



Rekomendacja nr 71/2014

z dnia 10 marca 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie klofarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C92.0, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej klofarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.92.0.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, podtrzymuje zdanie z Rekomendacji nr 137/2013 z dnia 14 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: klofarabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.92.0., które jest zgodne ze Stanowiskiem Rady Przejrzystości nr 214/2013 i nr 80/2014 w tej sprawie. Prezes uznał wówczas za zasadne refundowanie klofarabiny w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej do momentu podjęcia decyzji o utworzeniu programu lekowego obejmującego podanie klofarabiny w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.

Odnalezione dowody naukowe wskazują, iż zastosowanie klofarabiny, zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej, wiąże się z uzyskaniem u części pacjentów korzyści w zakresie odpowiedzi na leczenie pod postacią całkowitej remisji.

Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego klofarabinę, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych terapii obejmującej podanie klofarabiny we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C92.0 (ostra białaczka szpikowa), na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.



Problem zdrowotny

Ostra białaczka szpikowa (AML – ang. *acute myeloblastic leukemia*) jest nowotworem złośliwym układu białokrwinkowego. Charakteryzuje się obecnością klonu transformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopoezy. Komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach. Klon białaczkowy powstaje w wyniku transformacji komórki macierzystej lub wczesnych komórek progenitorowych. Wskutek zablokowania procesu różnicowania i dojrzewania może on wykazywać dużą różnorodność cech morfocytochemicznych, immunofenotypowych, cytogenetycznych i molekularnych.

Podstawą rozpoznania są cytologiczne i cytochemiczne badania krwi i szpiku oraz badania cytogenetyczne, molekularne i immunologiczne.

AML u dzieci stanowi 15% ostrych białaczek, natomiast u dorosłych około 80%. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi około 65 lat. Białaczki występują częściej u mężczyzn niż u kobiet (3:2). Zapadalność roczna całej populacji wynosi średnio 3-4/100 000 i rośnie. W Polsce każdego roku odnotowuje się ponad 700 nowych zachorowań. W ciągu ostatnich 10 lat odnotowano znaczący wzrost zachorowalności na AML.

Głównym celem terapeutycznym w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie (remisja choroby), a następnie przeprowadzenie przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (hematopoetycznych) (HSCT), który może zapewnić długotrwałe wyleczenie i skutkiem tego, dłuższe przeżycie.

Opis wnioskowanego świadczenia

Klofarabina jest antymetabolitem nukleozydu puryn. Uważa się, że aktywność przeciwnowotworowa klofarabiny wynika z 3 mechanizmów:

- zahamowanie polimerazy DNA α powodujące zatrzymanie wydłużania łańcucha DNA i (lub)syntezy/naprawy DNA.
- zahamowanie reduktazy rybonukleotydu wraz z obniżeniem puli komórkowych trifosforanów deoksyrybonukleotydu (dNTP).
- przerwanie integralności błony mitochondriów z uwolnieniem cytochromu C i innych czynników proapoptotycznych prowadząc do zaprogramowanej śmierci komórek nawet w przypadku limfocytów dzielących się.

Alternatywna technologia medyczna

Na podstawie rekomendacji klinicznych National Comprehensive Cancer Network 2013, Polskiej Unii Onkologii 2011, Greater Manchester and Cheshire Cancer Network 2011, opisanych metod leczenia i aktualnych danych Narodowego Funduszu Zdrowia można stwierdzić, iż opcjami alternatywnymi najczęściej aktualnie stosowanymi we wnioskowanym wskazaniu są cytarabina, daunorubicyna, fludarabina, kladribina i idarubicyna.

Skuteczność kliniczna

Siła dowodów naukowych dla większości badań dotyczących klofarabiny stosowanej w populacji pacjentów z AML jest niska. Zgodnie z hierarchią doniesień naukowych w Wytycznych AOTM, większość badań włączonych do przeglądu są badaniami opisowymi, sklasyfikowanymi do grupy IVB (seria przypadków – badanie *posttest*) uwzględniono też trzy badania RCT, sklasyfikowane jako badania grupy IIA (badania eksperymentalne - poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją).

Celem analizowanych badań była ocena efektywności klinicznej klofarabiny stosowanej u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (C92.0).

Analizowaną populacją byli dorośli pacjenci (w większości badań powyżej 60 roku życia) z nawrotową/oporną na leczenie AML oraz pacjenci z nowo zdiagnozowaną AML. Do przeglądu włączono również dwa badania dotyczące populacji pediatrycznej z nawrotową i oporną na leczenie AML.

W populacji dorosłych pacjentów z AML leczonych klofarabiną w monoterapii

Do analizy włączono 4 jenoramienne badania kliniczne oraz 1 badanie randomizowane (RCT) porównujące stosowanie klofarabiny, klofarabiny vs. cytarabiny w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML). W badaniach bez grupy kontrolnej całkowita remisja wynosiła od 32% do 42%, ogólna odpowiedź od 46% do 55%, natomiast mediana przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*) wynosiła od 4,37 do 9,43 miesiąca.

W badaniu RCT Burnett 2013 stosowanie klofarabiny wiązało się z istotnie statystycznie wyższą odpowiedzią całkowitą (OR – ang. *overall response*) (38%) od cytarabiny (19%). Wskaźnik całkowitej remisji (CR – ang. *complete remision*) był istotnie statystycznie wyższy u osób przyjmujących klofarabinę (22%) w porównaniu do pacjentów otrzymujących cytarabinę (12%). Wskaźnik całkowitej remisji z niepełną regeneracją (CRI – ang. *CR without count recovery*) był istotnie statystycznie wyższy u pacjentów leczonych klofarabiną (16%) w porównaniu do cytarabiny (8%). Odnotowano istotną statystycznie różnicę w medianie przeżycia całkowitego (wyniki po indukcji): 107 dni dla cytarabiny

i 60 dni w grupie osób przyjmujących klofarabinę – była ona znacznie korzystniejsza dla pacjentów przyjmujących cytarabinę. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie median czasu trwania remisji/przeżycia wolnego od nawrotu choroby (dla klofarabiny po 2 latach wynosiła 8%, a dla cytarabiny 20%). Cytarabina okazuje się skuteczniejsza od klofarabiny w przypadku pacjentów z nawrotem choroby – mediana przeżycia od nawrotu wyniosła 40 tygodni dla cytarabiny i 20 tygodni dla klofarabiny. Nie wykazano różnic w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy pacjentami otrzymującymi cytarabinę i klofarabinę w 2-letnim okresie obserwacji (12% vs 13%).

W populacji pacjentów dorosłych z AML leczonych klofarabiną w skojarzeniu

W badaniu RCT (Faderl 2008 dla ramienia cytarabina (Ara-C) + klofarabina (Clo) vs. Clo) ogólna odpowiedź na leczenie wyniosła 67% odpowiednio dla Ara-C + Clo a dla Clo 31%. Całkowita remisja wynosiła 63% i 31% (Ara-c + Clo vs. Clo) natomiast mediana przeżycia całkowitego wyniosła 11,4 vs 5,8 odpowiednio dla Clo + Ara-C i Clo (wynik nie był istotny statystycznie).

W badaniu RCT Faderl 2012b wykazano istotną statystycznie różnicę w ogólnym odsetku odpowiedzi na leczenie (46,9% vs 22,9% odpowiednio dla Ara-C + Clo i Ara-C + placebo (PLA)), całkowitej remisji choroby (35,2% vs 17,8% odpowiednio dla Ara-C + Clo i Ara-C + PLA) oraz w okresie przeżycia bez nawrotu choroby (7,1 vs 1,7 miesiąca odpowiednio dla Ara-C + Clo i Ara-C + PLA) na korzyść terapii klofarabiną w skojarzeniu z niskimi dawkami cytarabiny. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie całkowitego przeżycia pomiędzy analizowanymi grupami.

W badaniach bez grupy kontrolnej całkowita remisja wynosiła od 27% do 74%, ogólna odpowiedź od 40% do 79%, natomiast mediana przeżycia całkowitego wynosiła od 5,5 do 18,2 miesiąca.

W populacji pediatrycznej

W dwóch włączonych do przeglądu badaniach bez grupy kontrolnej oceniano zastosowanie klofarabiny w monoterapii oraz terapii w skojarzeniu w populacji pediatrycznej. W badaniu Jeha 2009 ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 2% (1/42 pacjentów z AML), całkowita remisja choroby wynosiła 0%, natomiast w przypadku przeżycia całkowitego (OS) nie przedstawiono danych. Ponadto odnotowano 10 zgonów: 5 pacjentów zmarło w wyniku progresji choroby, 3 w wyniku sepsy, 1 w wyniku wstrząsu i niewydolności wielonarządowej, a 1 w wyniku zatrzymania krążenia. W badaniu Shukla 2014 wśród pacjentów pediatrycznych leczonych schematem TVTC (topotekan + winorelbina + tiotepa + klofarabina) ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 69%, 63% uzyskało całkowitą remisję, a spośród pacjentów, którzy uzyskali remisję (n=11) 82% przystąpiło bezpośrednio do przeszczepu komórek macierzystych.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z zastosowaniem klofarabiny należą: bóle głowy, neutropenia, gorączka, zmiany skórne (wysypka, zespół ręka-stopą), działania niepożądane występujące w obrębie przewodu pokarmowego (biegunka, wymioty, nudności, wymioty, bóle brzucha) oraz zmęczenie i zmiany w stężeniach ALT i AST. Ponadto, klofarabina może spowodować uogólnioną odpowiedź zapalną (SIRS) przejawiającą się wystąpieniem: przyspieszonego oddechu, tachykardii, niedociśnienia, wstrząsu i niewydolności wielonarządowej. W badaniach randomizowanych (RCT) odnotowano niekorzystny wskaźnik działań niepożądanych stosowania klofarabiny w stosunku do innych leków (między innymi neutropenia z gorączką, nudności, biegunka, incydenty kardiologiczne, zaburzenia funkcjonowania wątroby). Przypadki wymagające leczenia podtrzymującego były znacząco częstsze w grupie przyjmującej klofarabinę. Liczba dni w spędzonych w szpitalu oraz liczba dni antybiotykoterapii była znacząco większa w grupie otrzymującej klofarabinę. Niemal u wszystkich pacjentów przyjmujących klofarabinę występuje, co najmniej jedno działanie niepożądane, jednak większość występujących dolegliwości cechuje się nasileniem 1/2/3 stopnia.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Obecnie klofarabina (produkt leczniczy Evoltra) objęta jest 100% refundacją (lek dostępny bezpłatnie) w ramach chemioterapii we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. Natomiast we wskazaniu ostra białaczka szpikowa, klofarabina jest finansowana w ramach chemioterapii niestandardowej.

Dane otrzymane z Narodowego Funduszu Zdrowia wskazują, iż w latach 2011, 2012 oraz w miesiącach od stycznia do czerwca 2013 roku preparatem Evoltra (klofarabina) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa (C92.0) w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa leczonych było odpowiednio 4, 10 i 2 pacjentów. Koszt refundacji wnioskowanej technologii w podanym wskazaniu wyniósł odpowiednio 425 730 PLN, 1 132 515 PLN i 178 736 PLN.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 9 dokumentów odnoszących się do rekomendowanych terapii stosowanych w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. Dwie z odnalezionych rekomendacji wymieniało klofarabinę, jako lek stosowany w badaniach klinicznych (European LeukemiaNet 2010 i British Society for Haematology 2006), a 3 spośród nich, National Comprehensive Cancer Network 2013, Polska Unia Onkologii 2011 oraz Greater Manchester and Cheshire Cancer Network 2011, zalecały stosowanie klofarabiny w leczeniu dorosłych pacjentów z AML.

Odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee z 2012 r., która pozytywnie odnosi się do finansowania klofarabiny stosowanej w opornych na leczenie nawrotach ostrej białaczki szpikowej lub ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów pediatrycznych.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 27.11.2013r. (znak: MZ-PLA-460-19199-60/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie klofarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C92.0, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 80/2014 z dnia 10 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie klofarabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C92.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 80/2014 z dnia 10 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie klofarabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C92.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport Nr: AOTM-OT-431-38/2013. Evoltra (klofarabina) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C.92.0). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej