



Rekomendacja nr 2/2012

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 16 stycznia 2012 r.

w sprawie zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej „podanie klofarabiny we wskazaniu 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”

Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie klofarabiny we wskazaniu 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”, poprzez usunięcie go z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej i podjęcie finansowania tego świadczenia w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, z zastrzeżeniem stosowania go u tych chorych, którzy kwalifikują się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem¹ Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie klofarabiny we wskazaniu 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”.

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie przedmiotowego świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej i podjęcie finansowania tego świadczenia w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

Prezes Agencji widzi zasadność stosowania przedmiotowego świadczenia u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, ponieważ może stanowić ono postępowanie pomostowe do allotransplantacji szpiku, jako jedynej metody rokującej wyleczenie w tej grupie chorych.

Oдноśnie przedmiotowego wskazania istnieją dowody uzyskania korzyści w zakresie odpowiedzi na leczenie, medianę czasu utrzymywania się remisji oraz medianę przeżycia



ogólnego u pacjentów leczonych uprzednio kilkoma obciążającymi terapiami przeciwnowotworowymi.

W zgodnych opiniach ekspertów klinicznych klofarabina jest jedynym dostępnym i stosowanym w warunkach realnej praktyki klinicznej w Polsce preparatem zarejestrowanym do stosowania w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej 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.

Z uwagi na możliwość zastosowania klofarabiny we wnioskowanym wskazaniu, jako terapii ratunkowej, skutecznej w wybranej grupie chorych, należy zwiększyć dostępność świadczenia poprzez podjęcie finansowania klofarabiny w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

Należy mieć jednak na uwadze stadium zaawansowania choroby pacjenta oraz liczbę wcześniejszych terapii, która zwiększa ryzyko wystąpienia skumulowanej toksyczności. Wskazane jest monitorowanie toksyczności leku i ścisłe określenie zasad bezpieczeństwa terapii.

Problem zdrowotny

Ostre białaczki limfoblastyczne (ang. *acute lymphoblastic leukemia*; ALL) to grupa złośliwych nowotworowych chorób krwi biologicznie heterogennych, które charakteryzują się klonalną proliferacją komórek progenitorowych, pochodzących z linii limfocytów B lub T, i bez leczenia prowadzą do śmierci chorego w ciągu kilku tygodni. Stanowią około 80% wszystkich zachorowań na białaczki w populacji poniżej 18. roku życia. Szczyt zachorowalności w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej przypada na wiek 2–5 lat. Częstość ALL u dzieci w Polsce sięga około 21% wszystkich nowotworów. Ostre białaczki rozwijają się w ciągu zaledwie kilku tygodni i szybko prowadzą do wystąpienia ciężkich objawów, stąd szybkie rozpoznanie i rozpoczęcie właściwego leczenia jest niezwykle istotne.

Przyczyny, które prowadzą do powstania mutacji u konkretnych pacjentów pozostają najczęściej nieznane, niemniej identyfikuje się obecność czynników, co do których wiadomo, że mogą powodować mutacje prowadzące do rozwoju ALL. Należą do nich: promieniowanie jonizujące, substancje toksyczne (np. benzol, pestycydy), zakażenie niektórymi wirusami.

Wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej, świadcząca o lekooporności komórek nowotworowych, stanowi poważny problem kliniczny. Rocznie w Polsce pierwszą wznowę ALL rozpoznaje się u 30–40 dzieci.

W przypadku braku odpowiedzi na leczenie można podjąć próbę zastosowania terapii ratującej w postaci protokołu IDA–FLAG.

Według informacji dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny, w 2010 roku w Polsce nawroty choroby zaobserwowano u około 20% dzieci spośród 250 przypadków chorych dzieci z ALL. II linią terapii leczonych było około 50 dzieci, z czego połowa (25 dzieci) leczona była potem III linią terapii.

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Polska Unia Onkologii (PUO, 2009) opracowała zalecenia w zakresie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w pierwszej wznowie ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. Nie odniesiono się w nich do możliwości stosowania klofarabiny.

Wszystkie nowoczesne protokoły leczenia zawierają następujące cztery fazy: indukcji remisji, wczesnej konsolidacji, późnej intensyfikacji remisji, postępowania zapobiegającego rozwojowi białaczki ośrodkowego układu nerwowego i postępowania podtrzymującego remisję.

Leczenie ALL jest odmienne w grupach mniejszego i większego ryzyka.

Dzieci z nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej leczy się według protokołu stosowanego w większości krajów europejskich - BFM ALL REZ 2002 (*ALL-REZ BFM 2002: Protocol for the Treatment of Children With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia*). Zgodnie z jego zaleceniami, pacjentów z pierwszym nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej kwalifikuje się do jednej z czterech grup ryzyka w zależności od czasu wystąpienia wznowy w odniesieniu do protokołu leczenia pierwszego rzutu (bardzo wczesna, wczesna, późna); lokalizacji wznowy (szpikowa, pozaszpikowa, mieszana); immunofenotypu wznowy (T-komórkowa, nie-T-komórkowa); kariotypu wznowy (obecność lub brak rearanżacji genów bcr/abl w komórkach nowotworowych).

Brak odpowiedzi na leczenie stwierdza się u pacjentów, u których na początku 5 bloku (2 blok R2) nie uzyskano pełnej remisji.

Eksperti kliniczni, jako stosowane obecnie w Polsce w przedmiotowej chorobie interwencje wskazują, że u dzieci jako III linia najczęściej obecnie stosowany jest program terapii ratującej w postaci protokołu IDA-FLAG (idarubicyna, fludarabina, cytarabina, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF), który charakteryzuje się bardzo wysoką toksycznością. W tych przypadkach można rozważyć możliwość leczenia klofarabiną.

Opis wnioskowanego świadczenia

Klofarabina (KLOF) 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 rybonukleotydu wraz z obniżeniem puli komórkowych trójfosforanów deoksyrybonukleotydowych (dNTP).
- Przerwanie integralności błony mitochondriów z uwolnieniem cytochromu C i innych czynników proapoptotycznych prowadząc do zaprogramowanej śmierci komórek nawet w przypadku limfocytów nie dzielących się.

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.

Ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Evoltra®. Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych (EMA) obowiązała się dokonać przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o produkcie raz do roku i uzupełnienia charakterystyki produktu leczniczego (ChPL), jeśli to będzie konieczne. Preparat Evoltra® uzyskał status leku sierociego (leku stosowanego w chorobach rzadkich).

Klofarabina jest zarejestrowana w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brakuje innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania oceniono w badaniach z udziałem pacjentów w wieku ≤ 21 podczas pierwszej diagnozy.

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy podania klofarabiny w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy nie ma innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi.

Klofarabina w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ICD-10: C91.0) jest obecnie finansowana ze środków publicznych w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Terapia klofarabiną jest bezpłatna dla pacjenta.

Według charakterystyki produktu leczniczego zalecana dawka klofarabiny wynosi 52 mg/m² powierzchni ciała. Według podmiotu odpowiedzialnego, w Polsce klofarabina stosowana jest w schemacie wg Locatelli, tj. w skojarzeniu z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd), w dawce 40 mg na m² powierzchni ciała.

Efektywność kliniczna

Oceny efektywności klinicznej produktu leczniczego Evoltra® stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej 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, dokonano w oparciu o dwa badania kliniczne II fazy, otwarte, nierandomizowane, bez grupy kontrolnej dotyczące zastosowania klofarabiny w monoterapii oraz o dwa badania kliniczne II fazy, otwarte, nierandomizowane, bez grupy kontrolnej i jeden opis przypadku dotyczące stosowania klofarabiny w terapii skojarzonej z cytarabiną lub cyklofosfamidem i etopozydem.

Opierając wnioskowanie o wyniki analiz, należy mieć na uwadze, że populacja pacjentów z ALL jest mała, a zidentyfikowane, dostępne badania kliniczne są badaniami o niższej wiarygodności. Ponadto brak jest w nich porównania do aktywnego komparatora - z uwzględnieniem schematu IDA-FLAG (idarubicyna, fludarabina, cytarabina, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF)), najczęściej stosowanego programu w leczeniu nawrotowej/opornej ostrej białaczki limfo blastycznej u dzieci jako III linia, rekomendowanego przez Polską Unię Onkologii i Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii dziecięcej, jako najskuteczniejszej interwencji stosowanej w przedmiotowym wskazaniu w Polsce.

Niemożliwe jest porównanie terapii klofarabiną z placebo, czy najlepszą opieką paliatywną lub nelarabiną, stosowanych w leczeniu ALL u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak jest innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi na leczenie.

Zastosowanie klofarabiny, zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej, wiązało się z uzyskaniem korzyści w zakresie odpowiedzi na leczenie (całkowita lub częściowa remisja), a także u pacjentów leczonych uprzednio kilkoma obciążającymi terapiami przeciwnowotworowymi. W pierwszym z analizowanych badań, zastosowanie klofarabiny w monoterapii wiązało się z uzyskaniem ogólnej remisji u 20% pacjentów. 30% pacjentów uzyskało remisję łącznie ogólną i częściową. Mediana czasu utrzymywania się remisji u tych pacjentów wyniosła 29 tygodni, a mediana ogólnego przeżycia 70 tygodni, podczas gdy dla wszystkich pacjentów 13 tygodni. Brak poprawy w związku z leczeniem obserwowano u 54% pacjentów. W drugim z analizowanych badań dotyczących stosowania klofarabiny w monoterapii całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie uzyskano u 30% chorych.

Wyniki badań o niższej wiarygodności, w których klofarabina stosowana była w terapii skojarzonej pozwalają wnioskować, że klofarabina jest skuteczna i dobrze tolerowana przez pacjentów pediatrycznych, także w przypadku zastosowania niższej (40 mg/m²/dobę), niż zarejestrowana dawki leku.

W badaniach, w których klofarabinę stosowano w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie u pacjentów z ALL uzyskano u 56% pacjentów, całkowitą remisję natomiast obserwowano u 47-75% dzieci z oporną lub nawrotową chorobą.

W kolejnym badaniu ogólną odpowiedź na leczenie odnotowano u 55% pacjentów, a całkowitą remisję u 31% leczonych. Mediana czasu trwania remisji choroby i mediana przeżycia całkowitego u tych pacjentów wynosiły odpowiednio ok. 31 tygodni i 43 tygodnie.

Wyniki uwzględnionego opisu przypadku 9-letniego pacjenta z nawrotową, ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL, *ang. acute T-lymphoblastic leucaemia*), u którego klofarabinę stosowano w skojarzeniu z etopozydem i cytarabiną wykazały, że lek prowadzi do remisji choroby już po pierwszym podanym cyklu chemioterapii, a wystarczająco długi czas trwania remisji (15

miesiący) umożliwia przeprowadzenie zabiegu przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych.

Wyniki uwzględnionych w analizie dodatkowych opracowań wtórnych wskazują, że kłofarabina podawana zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej, wykazuje skuteczność w leczeniu dzieci z ALL, zwiększając medianę czasu przeżycia całkowitego i przyczyniając się do wzrostu prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie i całkowitej lub częściowej remisji choroby.

Stosowanie kłofarabiny w terapii skojarzonej wiąże się z większym prawdopodobieństwem uzyskania przez pacjentów odpowiedzi na leczenie, w porównaniu z kłofarabiną stosowaną w monoterapii.

Terapia kłofarabiną pozwala na osiągnięcie remisji umożliwiającej przeprowadzenie zabiegu przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych, zwiększającego szanse na osiągnięcie długotrwałej remisji w porównaniu do pacjentów, u których stosuje się wyłącznie chemioterapię.

Bezpieczeństwo stosowania

Do oceny bezpieczeństwa w raporcie włączono informacje z charakterystyki produktu leczniczego - Evoltra®, streszczenia EPAR, raportów FDA, a także opracowań wtórnych i badań o niższej wiarygodności.

Zgodnie z informacjami z charakterystyki produktu leczniczego niemal u wszystkich (98%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane uznane przez badacza jako związane ze stosowaniem kłofarabiny. Najczęściej opisywano nudności (61% pacjentów), wymioty (59%), gorączkę neutropeniczną (35%), ból głowy (24%), wysypkę (21%), biegunkę (20%), świąd (20%), gorączkę (19%), zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (15%), przewlekłe zmęczenie (14%), lęk (12%), zapalenie błon śluzowych (11%) i uderzenia gorąca (11%). U 68 (59%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane związane z kłofarabiną.

W 2007 roku opisano trzy przypadki leczenia pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną zakończone niepowodzeniem. Pacjenci zmarli wskutek następujących zdarzeń niepożądanych uznanych przez badacza, jako związane z leczeniem kłofarabiną: niewydolności oddechowej, uszkodzenia komórek wątrobowych i zespołu przesiąkania włóściczek (jedna osoba), posocznicy i niewydolności wielonarządowej (jedna osoba) oraz wstrząsu septycznego i niewydolności wielonarządowej (jedna osoba). W innym doniesieniu opisano niepowodzenie terapii kłofarabiną zakończone wystąpieniem działań niepożądanych związanych z zaburzeniami funkcji wątroby (wysoki poziom transaminaz), obrzękiem, zmianami skórными, martwicą naskórka. W podsumowaniu zaznaczono, że mogło dojść do nasilenia działań niepożądanych kłofarabiny oraz metotreksatu, których łączne działanie mogło spowodować zgon.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Food and Drug Administration (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków, FDA) działania niepożądane związane ze stosowaniem kłofarabiny obejmują: nudności, wymioty, toksyczność hematologiczną, gorączkę, neutropenię, toksyczność wątroby i dróg żółciowych, infekcje nerek. Lek ten a może powodować uogólnioną odpowiedź zapalną (SIRS), przejawiającą się wystąpieniem: przyspieszonego oddechu, tachykardii, niedociśnienia, wstrząsu i niewydolności wielonarządowej. Ponadto podkreśla się, że brakuje danych dotyczących bezpieczeństwa kłofarabiny podawanej w leczeniu osób starszych i kobiet w ciąży, pacjentów z dysfunkcją nerek lub wątroby. W doniesieniu z 2008 r. FDA podkreśla, że stosowanie leku może spowodować spadek poziomu obwodowych linii szybko proliferujących limfocytów oraz wywołać objawy zespołu lizy guza. W informacjach z roku 2011 na temat bezpieczeństwa kłofarabiny, FDA opierając się na wynikach najnowszych badań dotyczących kłofarabiny podawanej w terapii skojarzonej z etopozydem i cyklofosfamidem, wymienia jako najczęstsze działania niepożądane: neutropenię, gorączkę, hipotensję, sepsę i zapalenie płuc. U 2% pacjentów przerwano leczenie w związku z występowaniem działań niepożądanych, w tym hiperbilirubinemii 4 stopnia.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem kłofarabiny w monoterapii: w pierwszym z analizowanych w raporcie podmiotu odpowiedzialnego badań, u wszystkich pacjentów wystąpiło przynajmniej jedno działanie niepożądane KLOF; u ok. 80% pacjentów wystąpiło przynajmniej 1 poważne działanie niepożądane; u ok. 50% pacjentów wystąpiło działanie niepożądane

o ≥ 3 stopnia; najczęściej raportowane działania niepożądane: neutropenia z gorączką, nadciśnienie, nudności. W drugim badaniu najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi były: neutropenia z gorączką, wzrost bilirubiny i aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginowej, zaburzenia funkcji nerek.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem klofarabiny w terapii skojarzonej: w pierwszym przywołanym w raporcie podmiotu odpowiedzialnego badaniu najczęściej raportowane działania niepożądane 3 stopnia związane z leczeniem dotyczyły: wątroby, płuc, ośrodkowego układu nerwowego (OUN), infekcji, zaburzeń metabolicznych/parametrów laboratoryjnych, zapalenia śluzówki. W drugim badaniu, jako najczęściej raportowane działania niepożądane (obserwowane u >20% pacjentów) wymieniono: nudności, wymioty, infekcje, neutropenię z gorączką, anoreksję.

Zastosowanie klofarabiny w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, biorąc pod uwagę stadium zaawansowania choroby u pacjenta oraz liczbę wcześniejszych terapii, która zwiększa ryzyko wystąpienia skumulowanej toksyczności. W przeciwieństwie do innych leków z tej grupy (w tym również do nelarabiny) klofarabina nie wykazuje działania neurotoksycznego. Ze względu na możliwość wystąpienia częstych działań niepożądanych (gorączka, neutropenia, bóle głowy, hepatotoksyczność, hiperbilirubinemia, hipokaliemia, wzrost stężenia enzymów wątrobowych, wysypka, dolegliwości ze strony układu pokarmowego: biegunka, wymioty, nudności), wskazane jest monitorowanie toksyczności leku i ścisłe określenie zasad bezpieczeństwa przed rozpoczęciem terapii. Obecnie posiadane informacje są niewystarczające do ustalenia bezpieczeństwa stosowania klofarabiny u niemowląt, u pacjentów z niewydolnością nerek lub zaburzeniami czynności wątroby. Leku nie wolno stosować u kobiet w ciąży (w szczególności w I trymestrze) oraz karmiących.

Efektywność kosztowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności ekonomicznej stosowania klofarabiny (Evoltra®) w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z chemioterapią (cyklofosamid + etopozyd), w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej 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 (jako leczenie trzeciego rzutu) w warunkach polskich.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach badań ujętych w analizie klinicznej. Analizę przeprowadzono z poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ+pacjent) w 67-letnim horyzoncie czasowym dla komparatorów: placebo lub najlepsza dostępna opieka paliatywna (*ang. best supportive Care, BSC*), nie uwzględniając nelarabiny w uwagi na jej zawężone wskazania do stosowania.

W przeprowadzonej analizie kosztów-efektywności wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia (LYG) w wyniku zastosowania produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina) w trzecim rzucie terapii ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży, w porównaniu z najlepszą dostępną opieką paliatywną, kosztuje (z perspektywy NFZ+ pacjent):

- [REDAKTOR] PLN przy stosowaniu klofarabiny w monoterapii,
- [REDAKTOR] PLN przy stosowaniu klofarabiny w skojarzeniu z chemioterapią (cyklofosamid + etopozyd).

W przeprowadzonej analizie kosztów-użyteczności wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) w wyniku zastosowania produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina) w trzecim rzucie terapii ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży, w porównaniu z najlepszą dostępną opieką paliatywną kosztuje (z perspektywy NFZ+ pacjent):

- [REDAKTOR] PLN przy stosowaniu klofarabiny w monoterapii,
- [REDAKTOR] PLN przy stosowaniu klofarabiny w skojarzeniu z chemioterapią (cyklofosamid + etopozyd).

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wartość współczynników ICER i ICUR ma: prawdopodobieństwo odpowiedzi na klofarabinę (ICUR dla monoterapii ([REDAKTOR] PLN; [REDAKTOR]

PLN), ICUR dla klofarabiny w skojarzeniu z chemioterapią (■ PLN; ■ PLN)), liczba cykli stosowania klofarabiny (ICUR dla monoterapii (■ PLN; ■ PLN), ICUR dla terapii skojarzonej klofarabiną (■ PLN; ■ PLN)) oraz stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych.

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości wskazywały na duży zakres zmienności wyników analizy kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności. W przypadku przyjęcia założeń ze scenariusza pesymistycznego, zastosowanie Evoltry® wiązałyby się z dodatkowymi nakładami wynoszącymi ■ PLN i ■ PLN za QALY. Natomiast przyjęcie założeń dla scenariusza optymistycznego wiązało się z obniżeniem kosztu za ICUR i ICER do wartości kosztowo efektywnej i kosztowo-użytecznej.

Wpływ na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na budżet była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży (w wieku 21 lat lub mniej) 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 (jako leczenie trzeciego rzutu) w warunkach polskich.

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjenta w horyzoncie trzyletnim dla populacji 25 pacjentów w 1., 2. i 3. roku (populacja to wynik badania kwestionariuszowego 4 ekspertów klinicznych).

Scenariusz istniejący obejmuje finansowanie klofarabiny w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej oraz stosowanie najlepszej dostępnej opieki paliatywnej u pacjentów w III rzucie terapii ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą. Scenariusz nowy zakłada finansowanie klofarabiny ze środków publicznych w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

Należy mieć na uwadze, że przyjmując finansowanie klofarabiny ze środków publicznych w programie leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej w scenariuszu istniejącym założono, że płatnik publiczny ponosi koszt rzeczywiście zużytych miligramów leku oraz koszt utylizacji niewykorzystanych miligramów. Natomiast zgodnie z Zarządzeniem Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ, rozliczeniu podlegają substancje czynne, w ilościach stanowiących ich wielokrotność, bądź ułamek poszczególnych pozycji w katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych. Świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość substancji czynnej, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom. Niewykorzystane części postaci substancji czynnych nie podlegają rozliczeniu. Przyjęto tę samą populację (25 pacjentów) w scenariuszu aktualnym, gdzie klofarabina jest finansowana w programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, jak i w scenariuszu nowym gdzie klofarabina finansowana jest w ramach katalogu chemioterapii.

Analiza wpływu na budżet wykazała, że sposób zmiany finansowania preparatu Evoltra® (poprzez umieszczenie jej w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą, generuje dodatkowe nakłady z perspektywy NFZ wynoszące: ■ PLN w pierwszym roku, ■ PLN w drugim roku i ■ PLN w trzecim roku, oraz wiąże się z dodatkowymi nakładami z perspektywy pacjenta wynoszącymi po ■ PLN w każdym z trzech kolejnych lat od podjęcia rozważanej w opracowaniu decyzji (do kosztów istotnych z perspektywy pacjenta zaliczono koszty odpłatności ryczałtowej z cyklosporynę używaną w zapobieganiu chorobie „przeszczep przeciw gospodarzowi”, będącej powikłaniem po przeszczepie HSCT (*ang. hematopoietic stem cell transplantation, przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych*)).

Analiza wrażliwości w wariantcie zakładającym brak finansowania preparatu Evoltra® (vs finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej), wykazała oszczędności z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia wynoszące: ■ PLN w pierwszym roku, ■ PLN w drugim roku i ■ PLN w trzecim roku, oraz wiąże się z dodatkowymi oszczędnościami z perspektywy pacjenta wynoszącymi po ■ PLN w każdym z trzech lat od podjęcia rozważanej w opracowaniu decyzji.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne: polską- Polskiej Unii Onkologii (PUO), rekomendację WHO, wytyczne amerykańskie National Cancer Institute (NCI) oraz francuską rekomendację Prescrire. W wytycznych amerykańskich podkreślono, że połączenie klofarabiny, cyklofosfamidu i etopozydu w leczeniu pacjentów pediatrycznych wiązało się z uzyskaniem remisji u ponad 50% pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL. W rekomendacji francuskiej natomiast zwrócono uwagę na częste i niekiedy poważne działania niepożądane towarzyszące terapii klofarabiną. Zarówno w polskich zaleceniach w zakresie postępowania we wznowie ALL u dzieci, jak i aktualnych wytycznych ekspertów WHO nie odniesiono się do stosowania klofarabiny.

Wytyczne ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, 2011) ustalono podczas spotkania *Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines*, gdzie dokonano przeglądu i aktualizacji wykazu podstawowych leków, stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży (*3rd Model List of Essential Medicines for Children*). Lista leków rekomendowanych do stosowania w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży obejmuje następujące produkty lecznicze: L-asparaginazę, busulfan, cyklofosfamid, cyklosporynę, arabinozyd cytozyny, daunorubicynę, deksametazon, doksorubicynę, eropozyd, hydrokortyzon, imatynib, leucovorin, merkaptopurynę, metotreksat, metyloprednizolon, prednizon, tioguaninę oraz winkrystynę.

National Cancer Institute (NCI, USA 2011) uważa, że leczenie nawrotowej ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci wiąże się z rokowaniem u dzieci z nawrotową ALL i zależy od czasu od rozpoznania choroby do nawrotu, miejsca nawrotu choroby, a także od cytogenetyki i immunofenotypu. Początkowe leczenie wznowy składa się z leczenia indukcyjnego w celu osiągnięcia ponownej całkowitej remisji (CR2). Leczenie oparte jest na terapii czterema lekami (terapia podobna do tej, która stosowana jest u nowozdiagnozowanych chorych wysokiego ryzyka) lub alternatywnego schematu leczenia z zastosowaniem wysokich dawek metotreksatu i cytarabiny. Połączenie klofarabiny, cyklofosfamidu i etopozydu w leczeniu pacjentów pediatrycznych wiązało się z uzyskaniem remisji u 56% pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL.

W publikacji Prescrire (2007) zarekomendowano stosowanie klofarabiny (Evoltra®) u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną przy braku innych opcji terapeutycznych. Terapię określono jako oferującą korzyści. W dwóch otwartych badaniach klinicznych bez grupy kontrolnej, dotyczących zastosowania klofarabiny u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną, przy braku innych opcji terapeutycznych, około 20% pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź hematologiczną. Umożliwiło to przeprowadzenie przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych u około połowy z nich. W rekomendacji zwrócono jednak uwagę na częste i niekiedy poważne działania niepożądane towarzyszące terapii klofarabiną.

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Spośród trzech odnalezionych rekomendacji finansowych (francuska HAS, brytyjskie SMC oraz AWMSG) jedna była pozytywna, natomiast w pozostałych dwóch zwrócono uwagę na ograniczenie związane z faktem zawężenia populacji docelowej do pacjentów, którzy następnie mają być poddani przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych. Powodem zawężenia populacji był brak efektywności kosztowej zastosowania klofarabiny, jako leczenia paliatywnego.

Francuska agencja Haute Autorité de Santé (HAS, 2006) rekomenduje finansowanie preparatu klofarabina (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci, u których nastąpił nawrót choroby lub które wykazały oporność na przynajmniej dwie, zastosowane uprzednio opcje terapeutyczne oraz przy braku innej alternatywy terapeutycznej, obiecującej trwałą odpowiedź. Bezpieczeństwo i skuteczność oceniano w badaniach obejmujących pacjentów ≤ 21 roku życia w momencie wstępnej diagnozy.

Scottish Medicines Consortium (SMC, 2006) oraz All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG, 2007) rekomendują finansowanie preparatu Evoltra® (klofarabina) we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) u pacjentów pediatrycznych (≤ 21 lat), u których nastąpił nawrót choroby

lub którzy wykazali oporność na przynajmniej dwie zastosowane uprzednio opcje terapeutyczne i przy braku innych opcji leczenia, dających nadzieję na uzyskanie długotrwałej odpowiedzi.

Populację docelową ograniczono do pacjentów, którzy następnie mają być poddani przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych oraz którzy znajdują się pod opieką specjalisty hematologa dziecięcego. Powodem zawężenia populacji był brak efektywności kosztowej zastosowania klofarabiny jako leczenia paliatywnego. W rekomendacji AWMSG zadeklarowano monitorowanie terapii oraz dokonanie przeglądu efektywności klinicznej w 2009 roku, jednak w wyniku wyszukiwania własnego, analitykom Agencji nie udało się zidentyfikować takiego przeglądu.

Wnioskowana technologia, zgodnie z informacjami dostarczonymi przed podmiot odpowiedzialny, jest finansowana ze środków publicznych w następujących krajach: w Austrii, Belgii, Bułgarii, na Cyprze, w Czechach, Danii, Estonii, Finlandii, Francji, Niemczech, Grecji, Irlandii, Włoszech, Luksemburgu, Holandii, Portugalii, Słowenii, Hiszpanii, Szwecji, Wielkiej Brytanii., Norwegii. Na Litwie jest w 100% refundowany dla dzieci.

Produkt nie znajduje się w obrocie w Szwajcarii, na Malcie i Łotwie. Na Węgrzech, Słowacji i w Turcji sprzedaż odbywa się w ramach programu rozszerzonego dostępu. Brak jest refundacji w Rumunii, gdzie pacjent ponosi koszt zakupu leku w całości.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 3 marca 2011 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-8365-393/GB/11) uzupełnione pismami z dnia 12 września 2011 r. (znak pisma: MZ-PL-460-12508-5/GB/11) oraz z dnia 12 grudnia 2011 r. (MZ-PLA-460-12508-22/GB/11) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie klofarabiny we wskazaniu 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, 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 Konsultacyjnej nr 3/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r. w sprawie zmiany sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „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 przy wykorzystaniu klofarabiny (Evoltra®)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 3/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r. w sprawie zmiany sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „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 przy wykorzystaniu klofarabiny (Evoltra®)”.
2. Raport Nr: AOTM-OT-431-8/2011. Klofarabina (Evoltra®) w leczeniu 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. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.
3. Charakterystyka produktu leczniczego.