



Rekomendacja nr 183/2013

z dnia 30 grudnia 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0, C83.0, C83.5, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nelarabiny w rozpoznaniu klasyfikowanym do kodu ICD-10: C83.0.

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nelarabiny w rozpoznaniach klasyfikowanych jako ICD-10: C91.0 oraz 83.5.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że w przypadku rozpoznania chłoniak niezrębny z małych komórek (ICD-10: C83.0) brak jest dowodów naukowych uzasadniających stosowanie nelarabiny. Dodatkowo Charakterystyka Produktu Leczniczego wskazuje, iż z uwagi na fakt, że limfocyty T są bardziej wrażliwe niż limfocyty B na cytotoksyczne działanie nelarabiny, lek jest wskazany wyłącznie w chłoniakach z komórek T, które według klasyfikacji ICD 10 zaakceptowanej przez WHO nie należą do kodu C83.0.

Nieliczne dowody naukowe potwierdzają natomiast korzyść kliniczną z terapii nelarabiną u pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C91.0 oraz 83.5. W badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie nelarabiny wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi całkowitej w zależności od liczby wcześniejszych terapii u 24%-48% pacjentów. Zasadność stosowania leku w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek T (T-ALL) oraz rozlanych chłoniaków limfoblastycznych z komórek T (T-LBL) jako chemioterapii ratunkowej, po wznowie lub braku odpowiedzi na wcześniejszą terapię, potwierdzają także amerykańskie wytyczne kliniczne i europejskie rekomendacje finansowe.



Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie nelarabiny we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C91.0, C83.0, C83.5, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013, na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

ICD-10: C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna

Ostre białaczki limfoblastyczne (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) stanowią heterogenną pod względem cech morfologicznych, immunologicznych, cytogenetycznych i molekularnych grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi, które charakteryzują się klonalną proliferacją komórek progenitorowych pochodzących z linii limfocytów B lub T w szpiku kostnym, krwi i innych organach.

Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 osób rocznie, z czego dorośli stanowią 20-25%. Szczyt zachorowań występuje u dzieci między 2. a 5. rokiem życia, sięgając 6,2 przypadków / 100 000 ludności rocznie w USA. 60% przypadków ALL wykrywanych jest u osób w wieku < 20 lat, 24% w wieku ≥ 45 lat, 11% w wieku ≥ 65 lat. U osób starszych ALL pozostaje chorobą rzadko występującą.

Leczenie ALL jest oparte na wieloetapowym programie polichemioterapii połączonej opcjonalnie z radioterapią i transplantacją komórek krwiotwórczych. Celem chemioterapii jest doprowadzenie do całkowitej remisji oraz podjęcie próby wyleczenia poprzez allogeniczny przeszczep szpiku kostnego.

Chłoniak nieziarniczny rozlany z małych komórek (ICD-10: C83.0) oraz chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny (ICD-10: C83.5)

Chłoniaki nieziarnicze (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL) to grupa układowych chorób nowotworowych, charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub komórek naturalnej cytotoxiczności (NK).

W Polsce odsetek nowych zachorowań szacuje się na kilkanaście nowych przypadków na 100 000 mieszkańców rocznie. NHL są szóstym z kolei nowotworem pod względem częstości występowania, a także śmiertelności spowodowanej chorobami nowotworowymi u osób dorosłych. W populacji między 1. a 15. rokiem życia NHL są trzecią grupą nowotworów pod względem częstości występowania. Szczyt zachorowań przypada na okres między 7. a 10. rokiem życia. Występowanie NHL przed 2. rokiem życia jest zjawiskiem rzadkim.

NHL mogą mieć przebieg łagodny lub agresywny. Postać indolentna występuje głównie u osób w starszym wieku. Do grupy tej zaliczamy większość chłoniaków B-komórkowych, w tym chłoniak z małych limfocytów (SLL), chłoniak limfoplazmocytowy, chłoniak z komórek strefy brzeżnej. Wspólną cechą większości chłoniaków powolnych jest możliwość ich histopatologicznej transformacji w chłoniaki o dużym stopniu złośliwości, które wymagają leczenia jak postacie agresywne. Do bardzo agresywnych NHL zalicza się m.in. B- i T-komórkowe ostre białaczki limfoblastyczne/chłoniaki limfoblastyczne (ALL/LBL).

Postępowanie terapeutyczne opiera się głównie na wielolekowej chemioterapii. Nie wszystkie powolne NHL wymagają natychmiastowego leczenia. Lekami pierwszego rzutu są leki alkilujące lub analogi puryn stosowane w monoterapii lub skojarzeniu. Zastosowanie znajduje także autologiczny lub allogeniczny SCT. Remisje NHL są częste (>50%) jednak zwykle trwają krótko (od kilku do kilkunastu miesięcy). W celu zwiększenia odsetka pozytywnych odpowiedzi, przedłużenia remisji lub stabilizacji procesu chorobowego stosuje się różne formy immunoterapii. W przypadku bardzo agresywnych NHL leczenie należy rozpocząć jak najszybciej. We wszystkich podtypach ALL/LBL stosuje się podobną chemioterapię indukującą i konsolidującą. Dalsza intensyfikacja leczenia wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą HSCT wskazana jest u chorych z niepełną

odpowiedzią na leczenie I linii. Jest to również postępowanie z wyboru w przypadkach nawrotu choroby.

Opis wnioskowanego świadczenia

Nelarabina jest prolekiem dla analogu deoksyguanozyny ara-G. Nelarabina jest szybko demetylowana przez deaminazę adenozy (ADA) do ara-G i następnie ulega wewnątrzkomórkowo fosforylacji przez kinazę deoksyguanozynową i kinazę deoksycytydynową do swojego metabolitu 5'-monofosforanu. Metabolit monofosforanowy jest następnie przekształcany do aktywnego 5'-trójfosforanu, ara-GTP. Nagromadzenie ara-GTP w blastach białaczkowych pozwala na preferencyjne wbudowywanie ara-GTP do kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) i prowadzi do zahamowania syntezy DNA. To powoduje śmierć komórki. Inne mechanizmy mogą przyczyniać się do cytotoksycznego działania nelarabiny. In vitro, limfocyty T są bardziej wrażliwe niż limfocyty B na cytotoksyczne działanie nelarabiny (ara-GTP jest katabolizowana z podobną szybkością w limfocytach T i B, jednakże początkowe stężenie ara-G i wewnątrzkomórkowa ekspozycja są wyższe w komórkach T).

Nelarabina (produkt leczniczy Atriance) została zarejestrowana w procedurze centralnej, posiada także status leku sierocznego przyznany dnia 16 czerwca 2005 przez Komisję Europejską w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, zaś w USA status ten uzyskała dnia 8 października 2004 w leczeniu ostrej białaczki limfo blastycznej i chłoniaka limfoblastycznego (produkt leczniczy Arranon).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, wskazaniem do stosowania nelarabiny jest leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.

Alternatywna technologia medyczna

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione rekomendacje kliniczne oraz dane dotyczące finansowania chemioterapii u pacjentów z rozpoznaniami klasyfikowanymi do kodów ICD10: C91.0, C83.0 i C83.5. W tych wskazaniach zarejestrowanych i finansowanych jest wiele leków wchodzących w skład standardowej chemioterapii, m.in. leki alkilujące, cytarabina, winkrystyna.

W leczeniu dzieci z T-ALL, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, komparatorem dla nalarabiny jest klofarabina. W populacji pacjentów z T-LBL oraz dorosłych z T-ALL, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii brak jest bezpośredniego komparatora dla nelarabiny.

Skuteczność kliniczna

Ze względu na brak przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia w analizie klinicznej przedstawiono dowody naukowe o możliwie najwyższej jakości, w tym przypadku obejmujące badania II fazy:

- Berg 2005 – otwarte badanie w populacji w wieku < 21 lat,
- DeAngelo 2007 – badanie w populacji pacjentów dorosłych,
- Gökbüget 2011 – badanie w populacji pacjentów dorosłych.

Odnaleziono także trwające, randomizowane badania kliniczne III fazy oraz badania II fazy z zastosowaniem nelarabiny u pacjentów z ALL/NHL zarówno u nowo zdiagnozowanych pacjentów, jak i w przypadku nawrotu lub choroby opornej na wcześniejsze leczenie.

W badaniu Berg 2005 u 27% pacjentów z co najmniej 2. wznową choroby otrzymujących nelarabinę w dawce 650mg/m² (dawka zarejestrowana do stosowania u dzieci i młodzieży) zaobserwowano odpowiedź na leczenie ogółem, a całkowita odpowiedź wystąpiła u 24% pacjentów. W grupie pacjentów w 1. wznowie choroby odpowiedź uzyskano u 55% pacjentów, natomiast odpowiedź

całkowitą u 48% pacjentów. Zgodnie z informacjami z publikacji EPAR dla produktu leczniczego Atriance (nelarabina) w grupie pacjentów w 1. wznowie: mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 273 tygodnie, współczynnik 1-rocznego przeżycia wyniósł 33%, mediana całkowitego przeżycia wyniosła 33 tygodnie. W grupie pacjentów z ≥ 2 wznową choroby mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 12,3 tygodni, współczynnik 1-rocznego przeżycia wyniósł 14%, mediana całkowitego przeżycia wyniosła 13 tygodni.

W badaniu DeAngelo 2007 odpowiedź na leczenie uzyskano u 41% pacjentów. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 20 tygodni. Odpowiedź ogółem uzyskano u 37% pacjentów, odpowiedź częściową u 16% pacjentów; współczynnik 1-rocznego przeżycia wyniósł 37%. W grupie pacjentów po 1 wcześniejszej chemioterapii indukcyjnej odpowiedź ogółem uzyskano u 55% pacjentów, mediana przeżycia całkowitego wyniosła 19,8 tygodnia, odsetek przeżyć 1-roczych wyniósł 36%. U pacjentów po >1 wcześniejszej chemioterapii indukcyjnej odpowiedź ogółem uzyskano u 36% pacjentów, mediana przeżycia całkowitego wyniosła 20 tygodni, odsetek przeżyć 1-roczych wyniósł 25%. W wyniku retrospektywnej analizy danych ustalono, iż u 7 pacjentów uczestniczących w badaniu DeAngelo 2007 przeprowadzono SCT.

W badaniu Gökbüget 2011 całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano u 36%, prawdopodobieństwo 1-rocznego i 3-letniego przeżycia wyniosło odpowiednio 24% i 12%, a mediana przeżycia całkowitego 6 miesięcy. U 80% pacjentów, którzy uzyskali CR, przeprowadzono SCT. U 33% pacjentów po SCT uzyskano trwałą remisję, 4 pacjentów zmarło, u 56% pacjentów nastąpiła wznowa choroby. Prawdopodobieństwo przeżycia po 3 latach od SCT wyniosło 31%. Mediana czasu do wznowy po SCT wyniosła 4 miesiące (zakres 1-24 miesiące), a mediana przeżycia całkowitego 41 miesięcy (zakres 13-85 miesięcy). Analiza subpopulacji pacjentów wykazała, iż odsetek 3-letnich przeżyć wyniósł 41% i 32% odpowiednio dla grupy, która otrzymała >1 cykl terapii z zastosowaniem nelarabiny i grupy otrzymującej 1 cykl terapii.

Nie odnaleziono badań w populacji pacjentów z rozpoznaniem NHL kwalifikowanych do kodu ICD-10: C83.0.

Skuteczność praktyczna

Nie wyszukiwano dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu DeAngelo 2007 zaobserwowano następujące działania niepożądane:

- III stopnia: neutropenia (13%), trombocytopenia (18%), anemia (16%), nadciśnienie (3%), infekcje (3%), gorączka neutropeniczna (8%), afazja (3%), halucynacje (3%), zmniejszona świadomość (3%), depresja (3%), splątanie (3%), neuropatia obwodowa (3%), drgawki (3%), biegunka (3%), zmęczenie (16%), bóle mięśni (3%), osłabienie mięśni (3%), pogorszenie parametrów biochemicznych: AST (3%), ALT (3%), bilirubina (5%);
- IV stopnia: neutropenia (29%), trombocytopenia (16%), anemia (5%), infekcje (3%), zmęczenie (3%), pogorszenie parametrów biochemicznych: AST (3%), ALT (3%).
- Neuropatia obwodowa stopnia I / II (37%).

W badaniu Berg 2005 zaobserwowano 1 przypadek infekcji V stopnia oraz następujące działania niepożądane:

- III stopnia: infekcje (12%), syndrom Fanconi (0,7%), krwotoki (0,7%), zakrzepica (0,7%), nadciśnienie (1,4%), krwimocz (0,7%), wymioty (0,7%), działania niepożądane – układ oddechowy (3,6%), pogorszenie parametrów biochemicznych: AST / ALT (2,1%), bilirubina (3,6%), albumina/ białko (2,8%), Ca (0,7%), kreatynina (0,7%), glukoza (2,1%), Mg (2,1%), K (5%).
- IV stopnia: infekcje (4,6%), biegunka (1,4%), krwotoki (0,7%), działania niepożądane – trzustka (0,7%), układ oddechowy (0,7%), pogorszenie parametrów biochemicznych: AST /

ALT (0,7%), bilirubina (0,7%), albumina/ białko (2,1%), amylaza (0,7%), Ca (1,4%), kreatynina (0,7%), glukoza (0,7%), K (2,1%).

- objawy neurotoksyczności u wszystkich pacjentów, w tym 18 epizodów działań niepożądanych \geq III stopnia w CNS oraz neurologiczne działania niepożądane \geq III stopnia u 18% pacjentów. U 3 pacjentów zaobserwowano jednoczesne wystąpienie zdarzeń niepożądanych III stopnia związanych zarówno z CNS, jak i neuropatii.

W badaniu Gökbuget 2011 analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla 126 pacjentów, którzy otrzymali 201 cykli leczenia nelarabiną.

- Działania niepożądane III-IV stopnia: leukopenia, granulocytopenia, trombocytopenia wystąpiły odpowiednio w 41%, 37% i 17% cyklach leczenia (oceniono u pacjentów bez cytopenii na początku terapii), infekcje (6%)
- Neurologiczne działania niepożądane (głównie I i II stopnia) wystąpiły u 16% pacjentów, w tym neurotoksyczność III-IV stopnia u 7% pacjentów. U 1 pacjenta wystąpił syndrom Guillain-Barre. Objawy takie jak splątanie, zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia świadomości, zaburzenia pamięci wystąpiły w 4% cykli leczenia. Większość objawów była przejściowa i odwracalna.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to: zmęczenie; zaburzenia żołądka i jelit; zaburzenia hematologiczne, zaburzenia układu oddechowego; zaburzenia układu nerwowego i gorączka. Podczas stosowania nelarabiny zgłaszano ciężkie zaburzenia neurologiczne (neurotoksyczność), obejmujące zaburzenia stanu psychicznego, w tym nasiloną senność, zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego, w tym drgawki, oraz neuropatię obwodową o różnym nasileniu - od drętwienia i parestezji do osłabienia motorycznego i porażenia. Zgłaszano również przypadki związane z demielinizacją oraz wstępujące neuropatie obwodowe o przebiegu podobnym do zespołu Guillain-Barré. Zaburzenia te nie zawsze ustępowały całkowicie po odstawieniu nelarabiny.

U dzieci działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to: zakażenie (w tym, ale nie wyłącznie, posocznica, bakteremia, zapalenie płuc, zakażenie grzybicze), neutropenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hipokalemia, obwodowe zaburzenia neurologiczne (czuciowe i ruchowe), ból głowy, zwiększenie aktywności aminotransferaz.

U dorosłych działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to: zakażenie (w tym, ale nie wyłącznie, posocznica, bakteremia, zapalenie płuc, zakażenie grzybicze), neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, senność, obwodowe zaburzenia neurologiczne (czuciowe i ruchowe), niedoczulica, parestezje, zawroty głowy, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, zaparcia, nudności, bóle mięśni, obrzęki, obrzęki obwodowe, gorączka, ból, zmęczenie, osłabienie.

Prescrire wymienia nelarabinę wśród leków, które mogą wywołać neuropatię obwodową, która nie zawsze jest odwracalna.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W Polsce nelarabina jest obecnie finansowana wyłącznie w ramach programu jakim jest chemioterapia niestandardowa.

Z danych przekazanych przez NFZ wynika, iż w latach 2012 - 2013 wydano łącznie 12 zgód na leczenie nelarabiną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach. Liczba wniosków na leczenie nelarabiną wyniosła w roku 2012 - 8 wniosków oraz w I półroczu 2013 roku - 3 wnioski. Łączny koszt finansowania nelarabiny w w/w populacji wyniósł 681 tys. zł w 2012r. oraz 442 tys. zł w do czerwca 2013r.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia ALL / LBL i NHL wydanych przez: National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2013), National Cancer Institute (NCI 2013), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2011), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO 2012), Pan Birmingham Cancer Network (PBCN 2011), Prescrire 2008, Alberta Health Services (AHS 2013).

Rekomendacje NCCN 2013 i NCI 2013 wymieniają nelarabinę jako jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu ALL / LBL. Nelarabina jest wymieniana jako lek stosowany w ramach chemioterapii ratunkowej u pacjentów z ALL / LBL po wznowie lub braku odpowiedzi na wcześniejszą terapię. W badaniach klinicznych oceniana jest m.in. zasadność zastosowania nelarabiny w skojarzeniu ze standardową chemioterapią.

Rekomendacja Prescrire 2008 wskazuje, iż dostępna wówczas niewielka liczba danych na temat leczenia po wielu wznowach choroby i wpływu nelarabiny na czas przeżycia, nie pozwalają na wyciągnięcie istotnych wniosków dotyczących skuteczności nelarabiny. Działania niepożądane mogą istotnie wpływać na jakość życia pacjentów.

Pozostałe rekomendacje nie wymieniają nelarabiny.

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania nelarabiny ze środków publicznych we wskazaniach rejestracyjnych: Haute Autorité De Santé (HAS 2007), Scottish Medicines Consortium (SMC 2008), All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG 2009). 2 z nich wskazywały na efektywność kosztową przy ograniczeniu zastosowania nelarabiny jako leczenia pomostowego przed allogenicznym SCT. Rekomendacje wskazują, iż zastosowanie nelarabiny pozwala na uzyskanie istotnej klinicznie odpowiedzi i zakwalifikowanie pacjentów do SCT.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 2.10.2013r. (znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0, C83.0, C83.5, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 24 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 268/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0, C83.0, C83.5 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 268/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0, C83.0, C83.5 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport nr: AOTM-OT-431-37/2013. Nelarabina we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek (C83.0), chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny (C83.5). Raport skrócony ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.