



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 137/2012 z dnia 18 grudnia 2012 r.
w sprawie zasadności finansowania
leku Evoltra (klofarabina) 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

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Evoltra (klofarabina) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

Jednocześnie Rada uważa za zasadne objęcie refundacją leku Evoltra (klofarabina) we wskazaniu w ramach programu lekowego. Do czasu utworzenia programu lek powinien być utrzymany do refinansowania w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie

Rada negatywnie ustosunkowała się do wniosku z uwagi na fakt, że w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów nie jest możliwe wyselekcjonowanie grupy docelowej dla wnioskowanej technologii lekowej, tj. we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporna na leczenie choroba 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.

Klofarabina, zarówno w monoterapii jak i programach wielolekowych, pomimo znacznej toksyczności, jest lekiem pozwalającym uzyskać u blisko 50% pacjentów długotrwałą (średnio roczną) remisję częściową (w większości prawie całkowitą) i całkowitą. Pozytywny efekt leczniczy stwarza chorym szansę na wyleczenie, szczególnie w grupie zakwalifikowanych do transplantacji macierzystych komórek krwiotwórczych.



Jednocześnie Rada Przejrzystości sugeruje podjęcie starań o obniżenie przez producenta ceny leku do poziomu pozwalającego na osiągnięcie efektywności kosztowej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy przygotowania objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Evoltra (klofarabina); koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 1 mg/ml (20 mg/20 ml) 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.

Wskazanie przedstawione w zleceniu MZ jest zgodne ze wskazaniem z wniosku refundacyjnego przekazanego przez firmę Genzyme do MZ dnia 26.04.2012.

Problem zdrowotny

ICD-10: C91.0 - Ostra białaczka limfoblastyczna.

Ostre białaczki limfoblastyczne (ang. acute lymphoblastic leukemia; ALL) są nowotworami wywodzącymi się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów B lub T, złożonymi z komórek blastycznych małej lub średniej wielkości, ze skąpą cytoplazmą o różnym zagęszczeniu chromatyny i małymi jąderkami, które zasiedlają głównie szpik i krew.

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie, białaczka limfatyczna jest najczęściej rejestrowanym w Polsce nowotworem występującym u dzieci. W roku 2009 współczynnik standaryzowany dla zachorowań na białaczkę limfatyczną wynosił 3,2/100 000 w populacji chłopców w wieku do 19 lat i 2,8/100 000 u dziewczynek w wieku do 19 lat. Liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną jest wysoka w pierwszych latach życia, potem stopniowo maleje i wzrasta ponownie po 40 roku życia. W 2009 roku w Polsce zarejestrowano 1 628 nowych przypadków białaczki limfatycznej. Standaryzowany współczynnik zgonów z powodu białaczki limfoblastycznej w populacji męskiej i żeńskiej w wieku do 19 roku życia w Polsce w 2009 r. wyniósł odpowiednio 0,6/100 000 (24 przypadki) oraz 0,4/100 000 (15 przypadków).

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

Evoltra (klofarabina), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; dawka leku: 1 mg/ml (20 mg/20 ml); 1 fiolka po 20 ml; EAN: 5909990710997.

Klofarabina jest antymetabolitem nukleozydu puryn. Uważa się, że jej aktywność przeciwnowotworowa 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 prowadzące do zaprogramowanej śmierci komórek nawet w przypadku limfocytów nie dzielących się.

Produkt leczniczy Evoltra został dopuszczony do obrotu 29 maja 2006 r. zgodnie z procedurą „dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach”, podmiot odpowiedzialny: Genzyme Europe B.V. Posiada on status leku sierocego.

W Stanach Zjednoczonych i Kanadzie lek został zarejestrowanych pod nazwą Clolar. Produkt leczniczy Clolar (klofarabina) został zarejestrowany przez FDA 28 grudnia 2004 r. we wskazaniu: „leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży od 1 do 21 roku życia, z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli leczenia” (III linia leczenia chemioterapeutycznego).

Otrzymane dane wskazują, iż w latach 2009, 2010 oraz w miesiącach od stycznia do listopada 2011 roku preparatem Evoltra® (klofarabina) we wskazaniu C91.0 zgodnym z kodem rozpoznania ICD-10 w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa leczonych było odpowiednio 6, 12 i 2 pacjentów. Ogółem w latach 2009, 2010, I-X.2011 substancjami czynnymi we wskazaniu C91.0 - zgodnym z kodem rozpoznania ICD-10 w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa leczonych było odpowiednio: 97, 112 i 99 pacjentów.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi technologią alternatywną dla klofarabiny (zalecanej w terapii skojarzonej z cyklofosfamidem i etopozydem) jest nelarabina, stosowana w przypadku pacjentów z nawrotową, ostrą T-komórkową białaczką limfoblastyczną. Eksperti dodatkowo wskazują, że wnioskowana technologia może zastąpić protokół IDA-FLAG (idarubicyna, fludarabina, G-CSF, cytarybina). Wnioskodawca w przedstawionej analizie jako hipotetyczny komparator uwzględnił również najlepszą dostępną opiekę paliatywną (BSC).

Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Skuteczność praktyczna

Nie oceniano skuteczności praktycznej.

Bezpieczeństwo stosowania

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie przedstawił instrumentu dzielenia ryzyka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W analizie kosztów-efektywności wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia (LYG) wynikające ze stosowania produktu leczniczego Evoltra (klofarabina) w miejsce [REDACTED] wiąże się z kosztem z perspektywy płatnika publicznego wynoszącym w horyzoncie trwania życia odpowiednio:

- Nelarabina: [REDACTED], schemat IDA-FLAG: [REDACTED], BSC: [REDACTED] przy uwzględnieniu stosowania klofarabiny w skojarzeniu z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd).
- Nelarabina: [REDACTED], schemat IDA-FLAG: [REDACTED], BSC: [REDACTED] przy uwzględnieniu stosowania klofarabiny w monoterapii.

W analizie kosztów-użyteczności wykazano że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALYG) wynikające ze stosowania produktu leczniczego Evoltra (klofarabina) w miejsce [REDACTED] wiąże się z kosztem z perspektywy płatnika publicznego wynoszącym w horyzoncie trwania życia odpowiednio:

- Nelarabina: [REDACTED], schemat IDA-FLAG: [REDACTED], BSC: [REDACTED] przy uwzględnieniu stosowania klofarabiny w skojarzeniu z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd),
- Nelarabina: [REDACTED], schemat IDA-FLAG: [REDACTED], BSC: [REDACTED] przy uwzględnieniu stosowania klofarabiny w monoterapii.

Wyniki analizy progowej pokazują, że:

- cena zbytu netto ustalona zgodnie z §5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań (dla progu 99 543 zł) wynosi:
 - z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), względem odpowiednio [REDACTED], dla:
 - Klofarabiny w terapii skojarzonej: [REDACTED];
 - Klofarabiny w monoterapii: [REDACTED];
 - z perspektywy płatnika (NFZ+pacjent), względem odpowiednio [REDACTED], dla: [REDACTED]

- Klofarabiny w terapii skojarzonej: [REDACTED];
- Klofarabiny w monoterapii: [REDACTED];
- cena zbytu netto ustalona zgodnie z §5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań (dla progu 105 801 zł) wynosi:
 - z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), względem odpowiednio [REDACTED], dla:
 - Klofarabiny w terapii skojarzonej: [REDACTED];
 - Klofarabiny w monoterapii: [REDACTED];
 - z perspektywy płatnika (NFZ+pacjent), względem odpowiednio [REDACTED], dla:
 - Klofarabiny w terapii skojarzonej: [REDACTED];
 - Klofarabiny w monoterapii: [REDACTED];
- cena zbytu netto ustalona zgodnie z §5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań wynosi:
 - z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) dla:
 - Klofarabiny w terapii skojarzonej: [REDACTED];
 - Klofarabiny w monoterapii: [REDACTED];
 - z perspektywy płatnika (NFZ+pacjent) dla:
 - Klofarabiny w terapii skojarzonej: [REDACTED];
 - Klofarabiny w monoterapii: [REDACTED].

Wpływ na budżet płatnika

Podmiot wnioskuje o utworzenie nowej grupy limitowej wyłącznie dla produktu leczniczego Evoltra, 1 fiołka leku po 20 ml w opakowaniu (EAN 5909990710997).

Scenariusz najbardziej prawdopodobny (scenariusz minimalny – maksymalny) – klofarabina stosowana w monoterapii.

Przy założeniu stosowania klofarabiny w monoterapii i przy uwzględnieniu najbardziej prawdopodobnej wielkości populacji docelowej, realizacja nowego scenariusza zakładającego finansowanie ze środków publicznych preparatu Evoltra (w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą spowoduje wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego (NFZ) o wartość:

[REDACTED]

oraz wiąże się z dodatkowymi nakładami finansowymi z perspektywy pacjenta wynoszącymi:

[REDACTED]

Scenariusz najbardziej prawdopodobny (scenariusz minimalny – maksymalny) – klofarabina stosowana w terapii skojarzonej – schemat Locatelli.

Przy założeniu stosowania klofarabiny w schemacie wg. Locatelli (w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem) i przy uwzględnieniu najbardziej prawdopodobnej wielkości populacji docelowej, realizacja nowego scenariusza zakładającego finansowanie ze środków publicznych produktu

leczniczego Evoltra (w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą spowoduje wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego (NFZ) o wartość:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

oraz wiąże się z dodatkowymi nakładami finansowymi z perspektywy pacjenta wynoszącymi:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przeprowadzona analiza racjonalizacyjna wykazała, iż wdrożenie podstawowych proponowanych rozwiązań z zakresu refundacji leków uwolni środki finansowe płatnika publicznego w wysokości:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Środki finansowe płatnika publicznego uwolnione w związku z wdrożeniem propozycji racjonalizacyjnych są wyższe od dodatkowych kosztów analizy wpływu na budżet w opcji 1. o:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDAKTOWANE]

Środki finansowe płatnika publicznego uwolnione w związku z wdrożeniem propozycji racjonalizacyjnych są wyższe od dodatkowych kosztów analizy wpływu na budżet w opcji 2. o:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania klofarabiny w leczeniu dzieci i młodzieży z ALL: wytyczne amerykańskie NCI i NCCN oraz francuską rekomendację Prescrire. Wszystkie były pozytywne. W wytycznych amerykańskich (NCI 2012) podkreślono, że połączenie klofarabiny, cyklofosfamidu i etopozydu w leczeniu pacjentów pediatrycznych wiązało się z uzyskaniem remisji u ponad 50% pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL. W rekomendacji francuskiej natomiast zwrócono uwagę na częste i niekiedy poważne działania niepożądane towarzyszące terapii klofarabiną.

Nie odnaleziono rekomendacji ekonomicznych.

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

.....
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych nr: AOTM-OT-4350-12/2012, „Wniosek o objęcie refundacją leku Evoltra (klofarabina) 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”, Warszawa, dnia 06.12.2012r.

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

1. Stanowisko eksperta przedstawiona na posiedzeniu w dniu 18.12.2012r.