



**Stanowisko nr 13/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r.
w sprawie finansowania nelarabiny (Atriance®) w leczeniu
pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL)
i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, po niepowodzeniu
dwóch obowiązujących schematów leczenia, kwalifikujących się
do przeszczepu szpiku kostnego**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje finansowanie ze środków publicznych nelarabiny (Atriance®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, po niepowodzeniu dwóch obowiązujących schematów leczenia, kwalifikujących się do przeszczepu szpiku kostnego, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, pod warunkiem uzyskania kosztu terapii zbliżonego do poziomu efektywności kosztowej, zalecanego przez WHO.

Uzasadnienie rekomendacji

Nelarabina jest obecnie najbardziej skuteczną terapią dla pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, po niepowodzeniu dwóch obowiązujących standardowych schematów chemioterapii, która może doprowadzić do remisji choroby i umożliwić całkowite wyleczenie poprzez przeszczep szpiku kostnego. Ze względu na bardzo wysoki koszt terapii, poważne działania niepożądane oraz potrzebę dalszych badań nad efektywnością kliniczną nelarabiny, finansowanie tej technologii medycznej powinno odbywać się w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ. Umożliwi to także prawidłowe kwalifikowanie chorych do terapii oraz prowadzenie rejestru efektywności i bezpieczeństwa leczenia.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-7136-1/JO/08) z dnia 4 września 2008r., na podstawie wniosku o uruchomienie programu terapeutycznego złożonego w Narodowym Funduszu Zdrowia.

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,

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



natomiast w chłoniaku limfoblastycznym (LBL, lymphoblastic lymphoma) występują one głównie w układzie limfatycznym, czyli przede wszystkim w węzłach chłonnych lub grasicy. [1]

Eksperti kliniczni wskazują na trudności w leczeniu nowotworów wywodzących się z linii T oraz bardzo wysoką śmiertelność pacjentów. Wyleczenie jest możliwe u pacjentów, którzy zareagowali na chemioterapię i weszli w remisję umożliwiającą allogeniczny przeszczep szpiku kostnego (ok. 30% dorosłych pacjentów w remisji, u dzieci zdecydowana większość) i pomyślnie zakończyli proces przeszczepu (20-30%). Oczekiwana długość życia pacjentów niereagujących na leczenie farmakologiczne wynosi kilka tygodni. Można im zaproponować jedynie terapię paliatywną, stąd skuteczne schematy chemioterapeutyczne mogące doprowadzić do remisji choroby mają dużą wartość. Według szacunków w Polsce co roku T-ALL/T-LBL oporna na leczenie dotyka ok. 16 - 86 dzieci i od kilku do 190 pacjentów dorosłych. [2,3]

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. [2]

U dorosłych obowiązuje schemat FLAM: fludarabina, cytarabina oraz mitoksantron. [3]

Celem chemioterapii jest doprowadzenie do całkowitej remisji oraz podjęcie próby wyleczenia poprzez allogeniczny przeszczep szpiku kostnego. [2,3]

Proponowana terapia

Nelarabina jest prolekiem dla analogu deoksyguanozyny ara-G, który jest szybko demetylowany przez deaminazę adenozy (ADA) do ara-G i następnie ulega wewnątrzkomórkowej fosforylacji przez kinazę deoksyguanozynową i kinazę deoksycytydynową do 5'-monofosforanu. Metabolit ten 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. *In vitro* limfocyty T są bardziej wrażliwe niż limfocyty B na cytotoksyczne działanie nelarabiny. [4]

Nelarabina, ze względu na małą populację chorych ze wskazaniami do jej stosowania, ma w Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) status leku sierocego, co oznacza także ograniczoną jakość dowodów naukowych na efektywność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania. Lek ten został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą „dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach”. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej korzyści i ryzyka związanych z jego stosowaniem. EMA dokonując przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o produkcie raz do roku uzupełni Charakterystykę Produktu Leczniczego (CPL), jeśli to będzie konieczne. [4]

Nelarabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii. Zalecana dawka nelarabiny u dorosłych wynosi 1500 mg/m² i jest podawana w ciągu 2 godzin we wlewie dożylnym w dniu 1, 3 i 5, a następnie powtarzana co 21 dni. Natomiast u pacjentów poniżej 21 roku życia, zalecana dawka wynosi 650 mg/m², podawana jest dożylnie w ciągu jednej godziny, przez 5 kolejnych dni, powtarzana co 21 dni. [4]

Skuteczność proponowanej terapii

Przedstawione dowody naukowe dotyczą efektywności klinicznej nelarabiny stosowanej we wskazaniach rejestracyjnych osobno wśród chorych dorosłych oraz poniżej 21 roku życia i pochodzą z nierandomizowanych badań obserwacyjnych. [4]

Wśród dorosłych, całkowitą odpowiedź uzyskano u 6 z 28 pacjentów (21%; 95% CI: 8-41%). Mediana całkowitego przeżycia wynosiła 20,6 tygodni (95% CI: 10,4-36,4), a przeżycie jednoroczne stwierdzono u 29% pacjentów (95% CI: 12%-45%). [4]

Wśród pacjentów poniżej 21 roku życia, całkowitą odpowiedź uzyskano u 9 z 39 chorych (23%; 95% CI: 11-39%). Mediana całkowitego przeżycia wynosiła 13,1 tygodni (95% CI: 8,7-17,4), a przeżycie jednoroczne wynosiło 14% (95% CI: 3%-26%). [4]

W zgodnej opinii ekspertów, całkowita odpowiedź na leczenie, z odnową hematologiczną krwi obwodowej lub bez, jest dla chorych szansą na wykonanie allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego i wyleczenie. [2,3]

Bezpieczeństwo terapii

Terapia nelarabiną jest wysoce toksyczna. We wszystkich grupach wiekowych do bardzo częstych działań niepożądanych (więcej niż 1/10) należą zaburzenia hematologiczne dotyczące wszystkich linii hematopoezy, infekcje, obwodowe zaburzenia neurologiczne oraz bóle głowy. Ponadto, u dorosłych bardzo często występują objawy ogólne, dyspeptyczne, duszność i kaszel.

Ze względu na ośrodkowe i obwodowe zaburzenia neurologiczne, zależne w dużej mierze od dawki, EMA zawarła w CPL specjalną klauzulę dotyczącą obserwacji pacjenta i ewentualnego przerwania leczenia. [4]

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Koszty jednego cyklu leczenia nelarabiną u dorosłego pacjenta wynoszą ok. 105 tys. złotych (czterokrotnie wyższe od schematu FLAM). Biorąc pod uwagę możliwość wykonania allogenicznego przeszczepu i całkowitego wyleczenia chorego, według ostrożnych szacunków, koszt uzyskania dodatkowego roku życia wynosi ok. 230 tys. złotych. Koszt cyklu leczenia nelarabiną u pacjentów poniżej 21 roku życia wynosi prawie 60 tys. złotych i jest dwukrotnie wyższy od kosztu schematu Ida-FLAG. [5]

Według danych producenta stosowanie nelarabiny zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi wiąże się z dodatkowym kosztem płatnika wynoszącym prawie 5 mln. złotych rocznie w stosunku do obecnych standardów, ale w dużej mierze zależy on od liczby chorych. [5]

Preparat uzyskał pozytywne rekomendacje francuskiego HAS i Scottish Medicines Consortium, jest także refundowany w większości krajów UE. SMC podkreśla, że nelarabina powinna być stosowana jako leczenie umożliwiające przeszczep szpiku, a nie terapia paliatywna. [6]

Piśmiennictwo:

1. Choroby wewnętrzne. Podręcznik pod red. A. Szczeklika. Kraków 2005.
2. Opinia Konsultanta Krajowego ds. Hematologii Dziecięcej Prof. Dr hab. Jerzego Kowalczyka.
3. Opinia Konsultanta Krajowego ds. Hematologii Prof. Dr hab. Wiesława Jędrzejczaka.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Atriance®.
5. Analiza farmakoekonomiczna dostarczona przez wnioskodawcę.
6. SMC Advice 454/08.