

**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 6/2011 z dnia 31 stycznia 2011r.
w sprawie zasadności zakwalifikowania jako świadczenia
gwarantowanego leku Fludara Oral® (*fludarabini phosphas*)
w leczeniu początkowym chorych z przewlekłą białaczką
limfocytową typu B-komórkowego oraz u pacjentów z przewlekłą
białaczką limfocytową typu B-komórkowego, u których po
zastosowaniu co najmniej jednego standardowego cyklu leczenia
zawierającego lek alkilujący, nie osiągnięto poprawy po leczeniu
lub nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po tym leczeniu**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Fludara Oral (*fludarabini phosphas*), wydawanego bezpłatnie, we wskazaniach:

- leczenie początkowe chorych z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego (z wyłączeniem monoterapii)
- oraz u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego, u których po zastosowaniu co najmniej jednego standardowego cyklu leczenia zawierającego lek alkilujący, nie osiągnięto poprawy po leczeniu lub nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po tym leczeniu.

Uzasadnienie stanowiska

Fludara Oral – to lek doustny, którym można zastąpić formę dożylną, powszechnie stosowaną. Umożliwia leczenie ambulatoryjne bez konieczności hospitalizacji.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu „Fludara Oral® (*fludarabini phosphas*) w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową typu B-komórkowego. Ocena raportu ws. oceny leku. Warszawa, styczeń 2011” nr AOTM-OT-0436.

Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa (B-CLL) należy do grupy przewlekłych białaczek limfatycznych, które charakteryzują się zazwyczaj powolnym przebiegiem, występują u osób dorosłych, a ich częstość wzrasta z wiekiem. B-CLL jest chorobą nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów, występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej, innych narządach.¹

Etiologia jest nieznana, aczkolwiek blisko 10% chorych na B-CLL ma w swojej rodzinie chorego na B-CLL lub inny nowotwór układu chłonnego. W drugim pokoleniu choroba występuje zwykle 10-20 lat wcześniej i ma bardziej agresywny przebieg.¹

U ponad połowy chorych w chwili rozpoznania B-CLL nie ma objawów klinicznych; stwierdza się tylko limfocytosę w rutynowym badaniu morfologii krwi. Podmiotowo, u części chorych stwierdza się niespecyficzne objawy ogólne, mogące wskazywać na proces nowotworzenia (utrata masy, gorączka o nieznannej etiologii, znaczne osłabienie, poty nocne). Przemiotowo stwierdza się przede wszystkim limfadenopatię i powiększenie śledziony, rzadziej wątroby. Rozpoznanie stawia się na podstawie wystąpienia wszystkich wymienionych kryteriów: limfocytoza krwi obwodowej $\geq 5000/\mu\text{l}$, limfocyty morfologicznie dojrzałe, a prolimfocyty i komórki limfoplazmacytoidalne stanowią $< 55\%$, limfocyty w biopsji aspiracyjnej szpiku stanowią $> 30\%$ komórek (przy prawidłowej komórkowości szpiku), monoklonalna ekspresja łańcuchów lekkich immunoglobulin, ekspresja markerów linii B (CD19, CD20, CD23), ekspresja CD5.¹

U około 30% chorych obserwuje się długie, nawet 10–20-letnie przeżycie, zwykle bez leczenia. U pozostałych chorych białaczka wykazuje od początku agresywny przebieg lub wczesną progresję po zastosowanej terapii. B-CLL jest najczęstszą postacią białaczki w Europie i Ameryce Północnej. Zapadalność roczna wynosi 3,5/100 000 i wzrasta z wiekiem (> 60 r.ż. wynosi ok. 20/100 000).¹

Obecna standardowa terapia

Leczenie rozpoczyna się w zależności od stopnia zaawansowania białaczki, obecności objawów choroby utrudniających funkcjonowanie chorego oraz jej aktywności, ocenianej w okresie minimum 2 miesięcy. Wskazaniami do włączenia terapii są: wystąpienie objawów ogólnych, naciekanie szpiku kostnego (postępująca niedokrwistość lub małopłytkowość), masywna splenomegalia (> 6 cm) lub limfadenopatia (> 10 cm w największym wymiarze), ponad 50% wzrost limfocytozy w okresie krótszym niż 2 miesiące lub czas podwojenia limfocytozy < 6 miesięcy, wystąpienie powikłań autoimmunizacyjnych.²

W terapii B-CLL stosuje się: leki alkilujące (chlorambucil, cyklofosfamid) \pm prednison, złożone schematy chemioterapii zawierające leki alkilujące \pm antracykliny (COP, CHOP), analogi puryn (kladribina, fludarabina, pentostatyna), leczenie skojarzone z uwzględnieniem analogów puryn (FC, CC, FCM, CMC), przeciwciała monoklonalne (alemtuzumab, rituksimab), chemioimmunoterapię (FCR, RCC, FluCam) oraz procedury przeszczepowe.²

Proponowana terapia

Fludara Oral® zawiera fosforan fludarabiny, fluorowany analog nukleotydowy widarabiny, leku o działaniu przeciwwirusowym – 9-beta-D-arabinofuranoaladeninę (ara-A). Metabolit wewnątrzkomórkowy fosforanu fludarabiny – 2F-ara-ATP hamują reduktazę rybonukleinową, polimerazę α , δ , i ϵ DNA, prymazę DNA i ligazę DNA, hamując tym samym syntezę DNA. Ponadto, następuje częściwe zahamowanie polimerazy II RNA, co prowadzi do zmniejszenia syntezy białek.³

Fludara Oral® zarejestrowana jest w w leczeniu początkowym chorych z B-CLL oraz u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną (CLL), u których po wykorzystaniu co najmniej jednego standardowego cyklu leczenia, zawierającego lek alkilujący, nie osiągnięto poprawy po leczeniu lub nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po leczeniu. Oceniany wniosek dotyczył wskazania

rejestracyjnego oraz szerokiego spektrum wskazań, przewidzianych w ramach świadczenia chemioterapii.^{3,4,5,6}

U dorosłych, zalecana dawka preparatu Fludara Oral® wynosi 40 mg/m² powierzchni ciała. Stosuje się ją doustnie raz na dobę przez 5 kolejnych dni, w cyklach co 28 dni. Jest ona 1,6 raza większa od zalecanej dawki fosoranu fludarabiny podawanej dożylnie (25 mg/m² powierzchni ciała/dobę).³

Substancja czynna – fludarabina (proszek i koncentrat do roztworu do iniekcji oraz tabletki powlekane) jest aktualnie finansowana ze środków publicznych w Polsce, w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii NFZ – w ramach umowy na leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii, realizowanej w trybie ambulatoryjnym, hospitalizacji oraz hospitalizacji jednodniowej. Wskazania, w których dopuszczone jest finansowanie fludarabiny w ramach chemioterapii, znacznie wykraczają poza wskazania rejestracyjne preparatu Fludara Oral®.^{3,4,5,6}

Efektywność kliniczna

Analiza efektywności klinicznej obejmowała przegląd systematyczny badań porównujących fludarabinę w postaci doustnej do postaci dożylnej. Do przeglądu włączono badania o ograniczonej wiarygodności: retrospektywne lub prospektywne z historyczną grupą kontrolną. Badania obejmowały pacjentów z CLL lub B-CLL. Nie przedstawiono badań dotyczących efektywności klinicznej fludarabiny w CLL lub B-CLL, w porównaniu do placebo lub aktywnego komparatora z innej grupy terapeutycznej. Nie przedstawiono badań dotyczących efektywności klinicznej fludarabiny w innych wskazaniach finansowanych w ramach chemioterapii nowotworów w Polsce.

W porównaniu do fludarabiny podawanej dożylnie, doustna postać tego leku nie różniła się istotnie w zakresie ogólnego odsetka odpowiedzi na leczenie (ORR), definiowanego jako mierzone 3-5 tyg. po ostatnim cyklu i zsumowane wyniki odpowiedzi całkowitej i częściowej.⁴

W jednym badaniu retrospektywnym obserwowano różnicę w ORR pomiędzy obiema postaciami fludarabiny na niekorzyść formy doustnej, ale nie wpływała ona na wyniki przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji.⁷

Bezpieczeństwo stosowania

Charakterystyka Produktu Leczniczego Fludara Oral® wskazuje, że podczas jego stosowania bardzo często obserwowano zaburzenia hematologiczne, objawy ogólne i z przewodu pokarmowego oraz infekcje.³

Przedstawione badania sugerują, że w porównaniu do postaci dożylnej, doustna postać fludarabiny może rzadziej wiązać się z powikłaniami hematologicznymi, ale częściej powodować działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego.⁴

Jedno doniesienie retrospektywne może sugerować, że doustna postać fludarabiny może częściej powodować działania niepożądane niż forma dożylna.⁷

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w postaci oceny efektywności kosztowej, porównującej fludarabinę w formie doustnej i dożylnej. Ze względu na kontrowersje metodologiczne, m.in.: nieprawidłowy rodzaj analizy, nieistotna miara efektu zdrowotnego (koszt unikniętej iniekcji), nieprawidłowa kalkulacja zużycia zasobów, przedstawione opracowanie było

mało wiarygodne. Analiza wskazywała, że forma doustna dominowała nad formą dożylną (była skuteczniejsza i tańsza). Analiza wrażliwości wykazała, że forma doustna zawsze była dominująca lub wysoce efektywna kosztowo (ICER ok. 55 złotych).⁴

Analiza wpływu na budżet, dotycząca jedynie wskazania rejestracyjnego i obarczona istotnymi mankamentami metodologicznymi, wykazała, że finansowanie leku Fludara Oral® na zasadach zaproponowanych przez producenta zwiększyłoby wydatki płatnika publicznego odpowiednio o ok. 0,41 i 0,5 mln złotych, w dwóch kolejnych latach refundacji.⁴

NICE oraz SMC rekomendują finansowanie ze środków publicznych fludarabiny w obu formach w zakresie ograniczonych wskazań rejestracyjnych.^{8,9}

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

Dodatkowe uwagi Rady

Substancja czynna fludarabina, w tym fludarabina doustna, powinna jednocześnie pozostać finansowana na dotychczasowych zasadach, w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii NFZ – w ramach umowy leczenia szpitalne w zakresie chemioterapia i umowy realizowanej w trybie ambulatoryjnym, hospitalizacji oraz hospitalizacji jednodniowej.

Piśmiennictwo:

1. Szczeklik A.: Choroby wewnętrzne; tom II; wyd. 1; Kraków 2006.
2. Kiełbiński i wsp. (red) Zalecenia postępowania diagnostyczno–terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica, Gdańsk, 2009.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Fludara Oral®
4. Materiały dostarczone przez Producenta
5. Załącznik 1f do Zarządzenia Nr 16/2010/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 marca 2010 roku zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
6. Załącznik (część A) do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 roku w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego z późniejszymi zmianami z dn. 02.03.2010 oraz załącznik (część A) do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 25 czerwca 2010 roku zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
7. Dearden C.E. et al. A Comparison of the Efficacy and Safety of Oral and Intravenous Fludarabine in Chronic Lymphocytic Leukemia in the LRF CLL4 Trial. Cancer 2011;000:000–000.
8. NICE TA 29. Guidance on the use of fludarabine for B-cell chronic lymphocytic leukaemia. 2004.
9. NICE TAG 119. Fludarabine monotherapy for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia. 2009.
10. SMC fludarabine 10mg tablet and 50mg for injection or infusion (Fludara®) Schering Health Care Ltd (No. 176/05) 6 October 2006