



Rekomendacja nr 203/2014

z dnia 25 sierpnia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie klofarabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0 ostra białaczka szpikowa, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie klofarabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0 ostra białaczka szpikowa, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie klofarabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0 (ostra białaczka szpikowa), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Dostępne dowody naukowe oraz opinia jednego z dwóch ekspertów wskazują na potencjalną skuteczność terapii klofarabiną w II linii leczenia ostrej białaczki szpikowej, co wykazano w kilku badaniach u dzieci z AML, jak również u dorosłych z nawrotem lub chorobą oporną na leczenie, po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji leczenia.

Są zatem argumenty przemawiające za tym, że lek powinien być dostępny w przypadkach opornych na inne leczenie.

Lek może być skuteczny w ramach leczenia kondycjonującego/przygotowawczego, przed przeszczepem alogenicznym.

Z uwagi na bardzo wysoki koszt terapii oraz ograniczone efekty zdrowotne w porównaniu do opcji terapeutycznej (klofarabina w skojarzeniu z cytarabiną w porównaniu do cytarabiny), wyniki analizy ekonomicznej wskazują na nieefektywność kosztową terapii.

Cena klofarabiny nie powinna wynosić więcej niż 539,43 zł (urzędowa cena zbytu) za opakowanie leku 1mg/ml, fiołka 20 ml., tj., cena progowa oszacowana względem obowiązującego progu opłacalności z perspektywy płatnika publicznego.



Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczyło 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 mielopoëzy. 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 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 tri fosforanów deoksyrybonukleotydocy (dNTP).
- Przerwanie integralności błony mitochondriów z uwolnieniem cytochromu C i innych czynników proapoptotycznych prowadząc do zaprogramowanej śmierci komórek nawet w przypadku limfocytów dzielących się.

Klofarabina wykazuje duże powinowactwo do jednego z aktywujących enzymów fosforylujących – kinazy deoksytydynowej, która przekracza powinowactwo naturalnego substratu deoksytydyny. Ponadto, klofarabina wykazuje większą oporność na rozkład w komórce przez deaminazę adenyliczną i mniejszą podatność na rozpad fosforolityczny niż inne substancje aktywne w jej klasie, podczas gdy powinowactwo trifosforanów klofarabiny do polimerazy DNA α i reduktazy rybonukleotydocy jest podobne lub większe niż takie powinowactwo tri fosforanów deoksyadenozyny.

Badania *in vitro* wykazały, że klofarabina hamuje wzrost komórek i wykazuje działanie cytotoksyczne wobec różnych szybko proliferujących linii komórek hematologicznych i litego guza. Klofarabina wykazywała również działanie wobec nieaktywnych limfocytów i makrofagów. Ponadto, klofarabina

opóźniała wzrost nowotworu i w niektórych przypadkach powodowała regresję nowotworu w przypadku różnych ludzkich i mysich nowotworów przeszczepionych myszom.

Wskazania zarejestrowane: 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. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania oceniono w badaniach z udziałem pacjentów w wieku ≤ 21 podczas pierwszej diagnozy.

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.

Alternatywna technologia medyczna

Na podstawie rekomendacji klinicznych NCI 2014, NCCN 2014, PUO 2013, ESMO 2014, GMCNN 2011 i innych, 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

Celem badań włączonych do analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii klofarabiną stosowanej zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym. Populacja włączona do badań to głównie pacjenci z ostrą (wtórną/oporną) białaczką szpikową (AML) lub pacjenci z zaawansowanym zespołem mielodysplastycznym (MDS).

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 to badania opisowe, sklasyfikowane do grupy IVB (seria przypadków – badanie posttest) uwzględniono też cztery randomizowane badania kliniczne.

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

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić podawanie w niektórych publikacjach wyników badań na populacji zakwalifikowanej dodatkowo do HSCT, co mogło mieć wpływ łączny na wynik punktów końcowych.

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 trzy 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 jednoramienne badania kliniczne oraz 1 badanie randomizowane (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 klofarabiny. 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 innym 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 badaniu Andersson 2010 oceniano zastosowanie klofarabiny na allogeniczny przeszczep komórek macierzystych u pacjentów z AML oraz CML (ostra białaczka szpikowa oraz przewlekła białaczka szpikowa). Wśród pacjentów włączonych do badania, u wszystkich wykonano HSCT, aczkolwiek analizowane punkty końcowe (OS, CR, PFS) odnotowane po co najmniej roku, wynikały z przeszczepu komórek macierzystych a nie ze stosowania klofarabiny.

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 trzech 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. W badaniu Cooper 2014 gdzie oceniono klofarabinę stosowaną w skojarzeniu z cytarabiną całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 46%, remisję choroby odnotowano u 34% pacjentów, stabilizację choroby zaobserwowano u 30% a progresję u 23% analizowanych pacjentów. Nie odnotowano zgonów wśród pacjentów z AML w ciągu 30 dni od leczenia.

Bezpieczeństwo stosowania

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: przyspieszonego 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

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności wykonaną w horyzoncie czasowym badania RCT CLASSIC I, dla porównania terapii: klofarabina w skojarzeniu z Ara-C vs Ara-C u pacjentów >55 roku życia z oporną lub nawrotową ostrą białaczką szpikową.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), która jest perspektywą tożsamą z perspektywą wspólną – płatnika i świadczeniobiorcy, ze względu na brak dopłaty pacjenta do świadczeń realizowanych w ramach chemioterapii.

W analizie ekonomicznej wykorzystano obliczenia własne Agencji dla średniej OS i EFS przeprowadzone przy pomocy programu PlotDigitizer, na podstawie wykresu dla OS i EFS przedstawionego w badaniu CLASSIC I (Faderl 2012b).

W analizie uwzględniono jedynie bezpośrednio koszty medyczne, tj. koszty leków, które uznano za decydujący koszt różniący całkowite koszty porównywanych terapii.

Ze względu na niewystarczające informacje, nie jest wiadome, czy charakterystyka populacji z badania CLASSIC I odpowiada charakterystyce pacjentów leczonych w ramach chemioterapii niestandardowej. W przeprowadzonej analizie nie szacowano użyteczności kosztowej klofarabiny w populacji pediatrycznej oraz w populacji dorosłych w leczeniu pierwszo-liniowego AML, ani w populacji osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość wyniku zastosowania klofarabina w skojarzeniu z Ara-C w porównaniu z Ara-C z perspektywy NFZ wynosi: 1 425 850 PLN/QALY.

W scenariuszu zakładającym alternatywne wartości użyteczności, ICUR z perspektywy NFZ wzrastał do wartości 2 937 691 PLN/QALY, natomiast zakładając brak różnicy w średnich wartościach OS między porównywanymi terapiami, ICUR z perspektywy NFZ wzrastał do 2 976 965 PLN/QALY.

Przy wartości ICUR wynoszącej 1 425 850 PLN/QALY i progu opłacalności wynoszącym 111 381 zł, cena progowa (urzędowa cena zbytu) produktu leczniczego Evoltra z perspektywy NFZ wyniosła 539,43 PLN (cena zbytu netto 499,47 zł za opakowanie), natomiast przy wartościach ICUR wynoszących 2 937 691 PLN/QALY i 2 976 965 PLN/QALY cena progowa wynosiła odpowiednio 261,82 PLN i 258,37 PLN.

Należy mieć na uwadze, że oszacowany współczynnik ICUR odnosi się do jednej z populacji, w której jest możliwość zastosowania klofarabiny - u pacjentów >55 roku życia z oporną lub nawrotową ostrą białaczką szpikową - i ze względu na liczne ograniczenia, jakim podlega niniejsza analiza obarczony jest dużą niepewnością.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na niewystarczające dane na temat liczebności populacji z rozpoznaniem C92.0 kwalifikującej się do leczenia klofarabiną (w tym brak informacji dotyczącej odsetka pacjentów stosujących klofarabinę w monoterapii bądź w skojarzeniu, schematu dawkowania) oraz niezyskanie odpowiedzi od żadnego z ekspertów klinicznych (między innymi w kwestii liczby pacjentów, u których można zastosować ocenianą technologię w ciągu roku) odstąpiono od wykonania analizy.

Zgodnie z przekazanymi danymi NFZ, w 2013 roku w ramach chemioterapii niestandardowej na refundację leczenia klofarabiną we wskazaniu 92.0 otrzymało 3 pacjentów (w tym jeden poniżej 18 r.ż.), a łączny koszt leczenia wynosił 176 736, 6 PLN natomiast w 2014 roku leczenie otrzymało 5 pacjentów (w tym dwóch poniżej 18 r.ż.), a łączny koszt leczenia wyniósł 388 005,58. Ogółem w

latach 2011, 2012, I-VI.2013 substancjami czynnymi we wskazaniu C92.0 w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej leczonych było odpowiednio: 39, 57 i 40 pacjentów.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 10 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 2 spośród nich, NCCN 2014 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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.07.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-124/DJ/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń refundowanych świadczenia realizowanego w ramach chemii niestandardowej - podawanie klofarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C92.0 Ostra białaczka szpikowa, 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 253/2014 z dnia 25 sierpnia 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie klofarabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 253/2014 z dnia 25 sierpnia 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie klofarabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.
2. Evoltra (klofarabina) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C.92.0) Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr AOTM-OT-431-30/2014.