



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

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

Uzasadnienie rekomendacji

Dostępne wyniki badań wskazują, że klofarabina umożliwia uzyskanie remisji i przeprowadzenie przeszczepu szpiku kostnego u kilkunastu procent pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną oporną na inne leki. Jest to jednak lek o bardzo wysokiej toksyczności i powinien być stosowany wyłącznie przez bardzo doświadczone zespoły, w ściśle określonych wskazaniach i sytuacjach klinicznych. Efektywność kosztowa klofarabiny jest trudna do oszacowania, ale dostępne dane wskazują, że koszty uzyskania efektów zdrowotnych są dużo wyższe od rekomendowanych przez WHO. Wobec tego Rada Konsultacyjna nie rekomenduje wpisania produktu leczniczego Evoltra® do katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. Zasadne mogłoby być rozważenie utworzenia terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia III rzutu ostrych białaczek limfoblastycznych, który mógłby obejmować klofarabinę.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-5227-268/JO/09) z dnia 10 marca 2009 r., na podstawie wniosku o wpisanie do katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

Problem zdrowotny

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, acute lymphoblastic leukemia) oraz chłoniaki o dużym stopniu złośliwości stanowią grupę nowotworów wywodzących się z wczesnych stadiów rozwojowych linii B lub T. W przebiegu ALL nieprawidłowe komórki występują głównie we krwi i w szpiku kostnym, natomiast w chłoniaku limfoblastycznym (LBL, lymphoblastic lymphoma) występują one głównie w układzie limfatycznym, czyli przede wszystkim w węzłach chłonnych lub grasicy.¹

Wyleczenie jest możliwe u pacjentów, którzy zareagowali na chemioterapię i weszli w remisję, następnie zostali zakwalifikowani do allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego (ok. 30% dorosłych

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



pacjentów w remisji i większość dzieci) i pomyślnie zakończyli proces przeszczepu (20-30%). Pacjenci niereagujący na leczenie farmakologiczne mają oczekiwaną długość życia 9-10 tygodni i można im zaproponować jedynie terapię paliatywną, stąd dodatkowe skuteczne schematy chemioterapeutyczne mogące doprowadzić do remisji choroby mają duże znaczenie. Według szacunków w Polsce co roku problem T-ALL/T-LBL opornego na leczenie dotyka ok. 20 dzieci.²

Obecna standardowa terapia

Podstawą leczenia T-ALL i T-LBL jest intensywna chemioterapia kilkoma lekami jednocześnie. Dla dzieci obowiązującym standardem jest schemat Ida-FLAG na który składają się idarubicyna, fludarabina, G-CSF oraz cytarabina podawane w pierwszym rzucie leczenia oraz w przypadku wznowy.

Celem chemioterapii u tych pacjentów jest doprowadzenie do całkowitej remisji, co umożliwia podjęcie próby wyleczenia poprzez allogeniczny przeszczep szpiku kostnego.²

W leczeniu pacjentów z T-ALL i T-LBL, po niepowodzeniu dwóch obowiązujących schematów leczenia, kwalifikujących się do przeszczepu szpiku kostnego można zastosować nelarabinę lub klofarabinę.³

Proponowana terapia

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 rybonukleotydu wraz z obniżeniem puli komórkowych trifosforanów deoksyrybonukleozydowych (dNTP) oraz przzerwania integralności błony mitochondriów z uwolnieniem cytochromu C i innych czynników proapoptotycznych prowadzących do zaprogramowanej śmierci komórek, nawet w przypadku limfocytów niedzieliących się.⁴

Klofarabina została dopuszczona do obrotu zgodnie z procedurą „dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach”. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby, w której jest stosowana, nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem tego produktu leczniczego. Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych (EMA) dokona przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o produkcie raz do roku i uzupełni Charakterystykę Produktu Leczniczego Evoltra, jeśli to będzie konieczne.⁴

Klofarabina jest zarejestrowana 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. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania oceniono w badaniach z udziałem pacjentów w wieku ≤ 21 lat podczas pierwszej diagnozy.⁴

Dla dzieci i młodzieży zalecana dawka klofarabiny wynosi 52 mg/m² p.c. podawane we wlewie dożylnym trwającym 2 godziny dziennie przez 5 kolejnych dni. Cykle leczenia należy powtarzać co 2 do 6 tygodni (licząc od pierwszego dnia poprzedniego cyklu) po nastąpieniu powrotu do normalnej hematopoezy (tj. bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC $\geq 0,75 \times 10^9/l$)) i powrotu do czynności wyjściowych narządów. Możliwe jest zmniejszenie dawki o 25% u pacjentów, u których występuje duża toksyczność.⁴

Skuteczność proponowanej terapii

Dane dotyczące efektywności klinicznej, ze względu na małą populację pacjentów, są skąpe i o ograniczonej wiarygodności. Przedstawiono dwa badania, I i II fazy, bez grupy kontrolnej.⁵

W badaniu I fazy, oceniającym maksymalną tolerowaną dawkę leku, obejmującym 17 pacjentów, 24% pacjentów osiągnęło całkowitą remisję.⁵

W badaniu II fazy, obejmującym 61 pacjentów, mediana ogólnego przeżycia wyniosła 7/61 pacjentów z całkowitą remisją bez odnowy liczby płytek krwi wyniosła 66,6 tygodnia (95% CI 66,6-88,4) natomiast mediana czasu trwania remisji wyniosła w tej grupie 47,9 tygodnia. U 12 pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie, z odnową płytek krwi lub bez odnowy, mediana ogólnego

przeżycia wyniosła 66,6 tygodnia (95% CI 53,7-89,4), ale mediana czasu trwania remisji wyniosła tylko 28,6 tygodnia (95% CI 9,7-58,6).^{4,5}

Są to jednak wyniki pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie, podczas gdy ok. 70% chorych (43/61 pacjentów) w ogóle nie odpowiedziało na leczenie, a mediana ogólnego przeżycia w tej grupie wynosiła 7,6 tygodnia.^{4,5}

Po zakończeniu terapii klofarabiną, 9 z 61 pacjentów poddano przeszczepowi macierzystych komórek krwiotwórczych i 4 spośród nich zmarło przed zakończeniem obserwacji.⁵

Bezpieczeństwo terapii

Przedstawione informacje opierają się na danych uzyskanych z badań klinicznych podczas których 132 pacjentów (> 1 i < 21 lat) z ALL lub z ostrą białaczką szpikową otrzymało przynajmniej jedną dawkę klofarabiny. Stu piętnastu (87%) z tych pacjentów otrzymało zalecaną dawkę klofarabiny 52 mg/m² powierzchni ciała na dobę.⁴

U 129 pacjentów (98% leczonych) wystąpiło przynajmniej jedno działanie niepożądane uznane przez badacza prowadzącego badanie za mające związek z podaniem klofarabiny. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały nudności (61% pacjentów), wymioty (61%), neutropenia z gorączką (32%), ból głowy (24%), gorączka (21%), świąd (21%) i zapalenie skóry (20%). Pomimo, że u 76 pacjentów (58%) wystąpiło przynajmniej jedno poważne działanie niepożądane związane z klofarabiną, jedynie 2 pacjentów przerwało leczenie w związku z działaniem niepożądanym. W obu przypadkach wystąpiła hiperbilirubinemia. W opinii prowadzącego badanie zgon 4 pacjentów miał związek z leczeniem klofarabiną. U jednego pacjenta wystąpił ostry zespół przesiąkania naczyń, związany z podaniem klofarabiny, który przyczynił się do zatrzymania krążenia; jeden pacjent zmarł w wyniku niewydolności oddechowej; jeden pacjent zmarł w wyniku wstrząsu septycznego i niewydolności wielonarządowej; jeden pacjent zmarł w wyniku niewydolności wielonarządowej.⁴

Ponadto, SIRS (uogólniona odpowiedź zapalna), zespół przesiąkania włóściczek lub zespół rozpadu guza zgłaszano jako działania niepożądane u 10% (13/132) pacjentów. Uznano, że zdarzenia te u 11 pacjentów wiązały się z podawaniem klofarabiny (SIRS – 2 zdarzenia; oba uznano za poważne, zespół przesiąkania włóściczek – 3 zdarzenia; wszystkie były poważne, zespół rozpadu guza – 7 zdarzeń, z których 4 były poważne).⁴

Notowano również działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego, nerek i dróg moczowych oraz zaburzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych.⁴

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Analiza ekonomiczna przeprowadzona przy tak małej ilości danych dotyczących efektywności klinicznej z założenia jest mało wiarygodna. Średni koszt roku życia skorygowanego o jakość (QALY) autorzy analizy oszacowali na ok. 142 tys. zł, ale wynik ten jest bardzo wrażliwy na zmiany większości parametrów modelu i łatwo może wzrosnąć ponad dwukrotnie, np. przy zmianie horyzontu czasowego.⁵

Z podobnych przyczyn, analizę wpływu na budżet płatnika również należy traktować z dużą ostrożnością. Średni inkrementalny koszt wprowadzenia terapii klofarabiną, uwzględniający koszty przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, przekracza w ciągu 3 lat 22 mln zł i wynik ten jest wrażliwy na zmianę większości parametrów modelu.⁵

Szkockie SMC rekomenduje finansowanie ze środków publicznych terapii klofarabiną ściśle według wskazań rejestracyjnych, w grupie pacjentów, którzy oczekują na przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych oraz są leczeni wyłącznie przez specjalistów hemato-onkologów. Zdaniem SMC, leczenie paliatywne klofarabiną nie jest kosztowo efektywne.⁶

Biorąc pod uwagę powyższe elementy analizy Rada uznała, że finansowanie klofarabiny poprzez umieszczenie jej w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nie może zapewnić stosowania jej zgodnie ze wskazaniami i pod odpowiednim nadzorem. Ponieważ

jednak jest to lek dający niewielką szansę na wyleczenie chorym, u których inne leki nie są skuteczne, Rada jednocześnie wskazuje, że celowe jest rozważenie innego sposobu finansowania.

Piśmiennictwo:

1. Choroby wewnętrzne. Podręcznik pod red. A. Szczeklika. Kraków 2005
2. Stanowisko Prof. Dr hab. Jerzego Kowalczyka, Konsultanta Krajowego w dziedzinie Hematologii Dziecięcej
3. Stanowisko nr 13/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r. w sprawie finansowania nelarabiny (Atriance®)
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Evoltra
5. Materiały dostarczone przez wnioskodawcę.
6. SMC clofarabine, 1mg/ml concentrate for solution for infusion (Evoltra®) Bioenvision Limited (No. 327/06) 8 Dec 2006