



## Rekomendacja nr 21/2014

z dnia 27 stycznia 2014 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie bortezomibu we wskazaniu określonym kodem ICD-10 C91.0, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

**Prezes Agencji nie rekomenduje** usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie bortezomibu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna).

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych terapii bortezomibem w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Leczenie wymienionego wskazania opiera się na wieloetapowym programie polichemioterapii. Bortezomib poszerza możliwości terapii, zwłaszcza u pacjentów po wielokrotnej wznowie choroby. Wyniki badania Messinger 2012 potwierdzają skuteczność bortezomibu w połączeniu z chemioterapią u pacjentów z nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej.

Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną bortezomib, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.

#### Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie bortezomibu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna), z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.



## Problem zdrowotny

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, ang. acute lymphoblastic leukemia) stanowią heterogenną 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. Według WHO kod C91.0 należy wykorzystywać wyłącznie w odniesieniu do białaczki z prekursorowych komórek T (T-ALL) i B (B-ALL). U dorosłych najczęściej występuje B-ALL inaczej nieokreślona. Białaczki limfoblastyczne T-komórkowe stanowią do 25% ALL.

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. Według danych amerykańskich średni wiek pacjenta, u którego rozpoznano ALL, to 14 lat. U osób starszych ALL pozostaje chorobą rzadko występującą, aczkolwiek odnotowuje się wzrost częstości zachorowań w tej grupie wiekowej – odsetek pacjentów w wieku  $\geq 55$  lat (17%) jest zbliżony do odsetka pacjentów w wieku 21-54 lat (22%).

W Polsce białaczkę rozpoznaje się co roku u około 35 chorych/mln dzieci. W innych krajach Europy wskaźnik ten wynosi około 44/mln dzieci. ALL jest najczęstszą postacią białaczki u dzieci – stanowi około 75-80% rozpoznań.

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.

Ostre białaczki limfoblastyczne bez leczenia prowadzą do śmierci chorego w ciągu kilku tygodni. Przy obecnie stosowanych schematach skuteczność leczenia wynosi około 80% wśród dzieci i 30-40% wśród dorosłych. Odsetek przeżyć 5-letnich w latach 2000-2005 wyniósł: 54% u pacjentów w wieku poniżej 30 lat, 35% w grupie wiekowej 30–40 lat, 24% w grupie wiekowej 45-60 lat i 13% w grupie wiekowej powyżej 60 lat.

Brak jest konsensusu w kwestii terapii pacjentów, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii. Leczenie jest indywidualizowane z uwzględnieniem wcześniejszej odpowiedzi.

W Polsce standaryzowany współczynnik (na 100 tys. osób) zgonów z powodu białaczki limfatycznej (C91) w populacji męskiej i żeńskiej w 2011 r. wyniósł odpowiednio 2,6 i 1,2.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Bortezomib jest inhibitorem proteasomu. Został specjalnie zaprojektowany tak, by hamować podobną do chymotrypsyny czynność proteasomu 26S w komórkach ssaków. Proteasom 26S jest dużym kompleksem białkowym degradującym białka „wyznaczone” do degradacji przez ubikwitynę. Droga ubikwityna-proteasom odgrywa zasadniczą rolę w regulacji obrotu specyficznych białek, tym samym podtrzymując homeostazę wewnątrzkomórkową. Hamowanie proteasomu 26S zapobiega tej zaplanowanej proteolizie i wpływa na wielorakie kaskady przekazywania wiadomości wewnątrz komórki rakowej, prowadząc w końcu do jej śmierci.

## Alternatywna technologia medyczna

Leczenie dorosłych pacjentów z ALL jest oparte na wieloetapowym programie polichemioterapii połączonej opcjonalnie z radioterapią i transplantacją komórek krwiotwórczych. Należy dążyć do leczenia w ramach kontrolowanego programu badawczego, co zapewnia chorym optymalne postępowanie i przyczynia się do stałego doskonalenia leczenia. W Polsce w ramach PALG (Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych, ang. *Polish Adult Leukemia Group*) stosuje się obecnie protokół PALG ALL 6.

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 choroby resztkowej (MRD – 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. U chorych powyżej 55. roku życia intensywność chemioterapii musi być mniejsza, a w przypadku wskazań do allo-HSCT przygotowanie powinno mieć charakter niemieloablacyjny.

U chorych na ALL Ph(+) obowiązkowo stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*), w pierwszej kolejności imatynib, w skojarzeniu z chemioterapią. Intensywność chemioterapii może tu być znacznie mniejsza. W przypadku wystąpienia toksyczności redukcja dawek powinna dotyczyć cytostatyków, a nie imatynibu. W każdym przypadku należy dążyć do wykonania allo-HSCT. W razie uzyskania molekularnej CR, przy braku zgodnego w zakresie układu zgodności tkankowej dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, można rozważyć auto-HSCT z leczeniem podtrzymującym za pomocą TKI.

Istotnym elementem terapii chorych na ALL/LBL jest profilaktyka/leczenie zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Obejmuje ona dokanałowe stosowanie cytostatyków oraz dożylnie podawanie dużych dawek leków penetrujących do płynu mózgowo-rdzeniowego (metotreksat, cytarabina), a także napromienianie, wykonywane zazwyczaj w ramach przygotowania do HSCT. Przy konsekwentnym stosowaniu wymienionych form leczenia znaczenie dodatkowego ukierunkowanego napromieniania OUN jest kwestionowane. Pierwotna oporność lub nawrót ALL/LBL nakazują zastosowanie leczenia ratunkowego, które powinno być rozważane jako „pomost” do allo-HSCT. O wyborze protokołu decydują: czas trwania pierwszej CR, rodzaj wcześniej stosowanego leczenia, wiek chorego i podtyp choroby.

### Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych dotyczących zastosowania bortezomibu we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna. Odnaleziono jedno badanie II fazy (Messinger 2012) i jeden abstrakt konferencyjny (Gaballa 2013) dotyczące bortezomibu.

W badaniu Gaballa 2013 27% pacjentów (95% CI: 0,24-0,50) uzyskało odpowiedź całkowitą (grupa AML+ALL). Czas przeżycia całkowitego wśród pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, wyniósł 14,4 miesiąca (95% CI: 5,1-25,7), natomiast wśród pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, 6,2 miesiąca (95%: 4,2-10,0). Prawdopodobieństwo odpowiedzi całkowitej wśród pacjentów z ALL wyniosło 33% (95% CI: 8-70). Autorzy badania wskazali, że bortezomib nie poprawił odsetka odpowiedzi całkowitych w porównaniu ze standardowym leczeniem, dlatego nie zalecają jego standardowego stosowania. Należy mieć na uwadze, że w badaniu wzięli udział pacjenci po wielokrotnej wznowie ALL.

W badaniu Messinger 2012 odpowiedź całkowitą (CR) uzyskało 64% pacjentów (95% CI: 41-83%), a 9% odpowiedź całkowitą bez odpowiedzi płytkowej (CRp). Odpowiedź całkowitą dowolnego typu

(CR + CRp) uzyskało 73% pacjentów (95% CI: 50-89%). Odpowiedź szpikową uzyskało 77% pacjentów. Wszystkie odpowiedzi odnotowano w grupie pacjentów z B-ALL. Stan wszystkich pacjentów z T-ALL oceniono jako chorobę stabilną bądź postępującą. Przeżycie całkowite po 2 latach oszacowano na  $41 \pm 13\%$ . Autorzy badania ocenili, że bortezomib w połączeniu z chemioterapią jest wysoce aktywnym leczeniem u pacjentów z zaawansowanym B-ALL i wskazali na konieczność przeprowadzenia dalszych badań. Należy mieć na uwadze, że również w tym badaniu wzięli udział pacjenci po wielokrotnej wznowie ALL, ale nie pacjenci z chorobą oporną na indukcję remisji.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (bardzo często  $\geq 1/10$ ) związanych ze stosowaniem bortezomibu należą: małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, leukopenia, zmniejszenie apetytu, neuropatie, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzestezja, nerwoból, nudności i wymioty, biegunka, zaparcia, wysypka, ból mięśniowo-kostny, gorączka, zmęczenie, astenia.

W badaniu Gaballa 2013, u chorych leczonych bortezomibem, najczęściej występującym odnotowanym zdarzeniem niepożądanym była gorączka neutropeniczna, która wystąpiła u 17 spośród 44 pacjentów. W badaniu Messigner 2012 u wszystkich pacjentów występowały hematologiczne zdarzenia niepożądane, a u większości wystąpiły metaboliczne zdarzenia niepożądane (u 18 na 22 pacjentów).

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Bortezomib we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej jest obecnie finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Dane przekazane przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia wskazują, że w latach 2012-2013 (I półrocze) nie wydano żadnej zgody na leczenie bortezomibem.



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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono pięć rekomendacji klinicznych dotyczących ostrej białaczki limfoblastycznej. Jedną rekomendacją (National Cancer Institute 2013) wskazała badanie, w którym zastosowano schemat chemioterapii zawierający bortezomib w populacji pacjentów z B-ALL po wielokrotnej wznowie, uzyskując 80% odpowiedzi. Rekomendacja podkreśliła, że badanie nie obejmowało pacjentów z chorobą oporną na reindukcję. Jakość dowodów naukowych określono jako najniższą możliwą. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania bortezomibu w ALL.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 15.10.2013r. (znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie bortezomibu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.0, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 27/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia

obejmującego podawanie bortezomibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie bortezomibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport Nr. AOTM-OT-431-51/2013. Bortezomib i lenalidomid we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.