



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 214/2013 z dnia 10 października 2013 r.

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.

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: klofarabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C. 92. 0.

Uzasadnienie

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją klofarabiny w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej do momentu ewentualnego podjęcia decyzji o utworzeniu programu lekowego. Lek w wybranych sytuacjach klinicznych jest jedyną opcją terapeutyczną.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji 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.

Klofarabina jest dostępna w postaci preparatu Evoltra®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml. Kod ICD-10: C.92.0 odnosi się do ostrej białaczki szpikowej.

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Minister Zdrowia wyraził zgodę na wykonanie skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej.

Problem zdrowotny

Ostra białaczka szpikowa (AML; 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 tylko 15% ostrych białaczek, natomiast u dorosłych ~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) (HSCT), który może zapewnić długotrwałe wyleczenie i skutkiem tego, dłuższe przeżycie.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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 rybonukleotydowej wraz z obniżeniem puli komórkowych trifosforanów deoksyrybonukleotydowych (dNTP),
- przerwanie integralności błony mitochondriów z uwolnieniem cytochromu C i innych czynników proapoptotycznych prowadząc do zaprogramowanej śmierci komórek nawet w przypadku limfocytów niedzielących się.

Klofarabina musi najpierw przeniknąć lub zostać przetransportowana do komórek docelowych, gdzie za pośrednictwem kinaz wewnątrzkomórkowych ulega sekwencyjnej fosforylacji do mono i difosforanów, a na końcu do aktywnego koniugatu klofarabina 5'-trifosforan. Klofarabina wykazuje duże powinowactwo do jednego z aktywnujących enzymów fosforylujących – kinazy deoksycytydowej, która przekracza powinowactwo naturalnego substratu deoksycytydyny. Ponadto, klofarabina wykazuje większą oporność na rozkład w komórce przez deaminazę adenyzytową i mniejszą podatność na rozpad fosforolityczny niż inne substancje aktywne w jej klasie, podczas gdy powinowactwo trifosforanów klofarabiny do polimerazy DNA α i reduktazy rybonukleotydowej jest podobne lub większe niż takie powinowactwo trifosforanów deoksyadenozyny.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie rekomendacji klinicznych PUO 2011, opisanych metod leczenia i aktualnych danych NFZ można stwierdzić, iż opcjami alternatywnymi najczęściej aktualnie stosowanymi we wnioskowanym wskazaniu są cytarabina, daunorubicyna, kladribina i idarubicyna.

Skuteczność kliniczna

Siła dowodów naukowych dla większości badań dotyczących klofarabiny stosowanej w populacji pacjentów z AML jest niska. Większość badań włączonych do przeglądu to badania opisowe, sklasyfikowane do grupy IVB (seria przypadków – badanie posttest). Do analizy włączono również dwa badania RCT, sklasyfikowane jako badania grupy IIA (badania eksperymentalne - poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją).

Analizowaną populacją byli dorośli pacjenci (większości badań >60 roku życia) z nawrotową/oporną na leczenie AML (6/11 badań) oraz pacjenci z nowo zdiagnozowaną AML (5/11 badań). Do przeglądu włączono tylko jedno badanie dotyczące populacji pediatrycznej z nawrotową i oporną na leczenie AML.

Zastosowanie klofarabiny, zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej wiązało się z uzyskaniem korzyści w zakresie odpowiedzi na leczenie (całkowita remisja). W jednym badaniu RCT porównującym klofarabinę podawaną w skojarzeniu z cytarabiną vs cytarabiną + placebo (Faderl 2012b) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w przeżyciu całkowitym.

Populacja dorosłych pacjentów z AML leczonych klofarabiną w monoterapii

W badaniach bez grupy kontrolnej całkowita remisja wyniosła od 32% do 42%, ogólna odpowiedź od 46% do 55%, natomiast mediana OS wyniosła od 4,37 do 9,43 mies.

Populacja pacjentów dorosłych z AML leczonych klofarabiną w skojarzeniu

W badaniach RCT całkowita remisja wyniosła od 35,2% do 56%, ogólna odpowiedź od 46,9% do 59%, natomiast mediana OS wyniosła od 6,6 do 11,4 mies. (w badaniu Faderl 2008 dla ramienia Ara-C + Clo).

W badaniu RCT Faderl 2012b wykazano istotną statystycznie różnicę CR i w okresie przeżycia bez nawrotu choroby na korzyści terapii klofarabiną w skojarzeniu z niskimi dawkami cytarabiny.

W badaniach bez grupy kontrolnej całkowita remisja wynosiła od 28% do 58%, ogólna odpowiedź od 40% do 60,5%, natomiast mediana OS wynosiła od 5,5 do 18,2 mies.

Populacja pediatryczna

W jednym włączonym do przeglądu badaniu bez grupy kontrolnej oceniającym zastosowanie klofarabiny w populacji pediatrycznej całkowita remisja wynosiła 0%, ogólna odpowiedź 2%, natomiast w przypadku OS nie przedstawiono danych.

Bezpieczeństwo stosowania

Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z zastosowaniem klofarabiny należą: bóle głowy, neutropenia, gorączka, zmiany skórne, działania niepożądane występujące w obrębie przewodu pokarmowego (biegunka, wymioty, nudności, wymioty, bóle brzucha) oraz zmęczenie i zmiany w stężeniach aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginowej (AST). Ponadto, klofarabina może spowodować uogólnioną odpowiedź zapalną (SIRS) przejawiającą się wystąpieniem: przyśpieszonego oddechu, tachykardii, niedociśnienia, wstrząsu i niewydolności wielonarządowej. Niemal u wszystkich pacjentów przyjmujących klofarabinę występuje co najmniej jedno działanie niepożądane, jednak większość występujących dolegliwości cechuje się nasileniem 1/2/3 stopnia.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono danych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 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, NCCN 2013, PUO 2011 oraz Greater Manchester and Cheshire Cancer Network 2011, zalecały stosowanie klofarabiny w leczeniu dorosłych pacjentów z AML.

Odnaleziono także 1 rekomendację refundacyjną – PTAC 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.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Obecnie klofarabina (Evoltra) objęta jest 100% refundacją (lek dostępny bezpłatnie) w ramach chemioterapii we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży. Natomiast we wskazaniu ostra białaczka szpikowa, klofarabina jest finansowana w ramach chemioterapii niestandardowej.

Otrzymane dane z NFZ 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. Ogółem w latach 2011, 2012, I-VI.2013 substancjami czynnymi we wskazaniu C92.0 w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa leczonych było odpowiednio: 39, 57 i 40 pacjentów.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu AOTM-OT-431-30/2013, Evoltra (klofarabina) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C.92.0), październik 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenie 14 października 2013 r.