



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 80/2014 z dnia 10 marca 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie klofarabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C92.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie klofarabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C92.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

*Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego klofarabinę, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.*

**Uzasadnienie**

*Stanowisko Rady Przejrzystości jest zgodne z przyjętym przez nią stanowiskiem nr 214/2013 z dn. 10.10.2013 oraz Rekomendacją Prezesa Agencji nr 137/2013 z dn. 14.10.2013 w tej sprawie. Rada uznała wówczas za zasadne objęcie refundacją klofarabiny w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej do momentu ewentualnego podjęcia decyzji o utworzeniu programu lekowego podkreślając, że rozpatrywana technologia w wybranych sytuacjach klinicznych jest jedyną opcją terapeutyczną.*

*Prezes Agencji uznał za zasadną refundację klofarabiny w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej podkreślając, że odnalezione dowody naukowe wskazują iż zastosowanie klofarabiny, zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej wiąże się z uzyskaniem u części pacjentów korzyści w zakresie odpowiedzi na leczenie pod postacią całkowitej remisji. Dodatkowo lek ten poszerza spektrum dostępnych interwencji w ostrej białaczce szpikowej. Dotyczy to również przypadków nawrotu AML.*

*Lek stosuje się przede wszystkim u osób starszych rzadziej w pierwszej, częściej w drugiej linii leczenia, zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej.*

*U dzieci poniżej 18 rż klofarabinę stosuje się przede wszystkim w przypadkach AML opornych na leczenie.*



*Zgodnie z wykazem płatnika publicznego każdego roku finansowanych jest kilkadziesiąt wniosków na leczenie klofarabiną, co stanowi empiryczny dowód stosowania tej technologii w praktyce klinicznej.*

*Ze względu na tryb wydawania niniejszej opinii nie jest możliwe prawidłowe oszacowanie populacji chorych wymagających stosowania ocenianej technologii, a tym samym jej kosztów z perspektywy płatnika publicznego.*

### **Przedmiot wniosku**

Pismem z dnia 29.11.2013 r., znak MZ-PLA-460-19199-60/DJ/13, Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: „klofarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C92.0” – ostra białaczka szpikowa.

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a ustawy z dnia 27 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; acute myeloblastic leukemia) jest nowotworem złośliwym układu białokrwinkowego. Charakteryzuje się obecnością klonu transformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopojezy. 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  $\alpha$  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.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Na podstawie rekomendacji klinicznych NCCN 2013, PUO 2011, GMCNN 2011, opisanych metod leczenia i aktualnych danych NFZ można stwierdzić, iż opcjami alternatywnymi najczęściej aktualnie

stosowanymi we wnioskowanym wskazaniu są cytarabina, daunorubicyna, fludarabina, kladribina i idarubicyna.

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

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 trzy badania RCT, sklasyfikowane jako badania grupy IIA (badania eksperymentalne - poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją).

Celem analizowanych badań była ocena efektywności klinicznej klofarabiny stosowanej u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (C92.0).

Analizowaną populacją byli dorośli pacjenci (większości badań > 60 roku życia) z nawrotową/ oporną na leczenie AML oraz pacjenci z nowo zdiagnozowaną AML. Do przeglądu włączono również dwa badania dotyczące populacji pediatrycznej z nawrotową i oporną na leczenie AML.

W populacji dorosłych pacjentów z AML leczonych klofarabiną w monoterapii

Do analizy włączono 4 jenoramienne badania kliniczne oraz 1 badanie ranodmizowane (RCT) porównujące stosowanie klofarabiny, klofarabiny vs. cytarabiny w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML). W badaniach bez grupy kontrolnej całkowita remisja wynosiła od 32% do 42%, ogólna odpowiedź od 46% do 55%, natomiast mediana OS wynosiła od 4,37 mc do 9,43 mc.

W badaniu RCT wskaźniki odpowiedzi plasowały się następująco: Remisja w indukcji: wskaźnik całkowitej odpowiedzi wyniósł(OR): 38% i 19% odpowiednio dla stosowania klofarabiny i cytarabiny (IS), wskaźnik całkowitej remisji wyniósł (CR): 22% vs. 12% (IS), oraz wskaźnik całkowitej remisji bez degradacji płytek krwi (CRI) odpowiednio: 16% vs. 8% dla klofarabiny i cytarabiny. Odnotowano istotnie statystycznie różnicę w medianie przeżycia całkowitego (wyniki po indukcji): 107 dni dla cytarabiny i 60 dni w grupie osób przyjmujących klofarabinę – była ona znacznie korzystniejsza dla pacjentów przyjmujących cytarabinę. Nie odnotowano różnic w zakresie median czasu trwania remisji/przeżycia wolnego od nawrotu choroby (8% vs. 20% po 2 latach). Cytarabina okazuje się skuteczniejsza od klofarabiny w przypadku pacjentów z nawrotem choroby – mediana przeżycia od nawrotu wyniosła 40 tygodni dla cytarabiny i 20 tygodni dla klofarabin. Nie wykazano różnic w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy pacjentami otrzymującymi cytarabinę i klofarabinę w 2-letnim okresie obserwacji (12% vs 13%).

W populacji pacjentów dorosłych z AML leczonych klofarabiną w skojarzeniu

W badaniu RCT (Faderl 2008 dla ramienia Ara-C + Clo vs. Clo) ogólna odpowiedź na leczenie wyniosła 67% odpowiednio dla Ara-C + Clo a dla Clo 31%. Całkowita remisja wynosiła 63% i 31% (Ara-c + Clo vs. Clo) natomiast mediana przeżycia całkowitego wyniosła 11,4 vs 5,8 odpowiednio dla Clo + Ara-C i Clo (brak IS).

W badaniu RCT Faderl 2012b wykazano istotną statystycznie różnicę w ogólnym odsetku odpowiedzi na leczenie (46,9% vs 22,9% odpowiednio dla Ara-C + Clo i Ara-C + PLA), całkowitej remisji choroby (35,2% vs 17,8% odpowiednio dla Ara-C + Clo i Ara-C + PLA) oraz w okresie przeżycia bez nawrotu choroby (7,1 mc vs 1,7 mc odpowiednio dla Ara-C + Clo i Ara-C + PLA) na korzyść terapii klofarabiną w skojarzeniu z niskimi dawkami cytarabiny. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie całkowitego przeżycia pomiędzy analizowanymi grupami.

W badaniach bez grupy kontrolnej całkowita remisja wynosiła od 27% do 74%, ogólna odpowiedź od 40% do 79%, natomiast mediana OS wynosiła od 5,5 mc do 18,2 mc.

W populacji pediatrycznej

W dwóch włączonych do przeglądu badaniach bez grupy kontrolnej oceniano zastosowanie klofarabiny w monoterapii oraz terapii w skojarzeniu w populacji pediatrycznej. W badaniu Jeha 2009 ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 2% (1/42 pacjentów z AML), całkowita remisja choroby wynosiła 0%, natomiast w przypadku OS nie przedstawiono danych. Ponadto odnotowano 10 zgonów: 5 pacjentów zmarło w wyniku progresji choroby, 3 w wyniku sepsy, 1 w wyniku wstrząsu i niewydolności wielonarządowej, a 1 w wyniku zatrzymania krążenia. W badaniu Shukla 2014 wśród

pacjentów pediatrycznych leczonych schematem TVTC (topotekan + winorelbina + tiotepa + klofarabina) ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 69%, 63% uzyskało całkowitą remisję, a spośród pacjentów którzy uzyskali remisję (n=11) 82% przystąpiło bezpośrednio do przeszczepu komórek macierzystych.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z zastosowaniem klofarabiny należą: bóle głowy, neutropenia, gorączka, zmiany skórne (wysypka, zespół ręka-stopą), 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: przyśpieszonego oddechu, tachykardii, niedociśnienia, wstrząsu i niewydolności wielonarządowej. W badaniach randomizowanych (RCT) odnotowano niekorzystny wskaźnik działań niepożądanych stosowania klofarabiny w stosunku do innych leków (m.in. neutropenia z gorączką, nudności, biegunka, incydenty kardiologiczne, zaburzenia funkcjonowania wątroby). Przypadki wymaganego leczenia podtrzymującego, liczba dni w szpitalu i liczba dni antybiotykoterapii były znacząco częstsze/większe w grupie przyjmującej klofarabinę. Niemal u wszystkich pacjentów przyjmujących klofarabinę występuje co najmniej jedno działanie niepożądane, jednak większość występujących dolegliwości cechuje się nasileniem 1/2/3 stopnia.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Brak danych.

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

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.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 9 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.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko 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 Evoltra (klofarabina) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C.92.0), AOTM-OT-431-38/2013, marzec 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.