



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 268/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie
nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10:
C91.0, C83.0, C83.5 realizowanych w ramach „Programu leczenia
w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie nelarabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C83.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0, C83.5 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Uzasadnienie

Nelarabina jest prolekiem analogu deoksyguanozyny ara-G zarejestrowanym do leczenia białaczki limfoblastycznej oraz rozlanych chłoniaków limfoblastycznych z komórek T. Stosuje się ją w przypadku gdy co najmniej dwie linie leczenia nie przyniosły rezultatu. Dostępne dane kliniczne niskiej jakości wskazują na użyteczność nelarabiny w wymienionych wskazaniach.

W związku z faktem, iż brak jest dowodów na skuteczność nelarabiny we wskazaniach innych niż wymienione we wskazaniach rejestracyjnych, stosowanie nelarabiny w leczeniu rozlanego chłoniaka nieziarniczego z małych komórek (C83.0) nie ma uzasadnienia. Także według dostępnych wytycznych klinicznych nelarabina stanowi opcję terapeutyczną jedynie w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek T (T-ALL) oraz rozlanych chłoniaków limfoblastycznych z komórek T (T-LBL) (NCCN 2013 i NCI 2013), jako lek stosowany w ramach chemioterapii ratunkowej, po wznowie lub braku odpowiedzi na wcześniejszą terapię.

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: nelarabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C91.0 - ostra białaczka limfoblastyczna, C83.0 - chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek, C83.5 - chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny w ramach chemioterapii niestandardowej.



Tryb zlecenia: art. 31 e 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.).

Problem zdrowotny

ICD-10: C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL) stanowią heterogenną pod względem cech morfologicznych, immunologicznych, cytogenetycznych i molekularnych grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi, które charakteryzują się klonalną proliferacją komórek progenitorowych pochodzących z linii limfocytów B lub T w szpiku kostnym, krwi i innych organach.

Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 osób rocznie, z czego dorośli stanowią 20-25%. Szczyt zachorowań występuje u dzieci między 2 a 5 rokiem życia, sięgając 6,2 przypadków/100 000 ludności rocznie w USA. 60% przypadków ALL wykrywanych jest u osób w wieku < 20 lat, 24% w wieku ≥ 45 lat, 11% w wieku ≥65 lat. U osób starszych ALL pozostaje chorobą rzadko występującą.

Leczenie ALL jest oparte na wieloetapowym programie polichemioterapii połączonej opcjonalnie z radioterapią i transplantacją komórek krwiotwórczych. Celem chemioterapii jest doprowadzenie do całkowitej remisji oraz podjęcie próby wyleczenia poprzez allogeniczny przeszczep szpiku kostnego.

ICD-10: C83.0 Chłoniak nieziarniczny rozlany z małych komórek i C83.5 Chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny

Chłoniaki nieziarnicze (NHL) to grupa układowych chorób nowotworowych, charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub komórek naturalnej cytotoksyczności (NK).

W Polsce odsetek nowych zachorowań szacuje się na kilkanaście nowych przypadków na 100 000 mieszkańców rocznie. NHL są szóstym z kolei nowotworem pod względem częstości występowania, a także śmiertelności spowodowanej chorobami nowotworowymi u osób dorosłych. W populacji między 1. a 15. rokiem życia NHL są trzecią grupą nowotworów pod względem częstości występowania. Szczyt zachorowań przypada na okres między 7. a 10. rokiem życia. Występowanie NHL przed 2. rokiem życia jest zjawiskiem rzadkim.

NHL mogą mieć przebieg łagodny lub agresywny. Postać indolentna występuje głównie u osób w starszym wieku. Do grupy tej zaliczamy większość chłoniaków B-komórkowych, w tym chłoniak z małych limfocytów (SLL), chłoniak limfoplazmocytowy, chłoniak z komórek strefy brzeżnej. Wspólną cechą większości chłoniaków powolnych jest możliwość ich histopatologicznej transformacji w chłoniaki o dużym stopniu złośliwości, które wymagają leczenia jak postacie agresywne. Do bardzo agresywnych NHL zalicza się m.in. B- i T-komórkowe ostre białaczki limfoblastyczne/chłoniaki limfoblastyczne (ALL/LBL).

Postępowanie terapeutyczne opiera się głównie na wielolekowej chemioterapii. Nie wszystkie powolne NHL wymagają natychmiastowego leczenia. Lekami pierwszego rzutu są leki alkilujące lub analogi puryn stosowane w monoterapii lub skojarzeniu. Zastosowanie znajduje także autologiczny lub allogeniczny SCT. Remisje NHL są częste (>50%) jednak zwykle trwają krótko (od kilku do kilkunastu miesięcy). W celu zwiększenia odsetka pozytywnych odpowiedzi, przedłużenia remisji lub stabilizacji procesu chorobowego stosuje się różne formy immunoterapii. W przypadku bardzo agresywnych NHL leczenie należy rozpocząć jak najszybciej. We wszystkich podtypach ALL/LBL stosuje się podobną chemioterapię indukującą i konsolidującą. Dalsza intensyfikacja leczenia wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą HSCT wskazana jest u chorych z niepełną odpowiedzią na leczenie I linii. Jest to również postępowanie z wyboru w przypadkach nawrotu choroby.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Nelarabina jest prolekiem dla analogu deoksyguanozyny ara-G. Nagromadzenie ara-GTP w blastach białaczkowych pozwala na preferencyjne wbudowywanie ara-GTP do kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) i prowadzi do zahamowania syntezy DNA. To powoduje śmierć komórki. Inne mechanizmy mogą przyczyniać się do cytotoksycznego działania nelarabiny.

Głównym celem terapeutycznym w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie (remisja choroby), a następnie przeprowadzenie przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT), który może zapewnić długotrwałe wyleczenie i skutkiem tego, dłuższe przeżycie. U osób dorosłych, nelarabina zapewnia alternatywę leczenia pacjentów z T-ALL i T-LBL, u których co najmniej dwie linie leczenia nie przyniosły rezultatu, głównie poprzez umożliwienie wykonania SCT u niektórych pacjentów.

Alternatywne technologie medyczne

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione rekomendacje kliniczne oraz dane dotyczące finansowania chemioterapii u pacjentów z rozpoznaniem klasyfikowanymi do kodu wg ICD10: C91.0, C83.0 i C83.5. W tych wskazaniach zarejestrowanych i finansowanych jest wiele leków wchodzących w skład standardowej chemioterapii, m.in. leki alkilujące, cytarabina, winkrystyna.

W leczeniu dzieci z T-ALL u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii komparatorem jest klofarabina. W populacji pacjentów z T-LBL oraz dorosłych z T-ALL, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii brak jest bezpośredniego komparatora dla nelarabiny.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach PubMed, Embase i Cochrane Library z użyciem słów kluczowych: nelarabine, Atriance, Arranon, acute lymphoblastic leukemia/lymphoma, non hodgkin lymphoma. Zweryfikowano także spisy piśmiennictwa w odnalezionych publikacjach klinicznych w celu wyszukania publikacji powiązanych z tematyką. Ze względu na brak przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia w analizę klinicznej przedstawiono wyniki dostępnych badań o możliwie najwyższej jakości dowodów naukowych:

- Berg 2005 – otwarte badanie II fazy w populacji w wieku < 21 lat,
- DeAngelo 2007 – badanie II fazy w populacji pacjentów dorosłych,
- Gökbüget 2011 – badanie II fazy w populacji pacjentów dorosłych.

Odnaleziono także trwające, randomizowane badania kliniczne III fazy oraz badania II fazy z zastosowaniem nelarabiny u pacjentów z ALL/NHL zarówno u nowo zdiagnozowanych pacjentów, jak i w przypadku nawrotu lub choroby odpornej na wcześniejsze leczenie.

W badaniu Berg 2005 u 27% pacjentów z co najmniej 2 wznową choroby otrzymujących nelarabinę w dawce 650mg/m² (dawka zarejestrowana do stosowania u dzieci i młodzieży) zaobserwowano odpowiedź na leczenie ogółem, a całkowita odpowiedź wystąpiła u 24% pacjentów. W grupie pacjentów w 1. wznowie choroby odpowiedź uzyskano u 55% pacjentów, natomiast odpowiedź całkowitą u 48% pacjentów. Zgodnie z informacjami z publikacji EPAR w grupie pacjentów w 1. wznowie: mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 273 tygodnie, współczynnik 1-rocznego przeżycia wyniósł 33%, mediana całkowitego przeżycia wyniosła 33 tygodnie. W grupie pacjentów z ≥2 wznową choroby mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 12.3 tygodni, współczynnik 1-rocznego przeżycia wyniósł 14%, mediana całkowitego przeżycia wyniosła 13 tygodni.

W badaniu DeAngelo 2007 odpowiedź na leczenie uzyskano u 41% pacjentów. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 20 tygodni. Odpowiedź ogółem uzyskano u 37% pacjentów, odpowiedź częściową u 16% pacjentów; współczynnik 1-rocznego przeżycia wyniósł 37%. W grupie pacjentów po 1 wcześniejszej chemioterapii indukcyjnej odpowiedź ogółem uzyskano u 55% pacjentów, mediana przeżycia całkowitego wyniosła 19,8 tygodni, odsetek przeżyć 1-roczych wyniósł 36%. U pacjentów po >1 wcześniejszej chemioterapii indukcyjnej odpowiedź ogółem uzyskano u 36% pacjentów, mediana przeżycia całkowitego wyniosła 20 tygodni, odsetek przeżyć 1-roczych wyniósł 25%. W wyniku retrospektywnej analizy danych ustalono, iż u 7 spośród pacjentów uczestniczących w badaniu DeAngelo 2007 przeprowadzono SCT.

W badaniu Gökbüget 2011 odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie, wyniósł 36%. 80% pacjentów, którzy uzyskali CR, poddano SCT. U 33% pacjentów po SCT uzyskano

trwałą remisję, 4 pacjentów zmarło, u 56% pacjentów nastąpiła wznowa choroby. Prawdopodobieństwo przeżycia po 3 latach od SCT wyniosło 31%. Mediana czasu do wznowy po SCT wyniosła 4 miesiące (zakres 1-24 miesiące), a mediana przeżycia całkowitego 41 miesięcy (zakres 13-85 miesięcy). Analiza subpopulacji pacjentów wykazała, iż odsetek 3-letnich przeżyć wyniósł 41% i 32% odpowiednio dla grupy, która otrzymała >1 cykl terapii z zastosowaniem nelarabiny i 1 cykl terapii.

Nie odnaleziono publikacji badań I i II fazy dla populacji z rozpoznaniem indolentnych NHL kwalifikowanym do kodu wg ICD-10: C83.0.

Profil bezpieczeństwa w kluczowych badaniach klinicznych podczas stosowania zalecanych dawek nelarabiny u dorosłych (1500 mg/ m²) i u dzieci (650 mg/ m²) określono na podstawie danych uzyskanych odpowiednio od 103 dorosłych pacjentów i 84 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży. Iż 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. Zaburzenia te nie zawsze ustępowały całkowicie po odstawieniu nelarabiny.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W Polsce nelarabina jest obecnie finansowana wyłącznie w ramach programu jakim jest chemioterapia niestandardowa. Dane przekazane przez Prezesa NFZ wskazują, że w latach 2012 - 2013 wydano łącznie 12 zgód na leczenie nelarabiną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach. Liczba wniosków na leczenie nelarabiną wyniosła w roku 2012 – 8 wniosków oraz w I półroczu 2013 roku – 3 wnioski. Łączny koszt finansowania nelarabiny w ww. populacji wyniósł 681 tys. zł w 2012 r. oraz 442 tys. zł w do czerwca 2013r.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia ALL/LBL i NHL. Rekomendacje NCCN 2013 i NCI 2013 wymieniają nelarabinę jako jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu ALL/LBL. Nelarabina jest wymieniana jako lek stosowany w ramach chemioterapii ratunkowej u pacjentów z ALL/LBL po wznowie lub braku odpowiedzi na wcześniejszą terapię. W badaniach klinicznych oceniana jest m.in. zasadność zastosowania nelarabiny w skojarzeniu ze standardową chemioterapią.

Rekomendacja Prescrire wskazuje, iż dostępna jest niewielka liczba danych na temat leczenia po wielu wznowach choroby. Dostępność jedynie 2 badań klinicznych nie pozwala na wyciągnięcie istotnych wniosków dotyczących wpływu nelarabiny na czas przeżycia. Działania niepożądane mogą istotnie wpływać na jakość życia pacjentów.

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania nelarabiny ze środków publicznych we wskazaniach rejestracyjnych: HAS 2007, SMC 2008, AWSG 2009. 2 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.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

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 Nelarabina we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczny rozlany z małych komórek (C83.0), chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny (C83.5), AOTM-OT-431-37/2013, grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.