



**Rekomendacja nr 233/2014**

**z dnia 27 października 2014 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Atriance  
(nelarabina), 5 mg/ml, roztwór do infuzji, 6 fiolek we wskazaniu:  
leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową  
lub chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których  
nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu  
co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się  
do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Atriance (nelarabina), 5 mg/ml, roztwór do infuzji, 6 fiolek we wskazaniu: leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową lub chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

**Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Atriance (nelarabina), 5 mg/ml, roztwór do infuzji, 6 fiolek, EAN 5909990056736 we wskazaniu: leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową lub chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, jako leku dostępnego w ramach chemioterapii, finansowanego w ramach nowej grupy limitowej i wydawanego pacjentom bezpłatnie.

Nelarabina jest cytostatykiem, którego metabolit (ara-GTP) gromadzi się w komórkach białaczkowych. Badania in vitro wskazują, że limfocyty T są bardziej wrażliwe niż limfocyty B na cytotoksyczne działanie nelarabiny.

Nelarabina uzyskała status leku sierocego w zarejestrowanym wskazaniu.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nelarabiny u dorosłych i u dzieci w omawianych wskazaniach oceniono w trzech prospektywnych badaniach klinicznych bez grupy kontrolnej.



W populacji dzieci i młodzieży stosowanie nelarabiny w przedmiotowym wskazaniu, pozwala na uzyskanie odpowiedzi całkowitej u 23% chorych (Berg 2005). W populacji pacjentów dorosłych po II nawrocie po chemioterapii uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie u 29% (DeAngelo 2007) i 46% (Gökbuget 2011) chorych. Umożliwiało to, w części przypadków, wykonanie przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Analiza bezpieczeństwa stosowania nelarabiny wskazuje, że do najbardziej istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych należała neurotoksyczność, w tym zaburzenia stanu psychicznego, senność, drgawki, oraz neuropatia obwodowa.

W analizach farmakoekonomicznych wykorzystano badania z niskiego poziomu klasyfikacji dowodów naukowych, co ogranicza ich wiarygodność. Sugerują one, że stosowanie nelarabiny (po uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka) jest efektywne kosztowo w populacji pediatrycznej, natomiast stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych w populacji dorosłych przekracza próg przyjmowany dla technologii efektywnych kosztowo.

Proponowany instrument ryzyka jest niezadowalający. Wskazane jest przedstawienie przez wnioskodawcę korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka, niż zaproponowany we wniosku.

### **Przedmiot wniosku**

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Atriance (nelarabina), 5 mg/ml, roztwór do infuzji, 6 fiolek we wskazaniu: leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową lub chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, wnosi o utworzenie nowej grupy limitowej: leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) oraz chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL), u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych; z deklarowanym poziomem odpłatności dla pacjenta „lek wydawany bezpłatnie” oraz zaproponował cenę zbytu netto [redacted]

### **Problem zdrowotny**

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) i chłoniaki limfoblastyczne (LBL, *lymphoblastic lymphoma*) są określane wspólnym mianem nowotworów z komórek prekursorowych limfocytów. Cechują się obecnością małych lub średniej wielkości komórek blastycznych ze skąpą cytoplazmą i umiarkowanie zbitą bądź luźną strukturą chromatyny jądrowej w szpiku i krwi (ALL). Pierwotnie rzadko zajęte są węzły chłonne lub inne struktury pozaszpikowe (LBL). Rozróżnienie ALL i LBL wiąże się ze stopniem nacieczenia szpiku: odpowiednio 20% lub więcej i poniżej 20%. Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku obie postaci są uważane za tę samą jednostkę chorobową.

Wyróżnia się ALL/LBL z linii limfocytów B i T, a w obrębie każdej z podgrup podtypy definiowane są na podstawie obecności charakterystycznych zaburzeń cytogenetycznych.

Obie postaci ALL/LBL występują najczęściej w wieku dziecięcym. Zachorowalność wśród dorosłych szacuje się na 0,5–1,5/100 000 i jest ona największa u osób starszych (> 65 lat). Dokładna liczba zachorowań w Polsce nie jest znana.

Przebieg choroby jest bardzo agresywny, a objawy kliniczne rozwijają się w ciągu kilku tygodni. Wyróżnia się:

- objawy wynikające z nacieczenia szpiku i związanej z tym neutropenii (zakażenia), niedokrwistości (osłabienie) i małopłytkowości (skaza krwotoczna);
- objawy zajęcia narządów i tkanek pozaszpikowych: śledziony (splenomegalia), wątroby (hepatomegalia), węzłów chłonnych (limfadenopatia), ośrodkowego układu nerwowego (ból głowy, nudności, wymioty, zaburzenia świadomości i in.), śródpiersia (duszność, zespół żyły głównej górnej), jąder (powiększenie);
- objawy ogólne, takie jak: gorączka, zmniejszenie masy ciała, potliwość.

Ze względu na stosunkowo małą liczbę chorych i brak stosownych badań randomizowanych nie ma powszechnie obowiązujących standardów leczenia ALL/LBL. Poszczególne narodowe grupy badawcze wypracowały oryginalne protokoły dostosowane do własnych doświadczeń i specyficznych dla kraju uwarunkowań.

W Polsce protokoły leczenia ALL/LBL u dorosłych są opracowywane, a ich realizację koordynuje Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, *Polish Adult Leukemia Group*). Aktualny program jest oznaczony akronimem PALG ALL6.

Postępowanie ma charakter radykalny, a jego celem jest wyleczenie. Protokoły terapii ALL/LBL Ph(-) cechują się stosowaniem intensywnej polichemioterapii i typowo obejmują 4 fazy. Pierwszą jest przedleczenie z intencją wstępnej redukcji masy nowotworu i zapobieżenia wystąpieniu zespołu lizy guza. Po niej następuje leczenie indukujące z intencją uzyskania całkowitej remisji (CR), optymalnie z poziomem MRD (minimalna choroba resztkowa, ang. *minimal residual disease*), poniżej  $10^{-3}$ . Celem konsolidacji jest utrwalenie CR i dalsza redukcja MRD. Po niej następuje trwające 2 lata leczenie podtrzymujące, które może być skojarzone z autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-/allo-HSCT, *autologous/allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). O wskazaniach do transplantacji allogenicznej decyduje klasyfikacja do grupy wysokiego ryzyka nawrotu, co w protokole PALG ALL6 dla chorych na ALL Ph(-) oznacza obecność MRD na poziomie co najmniej  $10^{-3}$  w szpiku po pierwszej fazie indukcji i/lub MRD na poziomie co najmniej  $10^{-4}$  w trakcie lub po konsolidacji. Przygotowanie do HSCT z wyboru obejmuje zastosowanie napromieniania całego ciała (TBI, *total body irradiation*) w skojarzeniu z chemioterapią.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Metabolit nelarabiny ara-GTP gromadzi się w blastach białaczkowych. Pozwala to na preferencyjne wbudowywanie ara-GTP do kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) i prowadzi do zahamowania syntezy DNA, co powoduje śmierć komórki. Inne mechanizmy mogą przyczyniać się do cytotoksycznego działania nelarabiny. *In vitro*, limfocyty T są bardziej wrażliwe niż limfocyty B na cytotoksyczne działanie nelarabiny.

Nelarabina (NEL) posiada jedno zarejestrowane wskazanie, jednak różni się ono nieco od wnioskowanego brakiem wskazania na możliwość wykonania przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. Nelarabina zarejestrowana jest w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.

Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową lub chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

We wnioskowanym wskazaniu nelarabina uzyskała status leku sierocznego (16.06.2005, (EU/3/05/293))

### Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z polską praktyką kliniczną w leczeniu dorosłych z oporną lub nawrotową T-ALL/T-LBL, jako

komparator wybrano schemat FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron), natomiast w populacji pediatrycznej w III linii leczenia wskazano schemat Ida-FLAG (idarubicyna, fludarabina, cytarabina oraz czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF)), a także schemat klofarabina, cyklofosfamid, etopozyd (CLF/CFM/EPs).

### Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 wielośrodkowe badania typu open-label bez grupy kontrolnej (podtyp IVC), w których oceniano skuteczność zastosowania nelarabiny u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym.

W badaniu klinicznym Berg 2005 oceniano skuteczność kliniczną nelarabiny w populacji pacjentów <21 roku życia, z T-ALL/T-NHL, po pierwszej lub drugiej wznowie oraz ze wznowami pozaszypkowymi. Wszyscy pacjenci otrzymywali NEL w postaci wlewu dożylnego w dniach 1-5, w cyklach 21-dniowych.

W badaniach DeAngelo 2007 oraz Gökbuget 2011 analizowano skuteczność i bezpieczeństwo nelarabiny w populacji pacjentów dorosłych. W badaniach tych zastosowano NEL w dawce 1500 mg/m<sup>2</sup>, podawaną w postaci wlewu dożylnego w dniach 1, 3 i 5 co 21 dni.

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono badań porównujących efektywność kliniczną nelarabiny ze schematami chemioterapii: Ida-FLAG, CLF/CFM/EPs oraz FLAM oraz nie odnaleziono również badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z ww. schematami autorzy analiz wnioskodawcy zdecydowali się na przeprowadzenie osobnych systematycznych wyszukiwań dla schematów chemioterapii: Ida-FLAG i CLF/CFM/EPs (dzieci) oraz FLAM (dorośli). Na ich podstawie włączono jedno badanie kliniczne II fazy, bez randomizacji oraz grupy kontrolnej (Locatelli 2009), oceniające efektywność kliniczną klofarabiny podawanej w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem (schemat CLF/CFM/EPs) w leczeniu nawrotowej lub odpornej postaci ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej u pacjentów poniżej 21. roku życia oraz jedno badanie kliniczne II fazy, bez randomizacji oraz grupy kontrolnej (Giebel 2006), oceniające efektywność kliniczną schematu FLAM (fludarabina/cytarabina/mitoksantron) w leczeniu nawrotowej lub odpornej postaci ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej u dorosłych pacjentów.

W populacji dzieci i młodzieży zgodnie z wynikami próby klinicznej Berg 2005 stosowanie nelarabiny w dawce 650 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-5 w cyklach 21-dniowych w przedmiotowym wskazaniu, pozwala na uzyskanie odsetka odpowiedzi na leczenie ogółem na poziomie 27% (8 pacjentów), w tym odpowiedź całkowita wystąpiła u 7 pacjentów (23%), a u 1 (3%) częściowa.

Mediana czasu trwania odpowiedzi w analizowanej subpopulacji pacjentów wynosiła 12,3 tygodni.

Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych wykonano u 5 pacjentów, u których wdrożono leczenie NEL jako terapię III linii.

W populacji pacjentów dorosłych po II nawrocie po chemioterapii uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie u 29% (DeAngelo 2007) i 46% (Gökbuget 2011) chorych, zaś odsetek przeżyć 1-rocznych wynosił 9 – 25%, odpowiednio w badaniach Gökbuget 2011 i DeAngelo 2007. Nie udało się uzyskać przeżyć 3 letnich w tej grupie chorych.

Wyniki dotyczące częstości wykonywania przeszczepów macierzystych komórek krwiotwórczych podano łącznie, dla całej populacji uwzględnionej w badaniach. Wśród pacjentów leczonych nelarabiną w badaniu DeAngelo 2007 wykonano łącznie 7 przeszczepów macierzystych komórek krwiotwórczych, w tym u: 4 pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie nelarabiną, 1 z odpowiedzią bez pełnej odnowy hematologicznej oraz 2 bez odpowiedzi na leczenie. W badaniu Gökbuget 2011 przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych przeprowadzono łącznie u 80% pacjentów badania, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie nelarabiną (tj. u 36 /46 pacjentów z całkowitą odpowiedzią). Mediana czasu od potwierdzenia wystąpienia odpowiedzi do wykonania przeszczepu wynosiła 21 dni (zakres:7 – 104).

## Bezpieczeństwo stosowania

Ocenę bezpieczeństwa stosowania nelarabiny u pacjentów pediatrycznych oparto o analizę utraty pacjentów z badania oraz występowania zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych, AEs, *ang. adverse event*). Szczególną uwagę poświęcono ocenie neurotoksyczności, zamieszczono szczegółowe zestawienie AEs związanych z układem nerwowym w podziale na stopnie nasilenia. Autorzy badania Berg 2005 podają informację, iż w grupie pacjentów leczonych NEL w ramach III linii terapii utracono 98% pacjentów, głównie z powodu braku skuteczności terapii (62%).

W trakcie leczenia do najczęściej rejestrowanych zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów leczonych dawką 650 mg/m<sup>2</sup> należały: neutropenia, leukopenia oraz obniżenie poziomu hemoglobiny. Neurologiczne zdarzenia niepożądane w stopniu 5 zarejestrowano zaledwie u 1 pacjenta, najczęściej występowały neurologiczne AEs w stopniu 1 i 2. Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpił u 3 pacjentów z analizowanej grupy.

W populacji pacjentów dorosłych, zgodnie z publikacją DeAngelo 2007 oraz Gökbüget 2011, od czasu rozpoczęcia badania do powstania ww. publikacji, z powodu zgonu utracono 87-88% pacjentów (w przeliczeniu na całą populację badania). W trakcie 3 pierwszych cykli NEL, w badaniu Gökbüget 2011, zgon wystąpił u 1 pacjenta. Wśród zdarzeń niepożądanych w stopniu 3-4 raportowanych najczęściej, w badaniu DeAngelo 2007, autorzy wymieniają: neutropenię, trombocytopenię, anemię, zmęczenie. Wymienione zdarzenia niepożądane w stopniu 3 występują u 13-18% pacjentów, natomiast w stopniu 4 u 3 do 29% pacjentów.

Zgodnie z ChPL najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to: zmęczenie; zaburzenia żołądka i jelit; zaburzenia hematologiczne, zaburzenia układu oddechowego; zaburzenia układu nerwowego i gorączka.

Neurotoksyczność jest toksycznością ograniczającą możliwą do zastosowania dawkę nelarabiny. Podczas stosowania nelarabiny zgłaszano ciężkie zaburzenia neurologiczne. Zdarzenia te obejmowały zaburzenia stanu psychicznego, w tym nasiloną senność, zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego, w tym drgawki, oraz neuropatię obwodową o różnym nasileniu - od drętwienia i parestezji do osłabienia motorycznego i porażenia. Zgłaszano również przypadki związane z demielinizacją oraz wstępujące neuropatie obwodowe o przebiegu podobnym do zespołu Guillain-Barré.

## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Przedmiotem analizy była ocena opłacalności zastosowania nelarabiny (Atriance, roztwór do infuzji 5 mg/ml, 50 ml x 6 fiol.) w ramach katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii, w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w dożywnym horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ+pacjenta). Nelarabinę porównano do schematów FLAM (populacja dorosłych) i CLF/CFM/EPs (populacja dzieci). Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak lub mała ilość wiarygodnych danych wiążąca się z rzadkością występowania choroby. W analizie uwzględniono koszty: leków; podania chemioterapii oraz hospitalizacji; okresowej oceny skuteczności chemioterapii; leczenia zdarzeń niepożądanych; monitorowania terapii; przeszczepu komórek krwiotwórczych szpiku; dalszego leczenia pacjentów po

przeszczepie; opieki paliatywnej. Wnioskodawca skonstruował model Markowa korzystając z programu *TreeAge Pro 2013*.

W analizach wnioskodawcy nie odnaleziono błędów, które mogłyby zmieniać wynik wnioskowania. Należy jednak zauważyć, że istnieją wątpliwości co do skuteczności i zastosowania klofarabiny w populacji T-ALL w praktyce klinicznej.

Wybór komparatorów dla nelarabiny w leczeniu T-ALL i T-LBL w analizach wnioskodawcy oparto o stanowiska dwóch ekspertów: dla populacji pacjentów dorosłych oraz populacji pacjentów pediatrycznych. W polskiej praktyce w leczeniu dorosłych z oporną lub nawrotową T-ALL/T-LBL ekspert wskazał jako stosowany schemat FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron), natomiast w populacji pediatrycznej w III linii leczenia wskazano schemat Ida-FLAG (idarubicyna, fludarabina, cytarabina oraz czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF)). W leczeniu pacjentów pediatrycznych z T-ALL, po niepowodzeniu dwóch obowiązujących schematów leczenia, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych jako komparator wskazano schemat klofarabina, cyklofosfamid, etopozyd (CLF/CFM/EPs).

Należy jednak zaznaczyć, że żaden z ekspertów do których Agencja wystąpiła z prośbą o przekazanie opinii nie wymienił klofarabiny (CLF) jako interwencji mogącej stanowić komparator dla nelarabiny w warunkach polskich.

Ponadto analizując wyniki badania Locatelli 2009 można mieć wątpliwości co do skuteczności CLF w subpopulacji pacjentów z T-ALL. Tylko jeden pacjent na 8 (12,5%) uzyskał CR/CRp. W grupie B-ALL było to 13 na 17 pacjentów (76%).

W związku powyższym wybór CLF jako komparatora wynika raczej z możliwości refundacyjnych niż skuteczności klinicznej czy aktualnej praktyki klinicznej.

Zatem klofarabina nie jest najlepszym komparatorem we wnioskowanej populacji pediatrycznej. Ponadto analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości lub porównywalności przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. Dlatego też analizą podstawową jest porównanie wskaźników koszt-efektywności (CUR).

Z perspektywy NFZ, współczynnik CUR dla nelarabiny wyniósł ok. 228 tys. PLN/QALY i ok. [redacted], a dla schematu FLAM ok. 124 tys. PLN/QALY. Z perspektywy NFZ i pacjenta, CUR wyniósł, dla porównania, 228 tys. PLN/QALY i ok. [redacted] dla nelarabiny oraz ok. 124 tys. PLN/QALY dla schematu FLAM. W populacji dzieci i młodzieży, z perspektywy NFZ, CUR wyniósł ok. 435 tys. PLN/QALY [redacted] dla nelarabiny oraz ok. 804 tys. PLN/QALY dla schematu CFL/CFM/EPs. W populacji dzieci i młodzieży, z perspektywy NFZ i pacjenta, CUR wyniósł dla nelarabiny ok. 435 tys. PLN/QALY i ok. [redacted], a dla schematu CFL/CFM/EPs ok. 804 tys. PLN/QALY.

W analizie wrażliwości zidentyfikowano jeden scenariusz, który miał istotny wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej; była to maksymalna liczba cykli nelarabiny. CUR dla nelarabiny w porównaniu z CFL/CFM/EPs wzrastał o ok. 664 tys. PLN/QALY dla scenariuszy bez RSS i ok. [redacted]. Dodatkowa analiza wrażliwości przeprowadzona przez Agencję nie zmieniła wyników wnioskowania.

Wykonano obliczenia własne Agencji (na prośbę MZ, z zastosowaniem art. 13 ust. 2 ustawy refundacyjnej (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)), przy cenie klofarabiny obniżonej o 25%. Skutkuje to zmianą ceny efektywnej, po której NFZ nabywa klofarabinę z 362,54 PLN/mg do 271,91 PLN/mg. Uwzględnienie obniżenia ceny leku Evoltra prowadzi do znaczącej zmiany wyników analizy ekonomicznej, ale bez zmiany wnioskowania – terapia nelarabiną pozostaje tańsza i bardziej

efektywna od terapii klofarabiną. Oznacza to, że cena progowa nelarabiny jest wyższa niż cena wnioskowana.

Dla populacji dzieci, z perspektywy NFZ, współczynnik koszty/użyteczność CUR NEL z RSS wynosi [redacted] PLN/QALY; dla CFL/CFM/EPS z RSS 646 890,91 PLN/QALY. Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [redacted] PLN/QALY

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

Ze względu na brak ww. badań RCT, cena progowa nelarabiny musi zostać oszacowana w oparciu o zrównanie wskaźników CUR. W populacji dorosłych, dla porównania nelarabina vs FLAM, przy wartościach CUR oszacowanych w analizie podstawowej, cena progowa produktu leczniczego Atriance wynosi 2 652,39 PLN z perspektywy NFZ i 2 652,71 PLN z perspektywy wspólnej. Natomiast w populacji dzieci, dla porównania nelarabina vs CFL/CFM/EPS, cena progowa produktu leczniczego Atriance wynosi 21 058,33 PLN z perspektywy NFZ i 21 058,59 PLN z perspektywy wspólnej. Wnioskowana cena zbytu netto leku Atriance wynosi [redacted]. Cena progowa w populacji dzieci (nelarabina vs CFL/CFM/EPS) jest wyższa niż wnioskowana, ponieważ dla tego porównania nelarabina jest terapią dominującą.

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W analizie wpływu na budżet, wykonanej z perspektywy NFZ, w dwuletnim horyzoncie czasowym, oceniano skutki utworzenia odrębnej grupy limitowej i wprowadzenia refundacji leku nelarabina w ramach chemioterapii, w leczeniu pacjentów z T-ALL i T-LBL, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. Wnioskodawca przedstawił dwa scenariusze: „istniejący”, w którym nelarabina nie jest objęta refundacją oraz „nowy” w dwóch wariantach. W wariantcie 1 udział nelarabiny w leczeniu wyżej wymienionej grupy pacjentów utrzymuje się na poziomie obecnym, w wariantcie 2 nelarabina wypiera inne metody leczenia. W analizie uwzględniono koszty nabycia substancji czynnych oraz koszty hospitalizacji hematologicznej.

Populację pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy), dla każdego roku analizy, przyjęto na poziomie 10 lub 35 pacjentów (29% lub 100% udziału w analizowanym wskazaniu).

W populacji dzieci i młodzieży, wg analizy wpływu na budżet przedstawionej przez wnioskodawcę, objęcie refundacją leku nelarabina we wnioskowanym wskazaniu spowoduje w wariantcie 1 spadek kosztów z perspektywy NFZ o 208 tys. PLN w roku 2015 i 2016 bez uwzględniania RSS oraz odpowiednio o ok. [redacted]. W wariantcie 2, spadek kosztów z perspektywy NFZ wyniesie ok. 174 tys. PLN w roku 2015 i ok. 173 tys. PLN w roku 2016 bez uwzględniania RSS oraz odpowiednio ok. [redacted].

W populacji dorosłych, wg analizy wpływu na budżet przedstawionej przez wnioskodawcę, objęcie refundacją leku nelarabina we wnioskowanym wskazaniu spowoduje w wariantcie 1 wzrost kosztów z perspektywy NFZ o ok. 492 tys. PLN w roku 2015 i 2016 bez uwzględniania RSS oraz odpowiednio [redacted] ok. [redacted]. W wariantcie 2, wzrost kosztów

z perspektywy NFZ wyniesie 1,97 mln PLN w roku 2015 i 1,97 mln PLN w roku 2016 bez uwzględnienia RSS oraz odpowiednio: ok. [REDAKTOWANO] ok. [REDAKTOWANO]

Dla populacji ogólnej, objęcie refundacją leku nelarabina we wnioskowanym wskazaniu, spowoduje w wariantach 1 i 2 wzrost kosztów z perspektywy NFZ.

W wariantach minimalnym, wnioskowana populacja pacjentów jest mniejsza o 50% a w wariantach maksymalnych wnioskowana populacja zwiększa się dwukrotnie. W przedstawionych wariantach wzrost wydatków z perspektywy NFZ wahał się od ok. [REDAKTOWANO] tys. do ok. [REDAKTOWANO] mln PLN w roku 2015 i 2016 bez uwzględnienia RSS [REDAKTOWANO] ok. [REDAKTOWANO].

Wnioskodawca przedstawił wiarygodną analizę, jednak posiada ona ograniczenia, które są związane ze specyfiką populacji. Nie istnieją obiektywne dane na temat liczebności populacji oraz komparatorów. Wnioskodawca skorzystał z opinii dwóch ekspertów popartych piśmiennictwem dla poszerzonej populacji (ALL i T-ALL bez leczenia III linii).

Obliczenia własne Agencji wykonane (na prośbę MZ, z zastosowaniem art. 13 ust. 2 ustawy refundacyjnej (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)), przy cenie klofarabiny obniżonej o 25%, skutkują zmianą ceny efektywnej, po której NFZ nabywa klofarabinę z 362,54 PLN/mg do 271,91 PLN/mg. Uwzględnienie obniżenia ceny leku Evoltra prowadzi do znaczącej zmiany wyników analizy wpływu na budżet. W populacji dzieci i młodzieży, w wariantach 1, stwierdzono spadek kosztów z perspektywy NFZ o ok. 100 tys. PLN w roku 2015 i 2016 bez uwzględnienia RSS oraz [REDAKTOWANO]. W wariantach 2, oszacowano wzrost kosztów z perspektywy NFZ o ok. 42 tys. PLN w roku 2015 i o ok. 43 tys. PLN w roku 2016 bez uwzględnienia RSS oraz odpowiednio [REDAKTOWANO].

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

#### Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

#### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował upowszechnianie wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach z używania odpowiedników tańszych niż limit na przykładzie grupy limitowej numer 23.1 *Douste leki przeciwplatekcyjne - klopidogrel*, co ma spowodować, że wielkość uwolnionych środków w horyzoncie 2 lat osiągnie poziom 2,12 mln PLN. Wygenerowane oszczędności przewyższają prognozowany wzrost kosztów NFZ związany z refundacją leku Atriance.

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu wyszukiwania aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących leczenia pacjentów z T-ALL i T-LBL, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów



chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych, odnaleziono 8 dokumentów. W 4 rekomendacjach (The National Comprehensive Cancer Network NCCN 2014, National Cancer Institute NCI 2014, Prescrire 2008, American Cancer Society, 2013) lek jest wymieniony, w pozostałych 4 (Polska Pediatria Grupa ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGHO 2012, Alberta Health Services AHS 2013, Canadian Cancer Society) nie wymienia się możliwości leczenia nelarabiną.

Odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące finansowania nelarabiny ze środków publicznych we wskazaniach rejestracyjnych, wszystkie były pozytywne: Haute Autorité De Santé HAS 2007, Scottish Medicines Consortium SMC 2008, All Wales Medicines Strategy Group AWMSG 2009. Dwie z nich wskazywały na efektywność kosztową przy ograniczeniu zastosowania nelarabiny jako leczenia pomostowego przed allogenicznym SCT. Rekomendacje wskazują, iż zastosowanie nelarabiny pozwala na uzyskanie istotnej klinicznie odpowiedzi i zakwalifikowanie pacjentów do SCT.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Atriance (nelarabina) jest finansowany w 17 krajach UE i EFTA (na 30 dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany z 100% odpłatnością. Wyjątkiem są Czechy, gdzie refundacja wynosi 82%. W żadnym z wymienionych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Rozpatrywany lek jest finansowany w 3 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* (Portugalia, Węgry i Grecja). W krajach Litwa, Rumunia, Słowacja, Słowenia lek nie jest finansowany ze środków publicznych, w krajach Łotwa, Malta, Islandia Estonia, Chorwacja, Cypr Atriance nie jest dostępny w sprzedaży.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.08.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-21428-1/KB/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Atriance (nelarabina), 5 mg/ml, roztwór do infuzji, 6 fiolek we wskazaniu: leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową lub chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 313/2014 z dnia 27 października 2014 r. w sprawie oceny leku Atriance (nelarabina) (EAN: 5909990056736) we wskazaniu: leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową lub chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 313/2014 z dnia 27 października 2014 r. w sprawie oceny leku Atriance (nelarabina) (EAN: 5909990056736) we wskazaniu: leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową lub chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Atriance (nelarabina) we wskazaniu: leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) oraz chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL), u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych. Analiza weryfikacyjna AOTM-OT-4352-3/2014.