



Rekomendacja nr 137/2013

z dnia 14 października 2013 r.

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.

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej klofarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.92.0.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadną refundację klofarabiny w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.

Odnalezione dowody naukowe wskazują iż zastosowanie klofarabiny, zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej wiąże się z uzyskaniem korzyści w zakresie odpowiedzi na leczenie (całkowita remisja). Dodatkowo lek ten poszerza spektrum dostępnych interwencji w ostrej białaczce szpikowej.

Docelowo zasadne wydaje się utworzeniu programu lekowego obejmującego podanie klofarabiny w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji 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, na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o 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

Ostra białaczka szpikowa (AML; ang. *acute myeloblastic leukemia*) jest nowotworem złośliwym układu białokrwinkowego. Charakteryzuje się obecnością klonu transformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopoezy. 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 około 80%. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi w przybliżeniu 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 szpikowej 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 wnioskowanego świadczenia

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 dzielących się.

W dniu 5 lutego 2002 r. preparat Evoltra® (klofarabina) uznano za lek sierocy w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL), natomiast 8 maja 2003 r. w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML). W dniu 29 maja 2006 r. Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie preparatu Evoltra® do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej.

Alternatywna technologia medyczna

Na podstawie rekomendacji klinicznych Polskiej Unii Onkologii (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. Zgodnie z hierarchią doniesień naukowych w Wytycznych AOTM, większość badań włączonych do przeglądu są badaniami opisowymi, sklasyfikowanymi do grupy IVB (seria przypadków – badanie *posttest*) uwzględniono też dwa randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (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 (ang. *overall survival*, OS).

W badaniach bez grupy kontrolnej populacji dorosłych pacjentów z AML leczonych klofarabiną w monoterapii, całkowita remisja (ang. *complete remission*, CR) wynosiła od 32% do 42%, ogólna odpowiedź od 46% do 55%, natomiast mediana całkowitego przeżycia wynosiła od 4,37 do 9,43 miesięcy.

W badaniach RCT populacji pacjentów dorosłych z AML leczonych klofarabiną w skojarzeniu całkowita remisja wynosiła od 35,2% do 56%, ogólna odpowiedź od 46,9% do 59%, natomiast mediana OS wynosiła od 6,6 do 11,4 miesięcy (w badaniu Faderl 2008 dla ramienia Ara-C + Clo).

W badaniu RCT Faderl 2012b wykazano istotną statystycznie różnicę całkowitej remisji i w okresie przeżycia bez nawrotu choroby na korzyści terapii klofarabiną w skojarzeniu z cytarabiną.

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 miesięcy.

W badaniu bez grupy kontrolnej na populacji pediatrycznej 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 ALT i AST. Ponadto, klofarabina może spowodować uogólnioną odpowiedź zapalną (SIRS) przejawiającą się wystąpieniem: przyspieszonego 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.

Odnaleziony raport European Medicines Agency (EMA) wskazuje na dużą częstotliwość występowania działań niepożądanych, w tym stopnia 4 i 5.

Amerykańska agencja Food and Drug Administration (FDA) także wskazuje na występowanie licznych działań niepożądanych, a dodatkowo w jednym z komunikatów zwraca uwagę na brak badań klinicznych dotyczących interakcji między lekami oraz badań dotyczących podawania leku u pacjentów z dysfunkcją nerek lub wątroby, w związku z czym zaleca się dużą ostrożność w stosowaniu leku. Nie wykazano związku pomiędzy poziomem ekspozycji na lek a poziomem odpowiedzi na leczenie lub występowania toksyczności.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

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 (National Comprehensive Cancer Network - NCCN 2013, Polska Unia Onkologii - PUO 2011 oraz Greater Manchester and Cheshire Cancer Network 2011) zalecały stosowanie klofarabiny w leczeniu dorosłych pacjentów z AML.

Odnaleziono także 1 rekomendację refundacyjną z Nowej Zelandii wydaną przez Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee – 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.

Nie odnaleziono informacji na temat finansowania klofarabiny we wskazaniu ostro białaczka szpikowa ze środków publicznych w innych krajach

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.08.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma:: MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13), 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., na podstawie art. 31 e ust. 1 art. 31 f ust. 5 oraz art. 31 h 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.), oraz po uzyskaniu Stanowiska 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.

Piśmiennictwo

1. 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.
2. Raport AOTM-OT-431-30/2013. Evoltra (klofarabina) we wskazaniu: ostro białaczka szpikowa (ICD-10: C.92.0) Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.