



## **Rekomendacja nr 188/2014**

**z dnia 4 sierpnia 2014 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

#### **w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie winorelbiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie winorelbiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0 (ostra białaczka szpikowa), rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie winorelbiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0 (ostra białaczka szpikowa), z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w programie chemioterapii niestandardowej.

W opinii Konsultanta Krajowego ds. hematologii dziecięcej, w III linii leczenia odpornej lub nawrotowej ostrej białaczki szpikowej u pacjentów poniżej 18 r.ż., zaleca się zastosowanie winorelbiny.

Odnalezione badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (dowody naukowe słabej jakości), sugerują skuteczność winorelbiny w kolejnych liniach leczenia chorych z oporną na wcześniejsze leczenie lub nawrotową ostrą postacią białaczki szpikowej, przede wszystkim w populacji dzieci i młodych dorosłych.

Lek ten poszerza spektrum dostępnych interwencji w ostrej białaczce szpikowej w przypadku wyczerpania innych zalecanych opcji terapeutycznych.

Docelowo należy rozważyć umieszczenie leku w katalogu chemioterapii standardowej w kolejnych liniach leczenia ostrej białaczki szpikowej.

Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną winorelbina, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia.



## Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie winorelbiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0 (ostra białaczka szpikowa), na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz.U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

## 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 mielopozy. 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 ok. 15% ostrych białaczek, natomiast u dorosłych ok. 80%. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi ~ 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) (hematopoietic stem cell transplantation HSCT), który może zapewnić długotrwałe wyleczenie i skutkiem tego, dłuższe przeżycie.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny i wiąże się preferencyjnie z mikrotubulami mitotycznymi, wpływając na aksonalne mikrotubule tylko w dużym stężeniu. Indukcja spiralizacji tubuliny jest mniejsza niż pod wpływem winkrystyny. Winorelbina blokuje mitozę w fazie G2-M, powodując śmierć komórki w interfazie lub następnej mitozie.

## Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej opracowanymi przez polskie i zagraniczne organizacje działające w ochronie zdrowia, podstawową terapią ostrej białaczki szpikowej wymienianą w rekomendacjach jest polichemioterapia z użyciem antracyklin (daunorubicyna, idarubicyna) w połączeniu z cytarabiną.

## Skuteczność kliniczna

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono prace opisujące skuteczność i bezpieczeństwo winorelbiny stosowanej w leczeniu ostrej białaczki szpikowej w populacji dzieci i młodzieży. Do analizy klinicznej włączono 3 prace opisujące zastosowanie ocenianej technologii w wielolekowym schemacie terapii AML. W badaniu *Steinherz 2010* i *Shukla 2014* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo schematu TVTC [topotekan, winorelbina, tiotepa, klofarabina], natomiast w badaniu *Kolb 2003* terapię przeprowadzano z użyciem polichemioterapii TVTG (topotekan, tiotepa, winorelbina, gemcytabina).

W badaniu *Shukla 2014* (jednoramienne badanie II fazy), w którym badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania chemioterapii w schemacie TVTC (topotekan, winorelbina, tiotepa, klofarabina) u pediatrycznych pacjentów z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną

(ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) i ostrą białaczką szpikową całkowitą odpowiedź na leczenie stwierdzono u 69% z 17 chorych włączonych do badania chorych, zaś w subpopulacji chorych na AML (N=12) u 67%. Natomiast spośród 11 pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie (ang. *complete response*, CR) lub całkowitą odpowiedzią na leczenie bez poprawy w liczbie płytek krwi (ang. *CR without platelet recovery*, CRp), 9 pacjentów (82%) przystąpiło bezpośrednio do przeszczepu komórek macierzystych (ang. *stem cell transplantation*, HSCT).

Natomiast w badaniu *Steinherz 2010* (badanie jednoramienne I fazy, mającym na celu określenie maksymalnej tolerowanej dawki (ang. *maximum tolerated dose*, MTD) klofarabiny w przypadku podawania jej w skojarzeniu z topotekaniem, winorelbina, tiotepą oraz deksametazonem (TVTC) w populacji pacjentów pediatrycznych) całkowitą odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 2 (33%) chorych, leczonych klofarabiną w dawce 30 mg/m<sup>2</sup>/dzień, w tym u jednego pacjenta z AML. W tej grupie również u 1 chorego, zaobserwowano częściową odpowiedź na leczenie (u chorej na AML stwierdzono normokomórkowy szpik kostny, jednakże z 5% pozostałością blastów). Natomiast w grupie chorych, otrzymujących klofarabinę w dawce 40 mg/m<sup>2</sup>/dzień u 5 (83%) chorych wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie, zaś u 4 z nich przeprowadzono przeszczep komórek macierzystych.

W badaniu *Kolb 2003*, nierandomizowanym jednoramiennym badaniu II fazy, przeprowadzonym w grupie 28 chorych (w tym 9 na AML), całkowitą odpowiedź uzyskało 10 (36%) włączonych pacjentów, z czego 4 było chorych na AML. Ponadto u jednego chorego nastąpiła częściowa odpowiedź na leczenie, zaś u 2 częściowa odpowiedź na leczenie, bez poprawy liczby płytek krwi – w tym u jednego z AML.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W badaniach włączonych do analizy skuteczności najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: gorączka neutropeniczna, supresja szpiku oraz towarzyszące zakażenia, związane z wydłużoną pancytopenią, jak również podwyższony poziom enzymów wątrobowych.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Ze względu na brak danych niemożliwe było przeprowadzenia wiarygodnej analizy ekonomicznej dla stosowania winorelbiny w AML.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej oraz danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej przy realizacji ww. świadczenia w ocenianym wskazaniu (brak informacji o liczbie cykli leczenia dla każdego pacjenta, brak informacji o wielkości i częstotliwości przyjmowanych substancji czynnych,) odstąpiono od wykonania analizy.

W roku 2011 na leczenie produktem leczniczym Navelbine (winorelbina) w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej wystąpiono z jednym wnioskiem, wydano jedną zgodę o wartości 129,60 zł.

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

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych zamieszczonych na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono 10 rekomendacji odnoszących się do terapii AML, opracowanych przez: *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2014), *Greater Manchester and Cheshire Cancer Network* (GMCCN 2011), *European Leukemia Net* (ELN 2010), Polską Unię Onkologii (PUO 2013), *European Society for Medical Oncology* (ESMO 2013), *Alberta Health Services* (AHS 2009), *American Society for Blood and Marrow Transplantation* (ASBMT 2008), *Cancer Care Ontario* (CCO 2008), *British Society for Haematology* (BSH 2006) oraz *Cancer Care Nova Scotia* (CCNS 2005).

Podstawową terapią indukującą remisję wymienianą przez rekomendacje jest polichemioterapia z użyciem antracykliny (daunorubicyna, idarubicyna) w połączeniu z cytarabiną, opcjonalnie z dodatkiem kladrybiny. W fazie konsolidacji remisji stosuje się zazwyczaj cytarabinę w dużych dawkach również z mitoksantronem. W żadnej z odnalezionych rekomendacji nie zaleca się stosowania winorelbiny w rozpatrywanym wskazaniu.

Podczas wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia nie odnaleziono rekomendacji z zakresu finansowania winorelbiny ze środków publicznych w rozpatrywanym wskazaniu.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.07.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-191999-120/DJ/2014), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa odnośnie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie winorelbiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C.92.0 - rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych, na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 238/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie winorelbiny 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 238/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie winorelbiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej Raport Nr: AOTM-OT-431-22/2014 Doksorubicyna liposomalna pegylowana, winorelbina, tiotepa, topotekan we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (C92.0) - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej