



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 52/2019 z dnia 25 lutego 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Evoltra (klofarabina) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (mieloblastyczna) FLT3+ NPM1+ (ICD10: C92.0) u pacjentów dorosłych

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Evoltra (klofarabina), 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (mieloblastyczna) FLT3+ NPM1+ (ICD10: C92.0) u pacjentów dorosłych.*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Ostre białaczki szpikowe (AML) są nowotworami złośliwymi układu białokrwinkowego powstającymi wskutek niekontrolowanej proliferacji klonu zmutowanych komórek wywodzących się z wczesnych stadiów mielopozy. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy głównie od grupy ryzyka cytogenetycznego AML, w tym zwłaszcza zmian molekularnych w genach FLT3 i NPM1. Wskazanie z wniosku wykracza poza zapisy rejestracyjne dla produktu leczniczego Evoltra (wskazanie off-label).*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Pojedyncze doniesienia naukowe opierające się na retrospektywnej analizie przypadków dotyczące pacjentów z AML z obecnością mutacji NPM1+ i FLT3+ wskazują, że chorzy z tym rozpoznaniem nie odpowiedzieli na leczenie klofarabiną (Molteni 2017). Wyniki badań dotyczących szerszej niż wnioskowana populacji wskazują na skuteczność stosowania klofarabiny w opornej na leczenie i nawrotowej AML w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie, natomiast bez wpływu na przeżycie całkowite pacjentów (Faderl 2012, Roberts 2014, Molteni 2017). Badanie dotyczące skuteczności technologii alternatywnej (sorafenib – Nexavar) w leczeniu ostrej białaczki mieloblastycznej FLT3+ (Ravandi 2013) wskazuje na podobne odsetki odpowiedzi na leczenie, ale również zwiększenie przeżycia całkowitego. Zarówno polskie (PTOK) jak i europejskie*



(ESMO) wytyczne z 2013 roku nie wskazywały na możliwość zastosowania klofarabiny.

#### Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Faderl 2012 wykazano wyższą całkowitą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie Clo+Ara-C w porównaniu z grupą Ara-C (98% vs 86%) i zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i 4. (77% i 74%). Najczęstszymi niehematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. i 4. były gorączka neutropeniczna (47% vs 35%), hipokaliemia (18% vs 11%) i zapalenie płuc (16% vs 17%), a ostra niewydolność nerek wystąpiła u 8 pacjentów (5%) w grupie Clo+Ara-C i u żadnego pacjenta w drugiej grupie. Częstość występowania ciężkich infekcji była wyższa w grupie Clo+Ara-C (38% vs 22%), a najczęściej występującymi były: bakteriemia (7 pacjentów), sepsa (8 pacjentów), zapalenie płuc (13 pacjentów), wstrząs septyczny (6 pacjentów). Zgony z powodu AEs odnotowano u 14,3% pacjentów w grupie Clo+Ara-C i u 5,2% pacjentów w grupie Ara-C, natomiast zgony z powodu AEs powstałych w związku z leczeniem dotyczyły kolejno 6,2% i 1,9% pacjentów. W badaniu Roberts 2014 u pacjentów przyjmujących klofarabinę w monoterapii lub w terapii skojarzonej z cytarabiną śmiertelność w ciągu 30 dni od podania klofarabiny wyniosła 21% ogółem, 23% w grupie Clo+Ara C i 16% w grupie CLO. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna i infekcje był wysoki (w grupie Clo+Ara-C wyniósł odpowiednio 90% i 75%).

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

We wnioskowanym wskazaniu dostępne dowody naukowe nie wykazują w wystarczającym stopniu przewagi korzyści związanych ze stosowaniem preparatu Evoltra nad ryzykiem działań niepożądanych. Negatywną opinię wspiera dodatkowo dostępność tańszej technologii alternatywnej (sorafenib), dostępnej w ramach RDTL.

#### Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z wytycznymi NCCN z 2019 r. w leczeniu AML z mutacją FLT3+ zalecany jest sorafenib w skojarzeniu z azacytydyną lub decytabiną. Wniosek o refundację sorafenibu w ramach RDTL w leczeniu ostrej białaczki mieloblastycznej FLT3+ był przedmiotem oceny Agencji w 2017 r. i technologia jest refundowana w trzech różnych programach lekowych dotyczących opieki onkologicznej. Koszt dwumiesięcznej terapii sorafenibem wynosi kilka razy mniej niż wnioskowany koszt terapii produktem leczniczym Evoltra.

#### Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, nie można oszacować wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Evoltra we wnioskowanym wskazaniu.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

*Sorafenib (lek Nexavar) był oceniany w Agencji w roku 2017 w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych we wskazaniu zbieżnym z analizowanym, tj. ostra białaczka mieloblastyczna z mutacją FLT3+.*

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.11.2019, „Evoltra (klofarabina) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (mieloblastyczna) FLT3+ NPM1+ (ICD10: C92.0) u pacjentów dorosłych”, data ukończenia: 20.02.2019 r.