



**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®)”**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „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” z „programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” i finansowanie go w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, jedynie u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Uzasadnienie

W poprzednim stanowisku dotyczącym finansowania klofarabiny w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży, z dnia 8 czerwca 2009 r. (Stanowisko nr 41/12/2009) Rada Konsultacyjna rekomendowała niefinansowanie ze środków publicznych wspomnianego świadczenia, ze względu na wysoką toksyczność i związaną z tym konieczność stosowania klofarabiny wyłącznie przez bardzo doświadczone zespoły, w ściśle określonych wskazaniach i sytuacjach klinicznych (warunków takich nie zapewniał w opinii Rady wnioskowany wówczas sposób finansowania, tj. katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii). Jednocześnie Rada zauważyła, że klofarabina jest lekiem dającym niewielką szansę na wyleczenie chorym, u których inne leki nie są skuteczne, wobec czego celowe byłoby rozważenie innego sposobu finansowania niż katalog chemioterapii, np. utworzenie terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia III rzutu ostrych białaczek limfoblastycznych, który mógłby obejmować klofarabinę.¹

W związku z faktem, że jak dotąd nie powstał program zdrowotny obejmujący leczenie III rzutu ostrych białaczek limfoblastycznych klofarabiną, po powtórным rozpatrzeniu sprawy Rada rekomenduje włączenie klofarabiny do katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. Dzięki możliwości uzyskania u znacznego odsetka pacjentów całkowitej remisji i dokonania przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, lek ten stanowi terapię ratunkową w rozważanej grupie chorych. Powinien być więc łatwiej dostępny, niż ma to miejsce przy obecnym sposobie finansowania. Klinicznie uzasadnione jest zawężenie stosowania klofarabiny do grupy chorych będących kandydatami do przeszczepu (jako terapii ratunkowej, dającej możliwość



wyleczenia), natomiast finansowanie klofarabiny jako terapii paliatywnej nie jest celowe (uzyskiwana jest tylko krótkotrwała remisja, bez szans na wyleczenie, a toksyczność leku jest znaczna).

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w wyniku leczenia klofarabiną, zamiast stosowania terapii paliatywnej, przekracza próg opłacalności w wysokości trzykrotności PKB, jednak Rada wzięła pod uwagę, że w analizowanej populacji pacjentów, z bardzo poważnym rokowaniem, po niepowodzeniu innych opcji terapeutycznych, zastosowanie klofarabiny daje szansę na wyleczenie. Rekomendowane przez Radę, zgodnie z rekomendacjami finansowymi zagranicznych agencji HTA, zawężenie finansowania do grupy chorych będących kandydatami do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, powinno zwiększyć efektywność kosztów stosowania klofarabiny do poziomu terapii opłacalnych. Leczenie klofarabiną jest terapią kosztowną, jednak Narodowy Fundusz Zdrowia aktualnie pokrywa koszt jej stosowania w ramach chemioterapii niestandardowej – szacowany dodatkowy koszt dla płatnika, jaki będzie wynikał ze zmiany sposobu finansowania klofarabiny, Rada uznaje za akceptowalny.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko wydane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej „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” nr AOTM-OT-431-8/2011.²

Problem zdrowotny

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL - ang. *acute lymphoblastic leukemia*) stanowią heterogenną grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi, które 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 przypada na wiek 2-5 lat. W Polsce białaczkę rozpoznaje się co roku u około 35 chorych/1 mln dzieci.²

Leczenie ALL polega na stosowaniu chemioterapii. Rodzaj i intensywność stosowanych leków zależy od szeregu czynników, takich jak wiek pacjenta oraz jednoczesnej obecność innych chorób np. serca czy płuc. Poza chemioterapią istotne znaczenie ma tzw. leczenie wspomagające.

Wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL), świadcząca o lekooporności komórek nowotworowych, stanowi poważny problem kliniczny. Rocznie w Polsce pierwszą wznowę ALL rozpoznaje się u 30–40 dzieci. Pacjentów z pierwszym nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej kwalifikuje się, zgodnie z protokołem BFM ALL REZ 2002, 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). Śmiertelność w nawrocie ALL wynosi 75,5% w przypadku ostrej białaczki prekursorowej limfocytów B (BCP-ALL) oraz 95% w przypadku białaczki T-komórkowej (T-ALL).²

Obecna standardowa terapia

Jako leczenie III linii w leczeniu ALL u dzieci najczęściej stosowany jest program IDA-FLAG (idarubicyna, fludarabina, cytarabina, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów), określany jako program o wysokiej toksyczności. Celem chemioterapii jest doprowadzenie do całkowitej remisji, umożliwiającej podjęcie próby wyleczenia poprzez allogeniczny przeszczep szpiku kostnego. W leczeniu pacjentów z T-ALL i T-LBL, po niepowodzeniu dwóch obowiązujących schematów leczenia, kwalifikujących się do przeszczepu szpiku kostnego można również zastosować nelarabinę lub klofarabinę (lek stanowiący przedmiot niniejszej oceny). Chemioterapeutyki wchodzące w skład schematu IDA-FLAG są finansowane we wskazaniu ALL z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii, natomiast leczenie nelarabiną jest finansowane w indywidualnych przypadkach, w ramach chemioterapii niestandardowej.²

Innym postępowaniem, które może być zastępowane w części przypadków przez klofarabinę są programy konwencjonalnej chemioterapii o znaczeniu paliatywnym (fludarabina, kladrybina, arabinozyd cytozyny, mitoksantron, etopozyd i kortykosteroidy).²

Opis świadczenia

Klofarabina jest antymetabolitem puryn. Uważa się, że aktywność przeciwnowotworowa klofarabiny wynika z 3 mechanizmów: zahamowania polimerazy DNA α powodującego zatrzymanie wydłużania łańcucha DNA, zahamowania reduktazy rybonukleotydowej wraz z obniżeniem puli komórkowych trifosforanów deoksyrybonukleozydowych (dNTP) oraz przerwania integralności błony mitochondriów z uwolnieniem cytochromu C i innych czynników proapoptotycznych prowadzących do zaprogramowanej śmierci komórek, nawet w przypadku limfocytów dzielących się.³

Produkt leczniczy Evoltra został dopuszczony do obrotu w 2006 roku, zgodnie z procedurą „dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach”.

Produkt Evoltra został zarejestrowany w leczeniu 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.³ Ocena zlecona przez Ministra Zdrowia dotyczy wskazania zgodnego ze wskazaniem rejestracyjnym.

Zalecana dawka wynosi 52 mg/m² pc. podawana w infuzji dożylniej trwającej 2 godziny dziennie przez 5 kolejnych dni. Cykle leczenia należy powtarzać co 2 do 6 tygodni (licząc od pierwszego dnia poprzedniego cyklu) po przywróceniu normalnej hematopoezy (tj. bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) $\geq 0,75 \times 10^9/l$) i powrotu do wyjściowych parametrów czynności narządów.³

Oceniane świadczenie jest udzielane w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Efektywność kliniczna

W ocenie efektywności klinicznej klofarabiny w leczeniu 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, wykorzystano analizę efektywności klinicznej – przegląd systematyczny - przedłożoną przez podmiot odpowiedzialny właściwy dla produktu leczniczego Evoltra. Jako interwencje opcjonalne (komparatory) dla klofarabiny wybrano: placebo (brak leczenia przyczynowego), najlepszą dostępną opiekę paliatywną (w przypadku białaczki limfoblastycznej T-komórkowej i B-komórkowej) i nelarabinę (w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej). Nie odnaleziono jednak żadnego badania z grupą kontrolną, spełniającego kryteria wyboru komparatora, wobec czego do przeglądu włączono badania bez grup kontrolnych: dwa badania kliniczne II fazy, otwarte, nierandomizowane, bez grupy kontrolnej, w których stosowano klofarabinę w monoterapii (*Jeha 2006, Kearns 2007*) 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 (*Locatelli 2009, Hijjiya 2009, Gidwani 2008*); Agencja zidentyfikowała dodatkowe badanie II fazy, bez grupy kontrolnej, oceniające stosowanie klofarabiny w skojarzeniu z etopozydem i cyklofosfamidem w analizowanej populacji pacjentów (*Hijjiya 2011*). Jako jedyne dane dotyczące wyników zdrowotnych interwencji opcjonalnych przedstawiono 2 badania, w których pacjentów z T-ALL leczono nelarabiną. Poza przeglądem badań pierwotnych w analizie przedstawiono 16 opracowań wtórnych, w większości opartych na niesystematycznym przeglądzie literatury.²

U pacjentów leczonych klofarabiną w monoterapii w badaniu *Jeha 2006* (N=61) odpowiedź co najmniej częściowa wystąpiła u 30% leczonych i przeciętnie (mediana) utrzymywała się u przez 9,7 tygodni. Ogólna remisja (remisja całkowita - CR lub remisja całkowita przy braku całkowitej poprawy płytek - CRp) wystąpiła u 20% pacjentów i przeciętnie (mediana) utrzymywała się przez 29 tygodni, a remisja częściowa – u 10% pacjentów. Mediana całkowitego przeżycia nie była możliwa do oszacowania w czasie obserwacji objętym badaniem. Według danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego, uwzględniających wydłużony okres obserwacji, mediana całkowitego przeżycia dla wszystkich pacjentów w tym badaniu wyniosła 12,9 tyg. (95% CI: 7,9; 18,1). W badaniu *Kearns 2007* (N=65) odpowiedź na leczenie wystąpiła u około 30% chorych.²

U pacjentów leczonych klofarabiną w schemacie skojarzonym, w badaniu *Locatelli 2009* (N=25) całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie u pacjentów z ALL wyniósł 56%. Całkowitą remisję obserwowano u 52% wszystkich pacjentów z ALL, u 47% pacjentów z oporną chorobą w ostatnich terapiach i u 75% pacjentów z nawrotową chorobą. Przeszczep macierzystych komórek

krwiotwórczych (HSCT – ang. *hematopoietic stem cell transplantation*) przeprowadzono u siedmiu pacjentów. W badaniu *Hijiyi 2009* (N=20) całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie u pacjentów z ALL wyniósł 55%, natomiast całkowitą remisję obserwowano u 45% pacjentów. W badaniu *Hijiyi 2011* (N=25) odpowiedź co najmniej częściową uzyskano w przypadku 56% pacjentów. Ogólną remisję (Cr lub CRp) obserwowano u 44% leczonych, w tym CR – u 28%. Mediana ogólnego przeżycia była równa medianie przeżycia wolnego od progresji i wyniosła 10,7 tygodni. Mediana czasu trwania całkowitej remisji (oszacowana dla osób, u których uzyskano CR lub CRp) wyniosła 67,3 tyg.²

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne, dotyczące postępowania w analizowanej grupie pacjentów (Polska Unia Onkologii 2009, rekomendacje autorów raportu WHO dotyczącego wykazu leków niezbędnych w leczeniu dzieci - 2011, *National Cancer Institute* 2011 i *Prescrire* 2007).^{2,4-7} W polskich zaleceniach w zakresie postępowania we wznowie ALL u dzieci, jak i w opracowaniu WHO nie odniesiono się do stosowania klofarabiny. W rekomendacji *Prescrire* zauważono, że w dwóch badaniach bez grupy kontrolnej, u ok. 20% pacjentów, w przypadku których praktycznie brak alternatywnej opcji terapii, uzyskano całkowitą remisję hematologiczną, co umożliwiło u połowy z nich na przeprowadzenie HSCT, dającego możliwość wyleczenia. W wytycznych NCI 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.²

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Evoltra podawanie klofarabiny związane jest z bardzo częstym występowaniem gorączki neutropenicznej, wymiotów, biegunki i nudności, gorączki, zapalenia błon śluzowych, przewlekłego zmęczenia, bólu głowy, lęku, świądu, zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej i uderzeń gorąca. W badaniach klinicznych co najmniej jedno zdarzenie niepożądane uznane za związane ze stosowaniem klofarabiny występowało u prawie wszystkich (98%) pacjentów, a co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane uznane za związane z podawaniem tego leku - u ok. 60% leczonych.^{2,3}

Na częste i niekiedy ciężkie działania niepożądane towarzyszące terapii klofarabiną – w tym zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zakażenia, zespół rozpadu guza oraz zaburzenia serca, nerek, wątroby i dróg żółciowych - zwrócono uwagę w rekomendacji *Prescrire*.^{2,7}

Zgodnie z opublikowanym w 2011 roku raportem Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, na podstawie wyników badań dotyczących stosowania klofarabiny w terapii skojarzonej z etopozydem i cyklofosfamidem, jako najczęstsze działania niepożądane klofarabiny wskazano neutropenię, gorączkę, hipotensję, sepsę i zapalenie płuc. Leczenie przerywano u 2% pacjentów, w związku z występowaniem działań niepożądanych, w tym hiperbilirubinemii 4 stopnia.²

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

W ocenie opłacalności stosowania klofarabiny w leczeniu 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, wykorzystano analizę ekonomiczną przedłożoną przez podmiot odpowiedzialny właściwy dla produktu leczniczego Evoltra.²

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę efektywności kosztów i analizę użyteczności kosztów stosowania klofarabiny w monoterapii, w dawce 51,14 mg/m² pc. i klofarabiny w dawce 40 mg/m² pc. w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem, w porównaniu z „najlepszą dostępną opieką paliatywną”, w horyzoncie 67 lat, z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. W analizach uwzględniono koszty: klofarabiny, chemioterapii cyklofosfamidem i etopozydem, środków przeciwwymiotnych oraz koszty podawania farmakoterapii, HSCT oraz powikłań związanych z tą procedurą, leczenia działań niepożądanych trzeciego rzutu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej i monitorowania stanu pacjenta po stosowaniu klofarabiny oraz najlepszej dostępnej opieki paliatywnej. Wartości użyteczności stanów zdrowia w modelu przyjęto na podstawie opinii ekspertów i założeń przyjętych w analizie ekonomicznej przedłożonej w agencji szkockiej.²

Dodatkowy koszt uzyskania 1 roku życia oszacowano na ponad ██████ zł. dla klofarabiny w monoterapii i ██████ zł dla klofarabiny stosowanej w schemacie skojarzonym. Dodatkowy koszt uzyskania 1 roku życia w pełnym zdrowiu (QALY – ang. *quality-adjusted life-year*) oszacowano na

ok. ██████ zł. dla klofarabiny w monoterapii i na ██████ zł dla klofarabiny stosowanej w schemacie skojarzonym.²

W ocenie wpływu na budżet decyzji wskazanej w zleceniu Ministra Zdrowia, tj. usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany sposobu lub poziomu finansowania klofarabiny, wykorzystano analizę wpływu na system ochrony zdrowia przedłożoną przez podmiot odpowiedzialny właściwy dla produktu leczniczego Evoltra. Przedstawiono prognozy dokonane w 3-letnim horyzoncie czasowym, z perspektyw płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów. Całkowity roczny koszt finansowania klofarabiny w scenariuszu istniejącym (kontynuacja finansowania w chemioterapii niestandardowej) oszacowano na ok. ██████ zł, a całkowity roczny koszt realizacji scenariusza nowego (finansowanie w ramach katalogu chemioterapii) – na ok. ██████ zł, z perspektywy NFZ. Analogiczne koszty z perspektywy pacjentów oszacowano na ██████ zł w scenariuszu istniejącym i ██████ zł w scenariuszu nowym. Inkrementalny koszt zmiany sposobu finansowania klofarabiny, polegającej na włączeniu tej substancji do katalogu chemioterapii, dla NFZ, oszacowano na ██████ zł rocznie; analogiczny koszt z perspektywy pacjentów oszacowano na ██████ zł. Agencja wykryła błędy w założeniach, wpływające na wyniki przedstawionych oszacowań: błędne założenie rozliczania zużycia pełnych fiolek klofarabiny w scenariuszu istniejącym (w scenariuszu nowym prawidłowo przyjęto rozliczanie wyłącznie zużytych miligramów) oraz założenie, że po włączeniu do katalogu chemioterapii populacja leczonych klofarabiną pozostanie taka sama, pomimo deklarowanego w tej samej analizie zwiększenia dostępności klofarabiny dla pacjentów z ALL po włączeniu tej substancji do katalogu chemioterapii. Przedstawione oszacowania kosztów inkrementalnych zmiany sposobu finansowania są zatem zaniżone. Zaprzeszanie finansowania klofarabiny pozwoliłoby, według przedstawionych oszacowań, na oszczędności rzędu ██████ zł.²

Finansowanie klofarabiny we wskazaniu rejestracyjnym pozytywnie rekomendowała agencja francuska (HAS, 2006). Agencje szkocka (SMC, 2006) i walijska (AWMSG, 2007) zaleciły, ze względu na zbyt wysoki koszt uzyskania dodatkowego efektu stosowania klofarabiny jako terapii paliatywnej, zawężenie finansowania klofarabiny do subpopulacji pacjentów ze wskazaniami do HSCT, pozostających pod opieką specjalisty hematologa dziecięcego.²

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Piśmiennictwo

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rada Konsultacyjna. Stanowisko nr 41/12/2009 z dnia 8 czerwca 2009 r. w sprawie finansowania klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży
2. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „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” nr AOTM-OT-431-8/2011. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, styczeń 2012
3. Charakterystyka produktu leczniczego Evoltra (EMA)
4. Chybicka A. Zalecenia w zakresie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w pierwszej wznowie ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. W: Krzakowski M. (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Gdańsk: Via Medica, 2009
5. Unedited Report Of The 18th Expert Committee On The Selection And Use Of Essential Medicines. 21 to 25 March 2011; Accra, Ghana. WHO Technical Report Series (UNEDITED REPORT -- 12 May 2011). © World Health Organization 2011
6. National Cancer Institute at the National Institute of Health. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment, 2011. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/HealthProfessional/page7>
7. Clofarabine: new drug. Children with acute lymphoblastic leukaemia: a last resort. *Prescrire Int.* 2007 Dec;16(92):238-9