zachować ostrożność, gdy wemurafenib podaje się jednocześnie z substratami P-gp. W przypadku jednoczesnego stosowania wemurafenibu i substratów glikoproteiny P z wąskim indeksem terapeutycznym (np. digoksyna, eteksylan dabigatranu, aliskiren) można rozważyć zmniejszenie dawki i (lub) dodatkowe monitorowanie stężenia leku.

Wpływ innych produktów leczniczych na wemurafenib

Należy w miarę możliwości unikać jednoczesnego podawania silnych induktorów CYP3A4, P-gp i glukuronidacji (np. ryfampicyna, ryfabutyna, karbamazepina, fenytoina lub dziurawiec zwyczajny (hiperycyna), które mogą prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na wemurafenib. Należy rozważyć alternatywne leczenie o mniejszym potencjale indukującym, aby utrzymać skuteczność wemurafenibu.

Jednoczesne stosowanie z ipilimumabem

W badaniu I fazy obserwowano przypadki bezobjawowego wzrostu aktywności transaminaz (AlAT / AspAT $> 5 \times$ GGN) i stężenia bilirubiny (stężenie bilirubiny całkowitej $> 3 \times$ GGN) stopnia 3 związane z jednoczesnym podaniem ipilimumabu (3 mg/kg) i wemurafenibu (960 mg dwa razy na dobę lub 720 mg dwa razy na dobę). Na podstawie tych wstępnych, nie zaleca się jednoczesnego stosowania ipilimumabu i wemurafenibu.

EMA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących rytuksymabu.

URPL

Odnaleziono ostrzeżenie dotyczące ryzyka progresji nowotworu złośliwego oraz wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS) z 6.08.2013 r. oraz nasilenia toksyczności radioterapii z dnia 5.10.2015 r. Ostrzeżenia zostały ujęte w specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności ChPL Zelboraf.

FDA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących rytuksymabu.

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Zelboraf. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Ekspert prof. dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś (Konsultant Wojewódzka w dziedzinie hematologii) w swojej opinii podkreśla, że „ryzyko zastosowania wemurafenib uwiążę się z możliwością wystąpienia działań niepożądanych opisanych w ChPL, jednak dawki stosowane w leczeniu białaczki włochatokomórkowej są niższe niż w leczeniu czerniaka i w związku z tym ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań będzie mniejsze. Profil działań ubocznych wemurafenibu w leczeniu białaczki włochatokomórkowej obejmował: bóle stawów, niewielki, ale odwracalny wzrost enzymów wątrobowych. W pojedynczych przypadkach opisano uszkodzenie nerek, wystąpienie nowotworów skóry (keratoacantoma, *squamous cell papilloma*)”.

8. Konkurencyjność cenowa

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartościach netto wnioskowanych terapii albo cykli leczenia wskazanych we wniosku świadczeniodawcy.

Tabela 12. Koszty technologii wnioskowanej zgodnie ze zleceniem MZ [zł]

| Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia | Opakowanie | Koszt netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia | Koszt brutto (netto + 8% VAT) wnioskowanej terapii albo cykli leczenia |
|---|-------------------------|--|--|
| 3 miesiące (3 cykle po 28 dni; 240 mg dwa razy dziennie) | 3 op. po 56 tab. 240 mg | ██████████ | ██████████ |

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt trzech miesięczny terapii lekiem Zelboraf (3 op. po 56 tab. 240 mg; dawkowanie 240 mg dwa razy dziennie; 84 dni terapii) wyniesie ██████████ zł brutto. Należy zwrócić uwagę, że

██████████ Koszty na podstawie listy refundacyjnej zamieszczono w tabeli poniżej.

Na podstawie przeglądu wytycznych klinicznych stwierdzono, że potencjalnym komparatorem jest lek Lumoxiti (moxetumomab pasudotox). Lek nie jest jednak zarejestrowany w Europie.

Tabela 13. Porównanie kosztów 3-miesięcznej terapii

| Produkt leczniczy | Źródło danych kosztowych | Koszt terapii [zł] |
|------------------------|---|--------------------|
| Zelboraf (wemurafenib) | zlecenie MZ/wniosek | ██████████ |
| Zelboraf (wemurafenib) | aktualne obwieszczenie refundacyjne, wysokość limitu finansowania | 21 299,91 |

Na podstawie aktualnej listy refundacyjnej można oszacować, że koszt wnioskowanej terapii dla NFZ, tj. 3 op. po 56 tab. 240 mg, wynosi 21 299,91 zł. Powyższe oszacowanie nie uwzględnia ewentualnych RSS.

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ekspert prof. dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś (Konsultant Wojewódzka w dziedzinie hematologii) oszacowała liczebność populacji docelowej na 10 osób rocznie.

Tabela 14. Porównanie kosztów terapii ponoszonych przez NFZ

| Produkt leczniczy | Źródło danych kosztowych | Koszt NFZ [mln zł] | |
|------------------------|---|--------------------|-------------|
| | | 3 miesiące | 12 miesięcy |
| Zelboraf (wemurafenib) | zlecenie MZ/wniosek | ■ | ■ |
| Zelboraf (wemurafenib) | aktualne obwieszczenie refundacyjne, wysokość limitu finansowania | 0,21 | 0,93 |

Koszty 3-miesięcznej terapii lekiem Zelboraf dla 10 pacjentów z perspektywy NFZ, oszacowane na podstawie złożonego wniosku wynoszą ■. Te same koszty oszacowane na podstawie listy refundacyjnej wynoszą 0,21 mln zł. Koszty terapii dla 10 pacjentów w horyzoncie rocznym wynoszą odpowiednio ■ i 0,93 mln zł. Powyższe oszacowanie nie uwzględnia ewentualnych RSS.

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W dniach 9-10.12.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Odnaleziono cztery dokumenty opisujące postępowanie terapeutyczne w białaczce włochatokomórkowej, w tym jeden polski. Z uwagi na wcześniej stosowane leczenie (kladrybina w monoterapii oraz kladrybina w skojarzeniu z rytuksymabem) przyjęto, że pacjent doświadczył progresji po terapii nawrotowej lub choroba jest oporna na zastosowane leczenie. Preferowanym leczeniem alternatywnym w stosunku do wemurafenibu byłoby zatem zastosowanie moxetumomabu pasudotoksu (NCCN 2019, PTOK 2013). Produkt leczniczy zawierający moxetumomab pasudotox, Lumoxiti, został zarejestrowany przez FDA. Lek nie został zarejestrowany przez EMA, jednak substancja czynna posiada od 2008 roku status leku sierocznego. Na tej podstawie stwierdzono, że alternatywnym leczeniem ze zbliżoną siłą rekomendacji jest zastosowanie moxetumomabu pasudotoksu, jednak z uwagi na brak rejestracji lek nie może stanowić komparatora dla wemurafenibu.

Tabela 15. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki kliniczne

| Organizacja, rok | Zalecane postępowanie terapeutyczne |
|---|---|
| <p>NCCN 2019</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p> | <p>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z białaczką włochatokomórkową z nawrotami/opornych na leczenie analogami puryn:</p> <p>Niecałkowita odpowiedź na leczenie lub mniej niż dwa nawroty:</p> <p><u>Schematy preferowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania kliniczne - alternatywne analogi puryn + rytuksymab - wemurafenib <p><u>Inne rekomendowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - interferon alfa - alternatywne analogi puryn <p>W przypadku braku możliwości zastosowania analogów puryn zalecany jest rytuksymab.</p> <p>Dwa lub więcej nawrotów:</p> <p><u>Schematy preferowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - kończenie terapii początkowym analogiem puryny + rytuksymab - alternatywne analogi puryn + rytuksymab <p>W przypadku braku możliwości zastosowania analogów puryn zalecany jest rytuksymab.</p> <p>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z progresją choroby po terapii nawrotowej / odpornej białaczki włochatokomórkowej:</p> <p><u>Schematy preferowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania kliniczne - moxetumomab pasudotox (przestrzegając specjalnych zaleceń) - wemurafenib +/- rytuksymab <p><u>Inne rekomendowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ibrutinib <p>Wszystkie wymieniane zalecenia oparte są na dowodach kategorii 2A.</p> |
| | <p>Źródło finansowania: nie wskazano</p> <p>Metodyka: przegląd literatury</p> <p>Siła dowodów:</p> <p>Kategoria 1 – rekomendacja opiera się na dowodach wysokiej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe)</p> <p>Kategoria 2A – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe)</p> <p>Kategoria 2B – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe)</p> <p>Kategoria 3 – rekomendacja opiera się na dowodach jakiegokolwiek jakości (duży spór NCCN o to, czy zastosowanie danej interwencji jest właściwe)</p> |
| ESMO 2015 | <p>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z białaczką włochatokomórkową z nawrotami/opornych na leczenie analogami puryn:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacjenci z nawrotami mogą być z powodzeniem leczeni kladrybiną lub pentastyną, jeśli nawrót wystąpi po 12-18 miesiącach [IV,B]. Alternatywny analog nukleozydów może zostać zastosowany we wczesnym nawrocie w ciągu dwóch lat po leczeniu pierwszego rzutu. |

| | |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - We wczesnym nawrocie można podawać rytuksymab i.v. w dawce 375 mg/m², w liczbie 4-8 dawek tygpdniowo [III,B]. Monoterapia rytuksymabem jest mniej skuteczna niż analogami puryn i nie powinna stanowić leczenia z wyboru nawrotowej HCL. U chorych na HCL będących we wznowie białaczki wyższe wskaźniki odpowiedzi uzyskuje się po połączeniu rytuksymabu z kładrybiną lub pentastyną w porównaniu do monoterapii analogami purynowymi, jednak wiąże się to z częstszym występowaniem działań niepożądanych [III,B]. - Interferon alfa może stanowić opcję terapeutyczną dla wybranych pacjentów z nawracającym HCL po terapii analogami purynowymi [IV,B]. Może być on podawany chorym na HCL w ciąży [V,B] oraz pacjentom z ciężką neutropenią (liczba neutrofili <0,2 x 10⁹/l) w celu podwyższenia liczby neutrofili przed podaniem analogów nukleozydów [V, C]. - Bendamustyna w dawce 70-90 mg/m² w połączeniu z RTX stanowi kolejną opcję terapeutyczną w wielokrotnie nawracającym/opornym na leczenie HCL. Bendamustynę należy rozważyć u pacjentów z HCL po niepowodzeniu standardowej terapii [IV,B]. Moksetumomab, rekombinowana immunotoksyna anty-CD22, wemurafenib, inhibitor BRAF V600E stanowią obiecujące formy leczenia w przypadku pacjentów z HCL opornych na leczenie analogami puryn. - Wemurafenib okazał się wysoce skuteczny w terapii pacjentów po kilku nawrotach, opornych na leczenie powodując redukcję splenomegalii, wzrost liczby płytek, normalizację poziomu hemoglobiny i granulocytów. <p>Źródło finansowania: nie wskazano (autorzy biorący udział w przygotowaniu wytycznych zgłosili potencjalne konflikty interesów).</p> <p>Metodyka: przegląd literatury.</p> <p>Siła dowodów:</p> <p>Poziom dowodów</p> <p>I –dowody pochodzą z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego, o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań klinicznych bez heterogeniczności</p> <p>II –małe randomizowane badania lub większe badania randomizowane z podejrzeniem lub metaanaliza takich badań lub metaanaliza badań o dużej heterogeniczności</p> <p>III –prospektywne badania kohortowe</p> <p>IV –retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</p> <p>V –badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p>Stopień rekomendacji</p> <p>A –silne dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania wraz ze znacznymi korzyściami klinicznymi –postępowanie silnie rekomendowane</p> <p>B –silne lub umiarkowane dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania, nie mniej jednak, z ograniczoną korzyścią kliniczną –postępowanie generalnie rekomendowane</p> <p>C –niewystarczające dowody do określenia skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego postępowania lub też dowody wskazują na korzyści nieprzewyższające ryzyka lub negatywnych skutków stosowania ocenianego postępowania –postępowanie opcjonalne</p> <p>D –umiarkowane dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub umiarkowane dowody świadczące o efektach odwrotnych do oczekiwanych –generalnie postępowanie takie nie jest rekomendowane</p> <p>E –silne dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub silne dowody świadczące o efektach zdrowotnych odwrotnych do oczekiwanych –postępowanie takie nigdy nie będzie rekomendowane</p> |
| <p>BHS 2017</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów</p> | <p>W przypadku pacjentów z nawrotem do dwóch lat, rekomendowaną opcją terapeutyczną są analogii puryn w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem.</p> <p>Inne rekomendowane opcje terapeutyczne to:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bendamustyna + rytuksymab - Fludarabina + rytuksymab <p>Po niepowodzeniu terapii I linii zalecane w ramach II jest zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wemurafen bu w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem <p>Aby uniknąć pojawienia się oporności związanej z mutacjami w genie NRAS, prowadzone jest badanie fazy II oceniające terapię skojarzoną inhibitora BRAF (dabrafenib), z inhibitorem MEK (trametyn b).</p> <p>Jako możliwe do zastosowania wytyczne wymieniają również (są to nowe obiecujące opcje terapeutyczne, wymagające potwierdzenia w badaniach klinicznych)</p> <ul style="list-style-type: none"> - moxetumomab pasudotox lub - ibrutinib <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p><i>Brak informacji</i></p> |

| | |
|---|---|
| PTOK 2013 <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji | Rekomendowane leczenie chorych opornych na standardową terapię progresywną, objawowej białaczki wąchatokomórkowej obejmuje zastosowanie: <ul style="list-style-type: none"> - moxetumomab pasudotox lub - wemurafenib |
| | <u>Jakość dowodów:</u> Brak informacji |

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych odnoszące się do alternatywnych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 16. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu

| Ekspert | dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzka w dziedzinie hematologii |
|---|---|
| Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu | <p>W Polsce w leczeniu białaczki wąchatokomórkowej stosowane są analogi puryn w monoterapii lub analogi puryn w połączeniu z rytuksymabem. Z wyboru w praktyce klinicznej najczęściej spośród analogów puryn stosowana jest kladrybina. Możliwe jest również leczenie pentostatyną. W niektórych przypadkach (ciężka, głęboka neutropenia) zalecane jest leczenie interferonem. W przypadkach znaczącego powiększenia śledziony można rozważyć splenektomię, jako postępowanie z wyboru, zapobiegające ciężkim powikłaniom splenomegalii. Brak jest innych dostępnych, refundowanych terapii.</p> |
| Najtańsze technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu | Kladrybina - monoterapia |
| Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu | <p>W I linii najskuteczniejsza jest monoterapia kladrybiną.</p> <p>Przy oporności na to leczenie stosuje się rytuksymab w połączeniu z analogiem puryn (kladrybina, fludarabina, cyklofosfamid. Leczenie to obarczone jest dużym ryzykiem wystąpienia powikłań – głównie agranulocytozą i małopłytkowością i nie zawsze jest możliwe do zastosowania (T. Robak w Hematologia, wyd. Via Medica Gdańsk 2016, str. 1025-31).</p> <p>W opublikowanych w podręczniku zaleceniach w przypadku oporności na leczenie kladrybiną i rytuksymabem wymieniony jest min. Wemurafenib, jeżeli jest dostępny.</p> |
| Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce, we wnioskowanym wskazaniu | j.w. |

11. Piśmiennictwo

- Tiacci 2015** Tiacci E. et al. Targeting Mutant BRAF in Relapsed or Refractory Hairy-Cell Leukemia, *N Engl J Med* 373 (18), 1733-47. 2015
- Dietrich 2016** Dietrich S. et al. BRAF Inhibition in Hairy Cell Leukemia With Low-Dose Vemurafenib, *Blood*, 127 (23), 2847-55, 2016
- Szczeklik 2018** Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2018.
- ChPL Zelboraf** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ze boraf
- URPL** <http://www.urpl.gov.pl/pl/wa%C5%BCne-ostrze%C5%BCenie-dotycz%C4%85ce-ryzyka-progresji-nowotworu-z%C5%82o%C5%9Bliwego-oraz-wysypki-polekowej-z>
- NCCN 2019** National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hairy Cell Leukemia, ver. 1.2020 – August 23, 2019, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hairy_cell.pdf (dostęp na dzień: 14.12.2019)
- ESMO 2015** Robak T. et al. Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *clinicalpracticeguidelines Annals of Oncology* 26 (Supplement 5):v100–v107,2015, <https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Hairy-Cell-Leukaemia> (dostęp na dzień: 14.12.2019)
- BHS 2017** Delrieu V. et al. BHS guidelines for the diagnosis and the treatment of hairy cell leukaemia, <https://bhs.be/storage/app/media/Guidelines/Guidelines%20HCL%202017.pdf> (dostęp na dzień: 14.12.2019)
- PTOK 2013** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2013 rok, http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom2_26_Bialaczka_wlochatokomorkowa_i_inne_rzadsze_postacie_bialaczek_limfoidalnych_20130301.pdf (dostęp na dzień: 14.12.2019)

12. Załączniki

13.1 Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 09.12.2019 r.)

| | | |
|-----|--|-------|
| #19 | Search: (((((((Leukemic Reticuloendotheliosis [Title/Abstract]) OR (Leukemic Reticuloendothelioses [Title/Abstract])) OR (Reticuloendothelioses, Leukemic [Title/Abstract])) OR (Hairy Cell Leukemia [Title/Abstract])) OR (Leukemias, Hairy Cell [Title/Abstract])) OR (Hairy Cell Leukemias [Title/Abstract])) OR ("Leukemia, Hairy Cell"[Mesh])) AND (((((((("Vemurafenib"[Mesh]) OR (vemurafenib [Title/Abstract])) OR (R05185426 [Title/Abstract])) OR (Zelboraf [Title/Abstract])) OR (RG 7204 [Title/Abstract])) OR (RG-7204 [Title/Abstract])) OR (PLX 4032 [Title/Abstract])) OR (PLX4032 [Title/Abstract])) OR (RG7204 [Title/Abstract])) | 62 |
| #18 | Search: (((((((Leukemic Reticuloendotheliosis [Title/Abstract]) OR (Leukemic Reticuloendothelioses [Title/Abstract])) OR (Reticuloendothelioses, Leukemic [Title/Abstract])) OR (Hairy Cell Leukemia [Title/Abstract])) OR (Leukemias, Hairy Cell [Title/Abstract])) OR (Hairy Cell Leukemias [Title/Abstract])) OR ("Leukemia, Hairy Cell"[Mesh])) AND (((((((("Vemurafenib"[Mesh]) OR (vemurafenib [Title/Abstract])) OR (R05185426 [Title/Abstract])) OR (Zelboraf [Title/Abstract])) OR (RG 7204 [Title/Abstract])) OR (RG-7204 [Title/Abstract])) OR (PLX 4032 [Title/Abstract])) OR (PLX4032 [Title/Abstract])) OR (RG7204 [Title/Abstract])) Sort by: Most Recent | 62 |
| #17 | Search: (((((((Leukemic Reticuloendotheliosis [Title/Abstract]) OR (Leukemic Reticuloendothelioses [Title/Abstract])) OR (Reticuloendothelioses, Leukemic [Title/Abstract])) OR (Hairy Cell Leukemia [Title/Abstract])) OR (Leukemias, Hairy Cell [Title/Abstract])) OR (Hairy Cell Leukemias [Title/Abstract])) OR ("Leukemia, Hairy Cell"[Mesh])) | 5,094 |
| #16 | Search: "Leukemia, Hairy Cell"[Mesh] | 4,087 |
| #15 | Search: Hairy Cell Leukemias [Title/Abstract] | 68 |
| #14 | Search: Leukemias, Hairy Cell [Title/Abstract] | 4 |
| #13 | Search: Hairy Cell Leukemia [Title/Abstract] | 3,136 |
| #12 | Search: Reticuloendothelioses, Leukemic [Title/Abstract] | 1 |
| #11 | Search: Leukemic Reticuloendothelioses [Title/Abstract] | 1 |
| #10 | Search: Leukemic Reticuloendotheliosis [Title/Abstract] | 129 |
| #9 | Search: (((((((("Vemurafenib"[Mesh]) OR (vemurafen b [Title/Abstract])) OR (R05185426 [Title/Abstract])) OR (Zelboraf [Title/Abstract])) OR (RG 7204 [Title/Abstract])) OR (RG-7204 [Title/Abstract])) OR (PLX 4032 [Title/Abstract])) OR (PLX4032 [Title/Abstract])) OR (RG7204 [Title/Abstract])) | 2,252 |
| #8 | Search: vemurafenib [Title/Abstract] | 1,889 |
| #7 | Search: R05185426 [Title/Abstract] | 0 |
| #6 | Search: Zelboraf [Title/Abstract] | 39 |
| #5 | Search: RG 7204 [Title/Abstract] | 1 |
| #4 | Search: RG-7204 [Title/Abstract] | 1 |
| #3 | Search: PLX 4032 [Title/Abstract] | 23 |
| #2 | Search: PLX4032 [Title/Abstract] | 185 |
| #1 | Search: RG7204 [Title/Abstract] | 22 |

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 09.12.2019 r.)

| | | |
|---|---------------------------------|------|
| 1 | exp vemurafenib/ | 6972 |
| 2 | vemurafenib.ab,kw,ti. | 3769 |
| 3 | Zelboraf.ab,kw,ti. | 88 |
| 4 | RG7204.ab,kw,ti. | 52 |
| 5 | PLX4032.ab,kw,ti. | 423 |
| 6 | PLX 4032.ab,kw,ti. | 54 |
| 7 | RG 7204.ab,kw,ti. | 1 |
| 8 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 | 7363 |
| 9 | Hairy Cell Leukemias.ab,kw,ti. | 70 |

| | | |
|----|--|------|
| 10 | exp Hairy Cell Leukemia/ | 4224 |
| 11 | Leukemic Reticuloendothelioses.ab,kw,ti. | 0 |
| 12 | Hairy Cell Leukemia.ab,kw,ti. | 2978 |
| 13 | Leukemic Reticuloendotheliosis.ab,kw,ti. | 6 |
| 14 | hairy cell leukemi\$.ab,kw,ti. | 3033 |
| 15 | 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 | 4633 |
| 16 | 8 and 15 | 172 |

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 09.12.2019 r.)

| | | |
|-----|--|-----|
| #1 | MeSH descriptor: [Vemurafenib] explode all trees | 32 |
| #2 | (vemurafenib):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 208 |
| #3 | (Zelboraf):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 13 |
| #4 | (RG 7204):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| #5 | (PLX 4032):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| #6 | (RG7204):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 9 |
| #7 | #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 | 210 |
| #8 | (Hairy Cell Leukemias):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 125 |
| #9 | MeSH descriptor: [Leukemia, Hairy Cell] explode all trees | 42 |
| #10 | (Hairy Cell Leukemias):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 125 |
| #11 | (Leukemic Reticuloendothelioses):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| #12 | (Leukemic Reticuloendotheliosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| #13 | ("hairy cell"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 127 |
| #14 | #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 | 127 |
| #15 | #7 and #14 | 7 |