



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Evoltra (klofarabina)
we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa
(ICD-10: C.92.0)
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-30/2013

Warszawa, październik 2013

Zastosowane skróty:

ALL – (ang. *Acute Lymphoblastic Leukemia*) ostra białaczka limfoblastyczna;

AML – (ang. *Acute myelosis Leukemia*) ostra białaczka szpikowa;

ANC – (ang. *Absolute Neutrophil Count*) bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych;

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji;

Ara-C – cytarabina;

B-ALL - (ang. *Acute B Lymphoblastic Leukemia*) ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa;

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego;

CML – (ang. *Chronic Myelosis Leukemia*) przewlekła białaczka szpikowa;

CR rate – (ang. *Complete Remission*) całkowita remisja;

CRp rate – (ang. *Complete Remission without platelet recovery*) całkowita remisja bez regeneracji płytek krwi

Clo – klofarabina;

G-CSF – (ang. *Granulocyte Colony-stimulating Factor*) czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów

HSCT – (ang. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*) przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

LB-CML – (ang. *Lymphoid Blast Crisis of Chronic Myelogenous Leukemia*) przełom limfoblastyczny przewlekłej

LBL – (ang. *Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma*) chłoniak/białaczka limfoblastyczna

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MDS – (ang. *Myelodysplastic Syndrome*) zespoły mielodysplastyczne;

NCCN – The National Comprehensive Cancer Network;

NCI – National Cancer Institute;

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia;

OR rate – (ang. *Overall Remission*) – ogólna remisja;

OR – ang. *odds ratio* – iloraz szans;

OS – ang. *overall survival* – przeżycie całkowite;

PLA – Placebo

RCT – ang. *randomized controlled trial* – badanie kontrolowane z randomizacją

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

T-ALL - (ang. *Acute T Lymphoblastic Leukemia*) ostra białaczka limfoblastyczna T-komórkowa

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku.....	4
2.	Problem decyzyjny	6
2.1.	Problem zdrowotny.....	6
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej.....	10
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	10
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych	10
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej.....	13
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory	13
2.3.1.	Interwencje.....	13
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	14
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	14
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wnioski	14
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie.....	15
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	15
2.3.1.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	15
3.	Opinie ekspertów	17
4.	<i>Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej</i>	17
4.1.	Rekomendacje kliniczne.....	17
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	18
4.3.	Podsumowanie rekomendacji	19
5.	Finansowanie ze środków publicznych	20
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.....	20
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach.....	22
6.	<i>Wskazanie dowodów naukowych</i>	22
6.1.	Analiza kliniczna.....	22
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej	22
6.1.1.1.	Strategia wyszukiwania	22
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej.....	26
6.1.2.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna	26
6.1.2.1.1.	Inne odnalezione informacje	28
6.1.2.2.	Bezpieczeństwo	28
6.1.2.2.1.	Inne odnalezione informacje	31
7.	Podsumowanie.....	33
7.1.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu.....	33
8.	Piśmiennictwo	35
9.	Załączniki	36

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego	2013-08-09 Znak pisma: MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13
--	--

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD)	2013-10-31
---	------------

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)
Klofarabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.92.0.

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ (usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

klofarabina (Evoltra[®])

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

C92.0 - Ostra białaczka szpikowa

Wnioskodawca (pierwotny):

Ministerstwo Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

Cladribinum (INSTYTUT BIOTECHNOL.I ANTYBIOTYK., LIPOMED), **Daunorubicinum**, **Doxorubicinum** w tym **Doxorubicinum Liposomanum** PFIZER EUROPE, MEDAC, INSTYTUT BIOTECHNOL.I ANTYBIOTYK., DELFARMA SP. Z O.O., SCHERING-PLOUGH, LEMERLY S.A. DE C.V., ACTAVIS GROUP PTC, EBEWE PHARMA, TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., ACCORD HEALTHCARE LTD, ELAN PHARMA INTERNATIONAL LTD, PLIVA KRAKÓW Z.F. S.A., **Fludarabinum** w tym **Fludarabinum Phosphas** (ACTAVIS GROUP PTC, GENZYME EUROPE, EBEWE PHARMA, TEVA), **Idarubicin w tym Idarubicin hydrochloridum** (TEVA, EBEWE PHARMA GMBH NFG., PFIZER EUROPE, DELFARMA SP. Z O.O.), **Isotretinoinum** (ALMIRALL HERMAL GMBH, DELFARMA SP. Z O.O., AXXON SP. Z O.O., PIERRE FABRE DERMATOLOGIE, SUN-FARM SP. Z O.O., JENSON PHARMACEUTICAL SERVICES, STIEFEL LABORATOIRES (IRELAND) LTD., HAND-PROD SP. Z O.O., BLAU-FARMA GROUP SP. Z O.O., ICN POLFA RZESZÓW S.A., MEDANA PHARMA SPÓŁKA AKCYJNA), **Mitoxantronum** (ALLIANCE PHARMA SP.Z O.O., PRZEDSIĘBIORSTWO FARMACEUTYCZNE JELFA S.A.),

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: między innymi klofarabiny (Evoltra) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (AML).

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Dodatkowe informacje: w korespondencji z dnia 9 sierpnia 2013 roku, pismem znak MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: „klofarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.92.0”.

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz opinii ekspertów, w zakresie oceny farmakoekonomicznej - ograniczenie do analizy danych epidemiologicznych oraz danych zgromadzonych przez NFZ.

Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 28.08.2013 r. pismem znak MZ-PLA-460-19199-3/DJ/13.

Źródło: korespondencja MZ

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10: C92 - Białaczka szpikowa

C92.0 - Ostra białaczka szpikowa

Nie obejmuje: zaostrzenia przewlekłej białaczki szpikowej (C92.1)

Ostra białaczka szpikowa (AML; acute myeloblastic leukemia) jest nowotworem złośliwym układu białkorwinkowego. Charakteryzuje się obecnością klonu transformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopoezy. Komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach. Klon białaczkowy powstaje w wyniku transformacji komórki macierzystej lub wczesnych komórek progenitorowych. Wskutek zablokowania procesu różnicowania i dojrzewania może on wykazywać dużą różnorodność cech morfocytochemicznych, immunofenotypowych, cytogenetycznych i molekularnych.

Podstawą **rozpoznania** są cytologiczne i cytochemiczne badania krwi i szpiku oraz badania cytogenetyczne, molekularne i immunologiczne.

Obraz kliniczny choroby obejmuje następujące objawy: ogólne, związane z niedokrwistością, związane z upośledzeniem odporności (zakażenia), a także objawy skazy krwotocznej (plamica, wynacznienia, krwawienia, zaburzenia krzepnięcia i zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego), leukostazy (zaburzenia mikrokrażenia, głównie naczyń mózgowych i płucnych), nacieczenia narządów przez komórki białaczkowe, bóle kości i stawów, ból brzucha i objawy otrzewnowe.

Epidemiologia

AML u dzieci stanowi tylko 15% ostrych białaczek, natomiast u dorosłych ~ 80%. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi ~ 65 lat. Białaczki występują częściej u mężczyzn niż u kobiet (3:2). Zapadalność roczna całej populacji wynosi średnio 3-4/100 000 i rośnie. Roczna zapadalność na AML rośnie z wiekiem. W grupie wiekowej 30-35 wynosi ~ 1/100 000, natomiast po 65 rż. osiąga wielkość > 10/100 000. W Polsce każdego roku odnotowuje się ponad 700 nowych zachorowań. W ciągu ostatnich 10 lat odnotowano znaczący wzrost zachorowalności na AML.

Źródło: Szczeklik_2013 i PUO_2011

Klasyfikacja

W 2008 r. WHO wprowadziło klasyfikację ostrych białaczek szpikowych. Za graniczną wartość blastozy w szpiku, powyżej której rozpoznaje się ostrą białaczkę, a poniżej zespół mielodysplastyczny (MDS), przyjęto 20%, a nie 30% jak zalecano we wcześniej stosowanej klasyfikacji FAB (French-American-British). Dodatkowo stwierdzenie zmian cytogenetycznych t(15;17), inv(16) i t(8;21) – wystarcza do rozpoznania AML bez względu na odsetek blastów w szpiku.

Klasyfikacja ostrych białaczek szpikowych wg WHO:

1. Ostre białaczki z powtarzalnymi zmianami cytogenetycznymi (wysobnione z całej grupy FAB)
 - 1.1. AML z t(8:21) (q22;q22); (RUNX1:RUNX1T1)
 - 1.2. AML z inv(16) (p13:1q22) lub t(16:16)(p13.1;q22); (CBFB-MYH11)
 - 1.3. ostra białaczka promielocytowa z t(15:17)(q22;q12); (PML-RAR α)
 - 1.4. AML ze zmianami 11 q23 (MLL); t(9:11)(p22;q23); (MLLT3-MLL)
 - 1.5. AML z t(6:9)(q23;q34); (DEK-NUP214)
 - 1.6. AML z inv(3)(q21;q26.2)/t(3:3)(q21q26.2); (RPN1-EVI1)
 - 1.7. AML megakarioblastyczna z t(1:22)(p13;q13); (RBM15-1MKL1)
 - 1.8. AML z mutacją NMP1 (włączone prowizorycznie w 2008 r.)
 - 1.9. AML z mutacją CEBPA (włączone prowizorycznie w 2008 r.)
2. AML związane z MDS
3. AML związane z wcześniejszą chemio-/radioterapią
4. AML bez specyfikacji innej niż morfologiczna (AML-NOS)
 - 4.1. AML mało zróżnicowana (dawniej FAB M0)
 - 4.2. AML bez cech dojrzewania (dawniej FAB M1)
 - 4.3. AML z dojrzewaniem (dawniej FAB M2)
 - 4.4. Ostra białaczka mielomonocytowa (dawniej FAB M4)
 - 4.5. Ostra białaczka monoblastyczna i monocytowa (dawniej FAB M5)
 - 4.6. Ostra białaczka erytroblastyczna (dawniej FAB M6)
 - 4.7. Ostra białaczka megakariocytowa (dawniej FAB M7)
 - 4.8. Ostra białaczka bazofilowa
 - 4.9. Ostra panmieloza z mielofibrozą
5. Mięsak mieloidalny (myeloid sarcoma)
6. Prolifercje mieloidalne związane z zespołem Downa
7. Ostre białaczki wykazujące mieszane cechy liniowe (niezróżnicowane, AML z t(9:22), fenotyp mieszany B + mieloidalny, T + mieloidalny)

Etiologia

Etiologia AML jest nieznaną. Istnieją trzy środowiskowe czynniki ryzyka o udowodnionym związku z rozwojem AML:

1. narażenie na promieniowanie jonizujące,
2. narażenie zawodowe na benzen,
3. wcześniejsza chemioterapia (leki alkilujące, inhibitory topoizomerazy).

Przypuszczalne czynniki ryzyka:

1. narażenie na inne czynniki środowiskowe – rozpuszczalniki organiczne, radon, produkty przerobu ropy naftowej, herbicydy, pestycydy, palenie tytoniu,
2. choroby wrodzone – zespół Fanconiego, zespół Downa, zespół Shwachmana i Diamonda,
3. inne klonalne choroby układu krwiotwórczego.

Leczenie AML u osób dorosłych

Dobór programu leczenia zależy od stanu biologicznego pacjenta (wiek, wydolność krążeniowo-oddechowa, wydolność nerek, wątroby, choroby współistniejące) i grupy ryzyka uzależnionego od cech białaczki (tab. 15). Od początku odmienny jest program leczenia białaczki promielocytowej z t(15:17). W pozostałych postaciach stosuje się ujednoczone programy indukujące remisję, natomiast leczenie konsolidujące oraz terapia po konsolidacji są dostosowane do stopnia ryzyka, podatności na leczenie, przebiegu leczenia i dostępności dawcy szpiku. U starszych pacjentów korzyść z intensyfikacji leczenia cytostatycznego nie jest jednoznaczna; potrzebne są nowe formy terapii.

Leczenie AML obejmuje:

1) indukację remisji

Polichemioteraia indukująca remisję u chorych z ostrą białaczką szpikową jest zwykle oparta na skojarzeniu antracykliny podawanej przez 3 dni oraz arabinozydu cytozyny (Ara-C) stosowanego przez 7 dni (tzw. program 3 + 7). Stosuje się różne warianty tego leczenia polegające na:

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

- różnym dawkowaniu Ara-C: 100 lub 200 mg/m²/d. w ciągłej infuzji przez 7 dni. Wydłużenie czasu podawania ARA-C do 10 dni bywa stosowane, gdy kontrola mielogramu w 6 dniu wskazuje na brak cytoredukcji.
- różnym wyborze i dawkowaniu antracyklin; najczęściej stosuje się daunorubicynę (DNR) w dawce 45–90 mg/m²/d. *i.v.* przez 3 dni (należy pamiętać, że ten podstawowy lek nie został zarejestrowany w Polsce i dla jego uzyskania konieczne jest napisanie wniosku o import docelowy) lub idarubicynę (IDA) w dawce do 12 mg/m²/d. bądź antracyklinoid mitoksantron (MIT) w dawce 10–12 mg/m²/d. Należy pamiętać o potencjalnej kardiotoxyczności antracyklin;
- dodaniu trzeciego leku, na przykład 2-CDA, klofarabiny, fludarabiny, etopozydu lub 6-tioguaniny.

W Polsce stosuje się:

- program DAC-7 opracowany i przebadany przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, Polish Adult Leukemia Group): DNR 60 mg/m² *i.v.* w dniach 1–3, Ara-C 200 mg/m² *c.i.v.* w dniach 1–7, 2-CDA 5 mg/m² infuzja 2-godzinna *i.v.* w dniach 1–5;
- program standardowy DA 3+7: DNR 60 mg/m² *i.v.* w dniach 1–3, Ara-C 200 mg/m² *c.i.v.* w dniach 1–7.

Jeżeli po chemioterapii indukcyjnej uzyska się remisję częściową (PR) uzasadnione jest powtórzenie tego samego bloku indukującego. Jeżeli nie udaje się uzyskać CR mimo 2-krotnego powtórzenia leczenia indukującego, białaczkę traktuje się jako oporną i stosuje zestawy alternatywne zawierające zwykle wysokie dawki ARA-C oraz inne leki, na przykład CLAG-M.

Zasady postępowania definiuje się zwykle dla dwóch przedziałów wieku: podstawowe postępowanie dotyczy pacjentów dorosłych w wieku poniżej 60 lat, dla osób starszych przewidziane są bardziej zindywidualizowane programy uwzględniające rzeczywisty stan biologiczny.

2) konsolidację remisji całkowitej

W konsolidacja remisji całkowitej najczęściej stosowane jest podanie 3 (do 4) cykli wysokodawkowanego (HD) Ara-C według grupy Cancer and Leukemia Group B (CALGB): Ara-C 2–3 g/m² co 12 godzin w 3-godzinnej infuzji w dniach 1, 3, 5.

Doświadczenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych potwierdziło podobną wartość konsolidacji złożonej z jednego cyklu HD Ara-C i jednego z dodaniem mitoksantronu - HAM:

- Ara-C 2–3 g/m² co 12 godzin w 3-godzinnej infuzji w dniach 1, 3, 5 (wg grupy CALGB),
- HAM: Ara-C 1,5 g/m² (infuzja 3-godzinna) (w dniach 1–3) i mitoksantron 10 mg/m² *i.v.* w dniach 3–5 [wg grupy Berlin-Frankfurt-Münster Group (BFM)].

Źródło: PUO_2011

3) leczenie pokonsolidacyjne w celu utrwalenia stanu remisji i zabiegania nawrotom choroby, dostosowane do stopnia ryzyka nawrotu, podtypu białaczki i stanu biologicznego pacjenta, w tym:

- allotransplantacja hematologicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT)

stosowana u pacjentów w CR1 z grupy dużego i pośredniego ryzyka w dobrym stanie biologicznym (młodszy wiek, brak chorób współistniejących); chorych w kolejnych remisjach niezależnie od grupy ryzyka, chorych w PR lub we wczesnej fazie wznowy białaczki; u osób starszych lub biologicznie słabszych stosuje się odmiany allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem; allo-HSCT niewskazana u chorych z rozwiniętą chorobą lub w stanie terminalnym;

- autotransplantację hematologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT) stosowana u chorych w CR1, z grup pośredniego i korzystnego ryzyka, u których nie jest możliwa allo-HSCT z powodu braku dawcy lub występowania przeciwwskazań biologicznych. U chorych z grupy wysokiego ryzyka wyniki są niezadowolające. Przeszczepienie pozwala na uzyskanie przeżycia wolnego od choroby 45-60%;
- leczenie podtrzymujące remisję u chorych z małym ryzykiem nawrotu, chorych w starszym wieku i w złym stanie ogólnym; stanowi opcję dla chorych z przeciwwskazaniami do HSCT; pozwala na uzyskanie przeżycia wolnego od choroby 10-15%;
- obserwacja + kontrola OUN; pozwala na uzyskanie przeżycia wolnego od choroby 10-15%;

Źródło: Szczeklik_2013

Leczenie ostrych białaczek szpikowych opornych

Jeżeli nie ma remisji (NR) po leczeniu indukującym ze standardową dawką Ara-C:

1. u chorych w wieku < 60 lat należy rozważyć:

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

- leczenie programami z wysokimi dawkami Ara-C w skojarzeniu z antracyklinami, kladrybiną lub fludarabiną (CLAG-M, FLA-G), a następnie allotransplantację od rodzeństwa lub dawców alternatywnych,
 - allotransplantację bezpośrednio po wstępnej cytoredukcji chemioterapią,
 - leczenie w ramach badań nowych leków lub nowych form przeszczepiania komórek krwiotwórczych;
- 2.** u osób starszych lub biologicznie słabych:
- leczenie w ramach badań klinicznych z użyciem nowych leków,
 - optymalną terapię paliatywną i wspierającą.

Leczenie ostrych białaczek szpikowych nawrotowych

- 1.** W razie nawrotu u chorych w wieku < 60 lat w okresie krótszym niż 6 miesięcy należy rozważyć:

- allotransplantację od rodzeństwa lub dawcy alternatywnego po cytoredukcji CTH,
- leczenie w ramach badań.

- 2.** Przy nawrocie u chorych < 60. roku życia w okresie powyżej 6 miesięcy można zastosować:

- reindukcję za pomocą programu, który spowodował CR1, a następnie allotransplantację od rodzeństwa lub dawcy alternatywnego; jeśli uzyska się dobrą CR2, a brakuje dawcy, można zastosować AHCT,
- allotransplantację po cytoredukcji chemioterapią.

- 3.** W przypadku nawrotu u chorych ponad 60-letnich w okresie krótszym niż 6 miesięcy możliwości

leczenia są ograniczone:

- terapia w ramach badań klinicznych z użyciem nowych leków,
- optymalne leczenie paliatywne i wspierające.

- 4.** Przy nawrocie u chorych > 60. roku życia w okresie dłuższym niż 6 miesięcy można zastosować:

- leczenie w ramach badań klinicznych za pomocą nowych leków,
- reindukcję z użyciem zestawu, który spowodował CR1,
- optymalną terapię paliatywną.

W ramach programów badawczych ocenia się skuteczność nowszych leków o ukierunkowaniu molekularnym, koniugaty przeciwciał monoklonalnych i nowe pochodne puryn (klofarabina, kladribina). Rokowanie w postaciach nawrotowych zależy od czasu trwania CR, grupy ryzyka cytogenetycznego przy rozpoznaniu, wcześniejszego zastosowania transplantacji szpiku i od wieku.

Źródło: PUO_2011

Leczenie AML w populacji pediatrycznej

Ogólne zasady terapii zazwyczaj obejmują: cytoredukcję (u pacjentów z liczbą krwinek białych > 50 000/mm³), leczenie indukcyjne, a następnie dwufazową lub blokową konsolidację, intensyfikację leczenia w grupie wyższego ryzyka, zapobieganie białaczce OUN i leczenie podtrzymujące oraz postępowanie wspomagające. Fazę intensyfikacji leczenia niekiedy uzupełnia się lub zastępuje autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. Podstawą leczenia indukcyjnego jest zastosowanie najskuteczniejszych leków w AML, czyli cytarabiny i antracyklin, często z dodatkiem etopozyny i tioguaniny oraz steroidów.

Na uwagę zasługuje uzupełniająca terapia ostrej białaczki promielocytowej (APL) z użyciem kwasu retinowego (tretynoina, ATRA). Tretynoina powoduje różnicowanie blastów w APL, doprowadzając do uzyskania całkowitej remisji (CR, *complete remission*) u 80–90% pacjentów z tym typem białaczki.

Leczenie podtrzymujące

Leczenie podtrzymujące rozpoczyna się przy odpowiednich wartościach leukocytów i płytek krwi 4 tygodnie po zakończeniu bloku intensyfikującego HAE, równocześnie z napromienianiem czaszki. Ten etap terapii trwa 12 miesięcy.

U niemowląt i u dzieci z DS nie przeprowadza się profilaktycznej radioterapii OUN. U dzieci z APL jednocześnie stosuje się ATRA.

Progresja i wznowa AML

W przypadku podejrzenia progresji lub nawrotu choroby minimum badań laboratoryjnych jest podobne jak w przypadku pierwszego rzutu białaczki.

Wznowy AML występują na różnych etapach leczenia, bez względu na metodę terapii. W przypadku wznowy późnej stosuje się chemioterapię opartą na fludarabinie, cytarabinie lub większej liczbie leków (mitoksantron,

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

etopozyd, idarubicyna), co umożliwiła uzyskanie remisji w 50–80% przypadków, zwłaszcza u pacjentów niepoddanych przeszczepieniu komórek macierzystych. W typie AML z wysoką ekspresją antygenu CD33 można zastosować przeciwciała anti-CD33 (gemtuzumab ozogamycin) jako monoterapię lub w połączeniu z innymi lekami. Przeszczepienie komórek macierzystych zwykle zaleca się u pacjentów, u których uzyskano drugą remisję, ale wyniki ciągle są niezadowalające (kilkuletni czas wolny od drugiej wznowy — 30%).

W przypadku wznowy białaczki promielocytowej zaleca się użycie arseniku (As_2O_3 , trójtlenek arsenu) w dawce 0,15 mg/kg/d., stosowanego aż do uzyskania remisji, maksymalnie przez 60 dni. Arsenik indukuje częściowe różnicowanie i wywołuje apoptozę nowotworowych promielocytów.

U dzieci z AML, u których wystąpiła wczesna wznowa choroby (< rok od rozpoczęcia leczenia), remisję uzyskuje się tylko u około 50%, a w przypadku późniejszego wystąpienia wznowy u ponad 70% chorych. U pacjentów z uzyskaną drugą remisją prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia po przeszczepieniu macierzystych komórek hematopoetycznych wynosi 30–40%.

Źródło: PUO_2011

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Klofarabina jest lekiem przeciwnowotworowym, stosowanym w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą (...).

Klofarabina jest antymetabolitem nukleozydu puryn. Uważa się, że aktywność przeciwnowotworowa klofarabiny wynika z 3 mechanizmów:

- Zahamowanie polimerazy DNA α powodujące zatrzymanie wydłużania łańcucha DNA i (lub) syntezy/naprawy DNA.
- Zahamowanie reduktazy rybonukleotydu wraz z obniżeniem puli komórkowych tri fosforanów deoksyrybonukleotydu (dNTP).
- Przerwanie integralności błony mitochondriów z uwolnieniem cytochromu C i innych czynników proapoptotycznych prowadząc do zaprogramowanej śmierci komórek nawet w przypadku limfocytów niezwalających się.

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o polskie rekomendacje kliniczne oraz dane NFZ dotyczące finansowania chemioterapii standardowej.

Według zaleceń PUO 2011 najczęściej stosowanym schematem u dorośli pacjentów z ostrą białaczką szpikową jest oparty na skojarzeniu antracykliny podawanej przez 3 dni oraz cytarabiny (Ara-C) stosowanej przez 7 dni (tzw. program 3 + 7). W Polsce najczęściej stosuje się program DA 3 + 7 i program DAC-7.

Natomiast jeśli chodzi o leczenie ostrych białaczek szpikowych opornych u chorych w wieku < 60 lat należy rozważyć: leczenie programami z wysokimi dawkami Ara-C w skojarzeniu z antracyklinami, kladrybiną lub fludarabiną (schematy CLAG-M, FLA-G).

W populacji pediatrycznej podstawą leczenia indukcyjnego jest zastosowanie najskuteczniejszych leków w AML, czyli cytarabiny i antracyklin, często z dodatkiem etopozydu i tioguaniny oraz steroidów. W przypadku wznowy późnej stosuje się chemioterapię opartą na fludarabinie, cytarabinie lub większej liczbie leków (mitoksantron, etopozyd, idarubicyna).

Leki najczęściej wykazywane przez NFZ jako zrefundowane w 2013 roku w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem C 92.0 to: cytarabina, daunorubicyna, kladribina, idarubicyna (dane do maja 2013 r.).

Szczegółowe dane dotyczące finansowania świadczeń zamieszczono w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

Na podstawie powyższych źródeł można stwierdzić, iż opcjami alternatywnymi najczęściej aktualnie stosowanymi we wnioskowanym wskazaniu są **cytarabina, daunorubicyna, kladribina i idarubicyna**. Skrótowe opisy tych technologii znajdują się w poniższej tabeli.

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

	cytarabina
Kod ATC	L01 BC 01
Grupa farmakoterapeutyczna	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące. Cytostatyki, antymetabolity, analogi pirymidyn.
Postać farmaceutyczna	proszek i rozp. do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Zarejestrowane wskazania	CYTOSAR (cytarabina) jest wskazany przede wszystkim do indukcji i podtrzymania remisji w ostrej białaczce szpikowej zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Stwierdzono również jego skuteczność w leczeniu innych białaczek, takich jak ostra białaczka limfoblastyczna i przewlekła białaczka szpikowa (faza blastyczna). Produkt można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Najlepsze wyniki uzyskuje się często po zastosowaniu terapii skojarzonej. Remisje wywołane przez CYTOSAR, o ile nie następowały po nich leczenie podtrzymujące, były krótkotrwałe. CYTOSAR stosowano doświadczalnie w leczeniu wielu chorób nowotworowych. CYTOSAR rzadko był skuteczny u pacjentów z guzami litymi. Uzyskiwano poprawę u dzieci z chłoniakiem nieziarniczym, leczonych produktem CYTOSAR w terapii skojarzonej. Wykazano, że CYTOSAR w dużych dawkach wraz z innymi lekami przeciwnowotworowymi lub w monoterapii, jest skuteczny w leczeniu źle rokującej białaczki, białaczki odpornej na leczenie i w zaostrzeniach (nawrotach) ostrej białaczki.
Informacje dotyczące mechanizmu działania	Cytarabiną, analog nukleozydu pirymidynowego, jest produktem przeciwnowotworowym, który hamuje syntezę kwasu deoksyrybonukleinowego. Cytarabiną wykazuje również właściwości przeciwwirusowe i immunosupresyjne. Szczegółowe badania nad mechanizmem cytotoxyczności <i>in vitro</i> wskazują, że podstawowym działaniem cytarabiny jest hamowanie syntezy deoksycytydyny, chociaż pewną rolę w jej działaniu cytostatycznym i cytobójczym może odgrywać hamowanie kinaz cytydylowych i wbudowywanie się cytarabiny w cząsteczki kwasów nukleinowych.

Źródło: Chpl cytosar

	fludarabina
Kod ATC	L01B B05
Grupa farmakoterapeutyczna	preparaty przeciwnowotworowe
Postać farmaceutyczna	koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
Zarejestrowane wskazania	Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej (CLL, ang. Chronic Lymphocytic Leukaemia) u pacjentów z wystarczającą rezerwą szpiku kostnego. Leczenie pierwszego rzutu fludarabiną należy podejmować tylko w przypadkach zaawansowanej choroby w III/IV stopniu wg klasyfikacji Rai (wg klasyfikacji Bineta C) lub I/II stopniu wg klasyfikacji Rai (wg klasyfikacji Bineta A/B), jeśli u pacjenta występują objawy zależne od choroby lub ewidentna progresja choroby.
Informacje dotyczące mechanizmu działania	Fosforan fludarabiny ulega szybkiej defosforylacji do 2F-ara-A, który jest wychwytywany przez komórki, a następnie w ich wnętrzu fosforylowany przez kinazę deoksycytydynową do czynnego trifosforanu 2F-ara-ATP. Wykazano, że metabolit ten hamuje reduktazę rybonukleotydową, polimerazę α/δ i ϵ , primazę DNA i ligazę DNA, hamując w ten sposób syntezę DNA. Ponadto dochodzi do częściowego hamowania polimerazy II RNA, co pociąga za sobą zmniejszenie syntezy białka. Chociaż nie poznano jeszcze w pełni mechanizmu działania 2F-ara-ATP, zakłada się, że jego wpływ na syntezę DNA, RNA i białek przyczynia się do zahamowania podziału komórek, przy czym rolę dominującą odgrywa zablokowanie syntezy DNA. Dodatkowo wykazano w trakcie badań <i>in vitro</i> , że ekspozycja limfocytów CLL na 2F-ara-A powoduje silną fragmentację DNA i śmierć komórek typową dla apoptozy.

Źródło: Chpl Fludarabin-Ebewe

	idarubicyna
Kod ATC	L 01 D B 06
Grupa farmakoterapeutyczna	Antracykliny i związki pochodne
Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Zarejestrowane wskazania	<p>Idarubicyna jest produktem antymitotycznym i cytotoksycznym powszechnie stosowanym w chemoterapii w połączeniu z innymi substancjami.</p> <p>Produkt ZAVEDOS jest wskazany w leczeniu następujących nowotworów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ostra białaczka nieлимfoblastyczna (ANLL; określana również jako ostra białaczka szpikowa [AML]) u dorosłych. Idarubicyna wywołuje remisję zarówno w terapii pierwszego rzutu, jak i u chorych z nawrotami choroby lub nieodpowiadających na terapię. Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) u dorosłych i dzieci, jako lek drugiego rzutu.
Informacje dotyczące mechanizmu działania	<p>Idarubicyna jest antracykliną wbudowującą się w cząsteczkę DNA, wchodzącą w interakcję z enzymem topoiizomerazą II, co powoduje hamowanie syntezy kwasów nukleinowych.</p> <p>Zmiana w pozycji 4 cząsteczki antracykliny nadaje związkowi wysoki poziom lipofilności, a w konsekwencji prowadzi do zwiększenia stopnia jego penetracji do komórki w porównaniu do doksorubicyny i daunorubicyny.</p>

Źródło: Chpl zavedos

	kladrybina
Kod ATC	L01BB04
Grupa farmakoterapeutyczna	Lek przeciwnowotworowy, cytostatyk, antymetabolit, analog puryn
Postać farmaceutyczna	Roztwór do infuzji
Zarejestrowane wskazania	<p>Białaczka włochatokomórkowa w każdym stadium choroby. Przewlekła białaczka limfatyczna i chłoniaki nieziarnicze o małym stopniu złośliwości w przypadkach pierwotnie lub wtórnie opornych na leczenie innymi cytostatykami.</p>
Informacje dotyczące mechanizmu działania	<p>Czynny składnik leku, kladrybina, wskazuje działanie cytotoksyczne na limfocyty. Kladrybina jest antagonistą deoksyadenozyny. Otrzymywana jest poprzez zastąpienie w pierścieniu purynowym wodoru atomem chloru. Wskutek tego cząsteczka kladrybiny nie ulega deaminacji pod wpływem znajdującego się w limfocytach enzymu deaminazy adenozykowej (ADA) i gromadzi się w postaci fosforanów kladrybiny w limfocytach.</p>

Źródło: Chpl biodrin

	daunorubicyna
Kod ATC	L01D B02
Grupa farmakoterapeutyczna	Antracykliny i związki pochodne
Postać farmaceutyczna	Liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, wlewów dożylnych
Zarejestrowane wskazania	<p>Daunorubicyna jest standardowym lekiem stosowanym w celu uzyskania remisji w przebiegu ostrej białaczki limfocytowej u dorosłych i dzieci oraz ostrej białaczki nieлимfocytowej u dorosłych (białaczka pochodzenia szpikowego, białaczka monocytowa).</p>
Informacje dotyczące mechanizmu działania	<p>Daunorubicyna jest natybiotykiem antracyklinowym o działaniu cytotoksycznym. Mechanizm działania daunorubicyny polega na wytwarzaniu wiązań między parami zasad i modyfikowaniu struktury i funkcji cząsteczki DNA.</p>

Źródło: Chpl Cerubidine

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W 2012 r. w ramach chemioterapii niestandardowej leczonych było 10 pacjentów, sub czynną klofarabina we wskazaniu ostra białaczka szpikowa. Źródło: Pismo NFZ z dn. 25.09.2013

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

Evoltra® (klofarabina)

Postać farmaceutyczna: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Zarejestrowane dawki: 1 mg/ml.

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi puryn.

Kod ATC: L01 BB 06.

Dawkowanie

Dzieci i młodzież: Zalecana dawka wynosi 52 mg/m² pc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 2 godziny dziennie przez 5 kolejnych dni. Powierzchnię ciała należy obliczyć stosując rzeczywisty wzrost i masę ciała pacjenta przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia. Cykle leczenia należy powtarzać co 2 do 6 tygodni (licząc od pierwszego dnia poprzedniego cyklu) po nastąpieniu poprawy do normalnej hematopoezy (tj. bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. *Absolute Neutrophil Count*, 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. Obecnie posiadane doświadczenie dotyczące pacjentów otrzymujących więcej niż 3 cykle leczenia jest ograniczone. U większości pacjentów, u których nastąpi odpowiedź na leczenie klofarabiną nastąpi to po 1 lub 2 cyklach leczenia. Zatem lekarz prowadzący leczenie pacjenta powinien dokonać oceny potencjalnych korzyści i ryzyka związanych z kontynuacją leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują hematologicznej i(lub) klinicznej poprawy po 2 cyklach leczenia. Dzieci (masa ciała < 20 kg): W celu zredukowania objawów niepokoju i drażliwości oraz w celu uniknięcia niepotrzebnie wysokiego maksymalnego stężenia klofarabiny należy rozważyć czas wlewu > 2 godziny. Dzieci (< 1 roku): Brak danych dotyczących farmakokinetyki, bezpieczeństwa stosowania i skuteczności klofarabiny u niemowląt. Dlatego też bezpieczną i skuteczną dawkę zalecaną u tych pacjentów (< 1 rok) należy dopiero ustalić. Sposób podawania: Przed podaniem lek Evoltra 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworów do infuzji, należy rozcieńczyć. Zalecaną dawkę należy podawać we wlewie dożylnym, pomimo, że w trwających badaniach klinicznych lek jest podawany przez cewnik założony do żyły centralnej. Leku Evoltra nie wolno mieszać, ani podawać jednocześnie w tym samym zestawie do wlewu dożylnego z innymi lekami. Leczenie musi być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką.

Mechanizm działania

Klofarabina jest antymetabolitem nukleozydu puryn. Uważa się, że aktywność przeciwnowotworowa klofarabiny wynika z 3 mechanizmów:

- Zahamowanie polimerazy DNA α powodujące zatrzymanie wydłużania łańcucha DNA i (lub) syntezy/naprawy DNA.
- Zahamowanie reduktazy rybonukleotydowej wraz z obniżeniem puli komórkowych tri fosforanów deoksyrybonukleozydowych (dNTP).
- Przerwanie integralności błony mitochondriów z uwolnieniem cytochromu C i innych czynników proapoptotycznych prowadząc do zaprogramowanej śmierci komórek nawet w przypadku limfocytów niezwalających się.

Klofarabina musi najpierw przeniknąć lub zostać przetransportowana do komórek docelowych, gdzie ulega sekwencyjnej fosforylacji do mono i difosforanów za pośrednictwem kinaz wewnątrzkomórkowych a na końcu do aktywnego koniugatu klofarabina 5'-trifosforan. Klofarabina wykazuje duże powinowactwo do jednego z aktywujących enzymów fosforylujących – kinazy deoksycytydowej, która przekracza powinowactwo naturalnego substratu deoksycytydyny. Ponadto, klofarabina wykazuje większą oporność na rozkład w komórce przez deaminazę adenyzyową i mniejszą podatność na rozpad fosforolityczny niż inne substancje aktywne w jej klasie, podczas gdy powinowactwo trifosforanów klofarabiny do polimerazy DNA α i reduktazy rybonukleotydowej jest podobne lub większe niż takie powinowactwo tri fosforanów deoksyadenozyny.

Działanie farmakodynamiczne

Badania *in vitro* wykazały, że klofarabina hamuje wzrost komórek i wykazuje działanie cytotoksyczne wobec różnych szybko proliferujących linii komórek hematologicznych i litego guza. Klofarabina wykazywała również działanie wobec nieaktywnych limfocytów i makrofagów. Ponadto, klofarabina opóźniała wzrost nowotworu i w niektórych przypadkach powodowała regresję nowotworu w przypadku różnych ludzkich i mysich nowotworów przeszczepionych myszom.

Właściwości farmakokinetyczne

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że farmakokinetyka klofarabiny zależy od masy ciała i pomimo, że wskazano na wpływ liczby białych krwinek (WBC) na farmakokinetykę klofarabiny, nie był on wystarczający do indywidualizacji schematu dawkowania u pacjenta na podstawie jego liczby białych krwinek. Wlew dożylny klofarabiny w dawce 52 mg/m² pc. zapewniał równoważną ekspozycję w szerokim zakresie masy ciała. Jednak wartość C_{max} jest odwrotnie proporcjonalna do masy ciała pacjenta, dlatego u małych dzieci wartość C_{max} może być większa pod koniec wlewu niż w przypadku u dzieci o masie ciała < 20 kg należy rozważyć odpowiednio dłuższy czas trwania wlewu. Klofarabina jest wydalana w wyniku połączonego wydalania przez nerki i wydalania poza nerkowego. Po 24 godzinach około 60% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej w moczu. Wielkość klirensu klofarabiny wydaje się być większa niż wielkość filtracji kłębuszkowej wskazująca filtrację i wydzielanie leku przez kanaliki nerkowe jako mechanizm eliminacji przez nerki. Jednak, ponieważ klofarabina nie jest w wykrywalnym zakresie metabolizowana przez układ enzymów cytochromu P450 (CYP), ścieżki eliminacji poza nerkowej pozostają obecnie nieznane.

Źródła: CHPL Evoltra

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Produkt leczniczy Evoltra® 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 ze stosowaniem tego produktu leczniczego. Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych (EMA) dokona przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o produkcie raz do roku i uzupełni ChPL, jeśli to będzie konieczne.

W dniu **29 maja 2006 r.** Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie preparatu Evoltra® do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej. Podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest firma Genzyme Europe B.V. Po 5 latach pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przedłużono na kolejnych 5 lat.

Numer (-y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

EU/1/06/334/001 3 fiołki

EU/1/06/334/002 4 fiołki

EU/1/06/334/003 10 fiołek

EU/1/06/334/004 20 fiołek

EU/1/06/334/005 1 fiołka

W dniu **5 lutego 2002 r.** preparat Evoltra® uznano za **lek sierocy** w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (**ALL**), natomiast **8 maja 2003 r.** w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (**AML**).

Źródła: SD EMA; ChPL Evoltra

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

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. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania oceniono w badaniach z udziałem pacjentów w wieku ≤ 21 podczas pierwszej diagnozy.

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek

Leczenie ostrej białaczki szpikowej

Informacje z EMA

Oryginalny wniosek również dotyczył zarejestrowania leczenia we wskazaniu: pacjenci pediatryczni w wieku ≤ 21 z nawrotem lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową. Podczas oceny wniosku („scientific assessment procedure”) producent wycofał wniosek dla wskazania AML, kiedy CHMP (Committee for

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

Medicinal Products for Human Use) stwierdził, że dokumentacja dostarczona przez producenta jest niewystarczająca by potwierdzić kliniczną skuteczność klofarabiny w ocenianej populacji (AML).

Producent postanowił wycofać wskazanie pediatryczne AML z wniosku, po dalszej ocenie danych dotyczących skuteczności klinicznej zebranych z badań CLO-222, ale poinformował CHMP, że planuje w przyszłość złożenie wniosku o rozszerzenie wskazania o leczenie w AML, w oczekiwaniu na wyniki badań prowadzonych u dorosłych pacjentów.

Źródła: SD EMA;

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Na podstawie charakterystyki pacjentów włączonych do badań Kantarjian 2003, Faderl 2005 można wymienić następujące wskazania:

- przewlekła białaczka szpikowa (CML- chronic myeloid leukemia),
- zespoły mielodysplastyczne (MDS – myelodysplastic syndrome).

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Klofarabina we wskazaniu ostra białaczka szpikowa nie stanowiła tematu prac Agencji.

2.3.1.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Tabela 1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Evoltra (klofarabina) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL)		
Stanowisko RP nr 137/2012 z dn. 18.12.2012 Rekomendacja Prezesa Agencji nr 127/2012 z dn. 18.12.2012	Rekomendacja Prezesa/Stanowisko Rady w sprawie zasadności finansowania: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej 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, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.	
	Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Evoltra (klofarabina) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów. Jednocześnie Rada uważa za zasadne objęcie refundacją leku Evoltra (klofarabina) we wskazaniu w ramach programu lekowego. Do czasu utworzenia programu lek powinien być utrzymany do refinansowania w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.	Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Evoltra we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej 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, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, do finansowania ze środków publicznych w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.
Stanowisko RK nr 3/2012 z dn. 16.01.2012 Rekomendacja Prezesa Agencji nr 2/2012 z dn. 16.01.2012	Rekomendacja Prezesa/Stanowisko Rady w sprawie zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej „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.	
	Zalecenia: RK 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	Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „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”, poprzez usunięcie go z wykazu świadczeń

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	„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.	gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej i podjęcie finansowania tego świadczenia w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, z zastrzeżeniem stosowania go u tych chorych, którzy kwalifikują się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.
Stanowisko RK nr 41/12/2009 z dn. 08.06.2009	Stanowisko w sprawie finansowania klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży Zalecenia: RK rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych klofarabiny w leczeniu ALL, w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.	Nie dotyczy.
Vidaza (azacytydyna) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML)*		
Stanowisko RP nr 46/2013 z dn. 25.02.2013 Rekomendacja Prezesa nr 30/2013 z dn. 25.02.2013	Stanowisko Rady/ Rekomendacja Prezesa w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego: podanie azacytydyny (Vidaza) w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową. RP uznaje za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia: podanie azacytydyny w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, CMML, AML. Azacytydyna powinna być umieszczona w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii i wydawana bezpłatnie dla pacjenta, pod warunkiem obniżenia ceny leku poniżej progu efektywności kosztowej.	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania azacytydyny w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z: MDS, CMML, AML. W opinii Prezesa Agencji wskazane jest pozostawienie azacytydyny w programie chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku poniżej progu efektywności kosztowej.
Stanowisko RP nr 166/2013 z dn. 12.08.2013 Rekomendacja Prezesa nr 103/2013 z dn. 12.08.2013	Stanowisko Rady/ Rekomendacja Prezesa w sprawie oceny leku Vidaza we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową. Rada uważa za zasadne objęcie refundacją leku Vidaza we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z: zespołami mielodysplastycznymi (MSD) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (IPSS), przewlekłą białaczką mielomonocytową (CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, ostrą białaczką szpikową (AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją WHO, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, w celu obniżenia kosztów terapii do poziomu efektywności kosztowej.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Vidaza we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z: zespołami mielodysplastycznymi (MSD) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (IPSS), przewlekłą białaczką mielomonocytową (CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, ostrą białaczką szpikową (AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją WHO, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.

3. Opinie ekspertów

Żaden z ekspertów nie udzielił odpowiedzi do dn. 09.10.2013.

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniach 11-12 września 2013 roku przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych odnoszących się do leczenia klofarabiny we wskazaniu ostra białaczka szpikowa z użyciem słów kluczowych: *clofarabine*, *evoltra*, *acute myeloid leukemia*, *aml*, *acute myelogenous leukemia*.

Przeszukano następujące bazy danych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- TRIP Database,
- Guidelines Advisory Committee,
- National Guideline Clearinghouse,
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NIHCE),
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).
- Polska Unia Onkologiczna (PUO)
- National Cancer Institute (NCI)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- National Comprehensive Cancer Network(NCCN)

Wyszukane rekomendacje zweryfikowano pod kątem zgodności z technologią interwencyjną. Informacje na temat zastosowania klofarabiny w leczeniu ostrej białaczki szpikowej a przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
NCCN (USA) 2013	Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute Myeloid Leukemia Version 2.2013	Klofarabina jest rekomendowana w leczeniu indukcyjnym pacjentów z nowo zdiagnozowanym AML w wieku ≥ 60 lat z 0 - 2 punktami w skali ECOG z/bez towarzyszących schorzeń (lekozależna AML/MDS/ niekorzystnymi markerami cytogenetycznymi lub molekularnymi) jako jedna z opcji terapii (kategoria rekomendacji 2B). Z uwagi, że lek jest eliminowany z organizmu przez nerki może być stosowany jedynie u pacjentów pomiędzy 60-70 r.ż. z niezaburzony klirensen nerkowym 60 mL/min. Klofarabina nie jest rekomendowana dla starszych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Klofarabina jest rekomendowana jako jedna z opcji chemioterapii ratującej: → klofarabina (25 mg/m daily for 5 days) + cytarabina (2 g/mdaily for 5 days) + GCSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów) W badaniu klinicznym 2 fazy z MD Anderson Cancer Center po zastosowaniu klofarabiny <i>i.v</i> przez pięć dni w grupie 112 pacjentów, całkowitą odpowiedź otrzymano u 46%, natomiast 30-dniowa śmiertelność wyniosła 10%. Obecnie trwa też 3 faza badania klinicznego porównującego dwie terapie indukcyjne z zastosowanie samej klofarabiny vs cytarabina/ <i>daunorubicyna</i> u pacjentów <i>powyżej 60 r.ż.</i>
PUO (Polska) 2011	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych	<u>Leczenie indukujące remisję u dorosłych pacjentów</u> Polichemioterapia indukująca remisję (tab. 14) u chorych z ostrą białaczką szpikową jest zwykle oparta na skojarzeniu antracykliny podawanej przez 3 dni oraz cytarabiny (Ara-C) stosowanej przez 7 dni (tzw. program 3 + 7). Stosuje się różne warianty tego leczenia polegające na: dodaniu trzeciego leku, na przykład 2-CDA, klofarabiny, fludarabiny, etopozydu lub 6-tioguaniny. Leczenie ostrych białaczek szpikowych nawrotowych u dorosłych pacjentów

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
	2011 rok	W ramach programów badawczych ocenia się skuteczność nowszych leków o ukierunkowaniu molekularnym, koniugaty przeciwciał monoklonalnych i nowe pochodne puryn (klofarabina, kladribina). Rokowanie w postaciach nawrotowych zależy od czasu trwania CR, grupy ryzyka cytogenetycznego przy rozpoznaniu, wcześniejszego zastosowania transplantacji szpiku i od wieku. W zaleceniach PUO 2011 nie wymienia się klofarabiny jako opcji terapeutycznej w leczeniu AML w populacji pediatrycznej.
Greater Manchester and Cheshire Cancer Network (Wielka Brytania) 2011	Guidelines for the management of Acute Myeloid Leukaemia	Klofarabina jest rekomendowana jako opcja leczenia nawrotu AML u pacjentów dorosłych po pierwszej całkowitej remisji trwającej dłużej niż sześć miesięcy.
European LeukemiaNet (Europa) 2010	Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults:	Zgodnie z informacjami zawartymi w rekomendacji American Society of Hematology opracowanej przez panel ekspertów European LeukemiaNet z 2010 r. klofarabina jest obecnie jedną z badanych terapii mających na celu poprawę skuteczności i efektywności obecnych strategii leczenia indukcyjnego ludzi starszych.
British Society for Haematology (Wielka Brytania) 2006	Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults	Klofarabina wymieniona jest jako jedna z obiecujących strategii leczenia u pacjentów z nawrotem AML.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniach 11-12 września 2013 roku przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia:

- CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Kanada);
- DIMDI – German Institute of Medical Documentation and Information (Niemcy);
- HAS - Haute Autorité de Santé (Francja);
- MSAC – Medical Services Advisory Committee (Australia);
- NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence (Wielka Brytania);
- ONTARIO – Ministry of Health and Long-Term Care (Kanada);
- PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Australia);
- PHARMAC – Pharmaceutical Management Agency (Nowa Zelandia);
- PTAC - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (Nowa Zelandia);
- SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Szkocja);
- SMC - Scottish Medicines Consortium (Szkocja);
- TLV- Agency for Pricing and Reimbursement of Drugs (Szwecja)

Tabela 3. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
PTAC (Nowa Zelandia) 2012	Oncology Agents and Immunosuppressants therapeutic group	PTAC rekomenduje finansowanie klofarabiny jako PCT (pharmaceutical cancer treatments) w opornych na leczenie nawrotach ostrej białaczki szpikowej lub ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów pediatrycznych. PTAC rozważa również rekomendacje finansowania klofarabiny u dorosłych pacjentów w tym samym wskazaniu.
NICE (Wielka Brytania) 2009	Draft scope for the proposed appraisal of clofarabine for the treatment of acute myeloid leukaemia	Przygotowano projekt rekomendacji klofarabiny we wskazaniu AML.

4.3. Podsumowanie rekomendacji

Tabela 4. Podsumowanie rekomendacji klinicznych i refundacyjnych

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	USA	NCCN 2013	+		Klofarabina jest rekomendowana w leczeniu indukcyjnym pacjentów z nowo zdiagnozowanym AML w wieku ≥ 60 lat
	Polska	PUO 2011	+		
	Wielka Brytania	Greater Manchester and Cheshire Cancer Network 2011	+		
	Europa	European LeukemiaNet 2010			Klofarabina jest obecnie jedną z badanych terapii mających na celu poprawę skuteczności i efektywności obecnych strategii leczenia indukcyjnego ludzi starszych.
	Wielka Brytania	British Society for Haematology 2006			Klofarabina wymieniona jest jako jedna z obiecujących strategii leczenia u pacjentów z nawrotem AML.
Rekomendacje refundacyjne	Nowa Zelandia	PTAC 2012	+		W opornych na leczenie nawrotach ostrej białaczki szpikowej lub ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów pediatrycznych
	Wielka Brytania	NICE 2009			Draft scope

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów odnoszących się do rekomendowanych terapii stosowanych w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. Dwie z odnalezionych rekomendacji wymieniało klofarabinę, jako lek stosowany w badaniach klinicznych (European LeukemiaNet 2010 i British Society for Haematology 2006), a 3 spośród nich, NCCN 2013, PUO 2011 oraz Greater Manchester and Cheshire Cancer Network 2011, zalecały stosowanie klofarabiny w leczeniu dorosłych pacjentów z AML.

Odnaleziono także 1 rekomendację refundacyjną – PTAC z 2012 r., która pozytywnie odnosi się do finansowania klofarabiny stosowanej w opornych na leczenie nawrotach ostrej białaczki szpikowej lub ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów pediatrycznych.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Klofarabina jest finansowana w ramach chemioterapii we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporna na leczenie choroba po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. Klofarabina (Evoltra) objęta jest 100% refundacją (lek dostępny bezpłatnie).

Klofarabina stosowana w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży (...) finansowana jest w ramach chemioterapii od 1 marca 2013 r.

Tabela 5. Kwoty refundacji substancji czynnej klofarabina, finansowanej w ramach chemioterapii za okres 01-05.2013 r.

Kod EAN	Liczba opakowań	Wartość refundacji [PLN]
5909990710997	10	73 198,5

Do najczęściej stosowanych w okresie 01-06.2013 r. substancji czynnych, finansowanych w ramach chemioterapii we wskazaniu 92.0, należą: cytarabina (liczba pacjentów stosujących n=182), daunorubicyna, kladribina (n=42), idarubicyna (n=33). Szczegółowe informacje wraz z kwotami refundacji zostały przedstawione w załączniku AWA-2 Dane NFZ.

Klofarabina stosowana w ostrej białaczce szpikowej (C92.0) jest finansowane w ramach programu lekowego: „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” (zgodnie z zapisami art. 70 Ustawy o refundacji nie dłużej niż do 31 grudnia 2013 r.). Leczenie ostrej białaczki szpikowej (C92.0) klofarabiną nie jest ujęte w charakterystyce produktu leczniczego Evoltra.

Tabela 6. Kwoty refundacji substancji czynnej klofarabina, finansowanej w ramach chemioterapii niestandardowej we wskazaniu C92.0

Nazwa subst. czynnej	2011			2012			01-06.2013		
	L. zgód	L. pacjentów	Wartość zgód	L. zgód	L. pacjentów	Wartość zgód	L. zgód	L. pacjentów	Wartość zgód
Clo	4	4	425 730	12	10	1 132 515	2	2	178 736

W 2012 w ramach chemioterapii niestandardowej zgodę na refundację leczenia klofarabiną we wskazaniu 92.0, otrzymało 10 pacjentów, łączny koszt leczenia wynosił 1 132 515 PLN. Wśród tych 10 pacjentów (7 było poniżej 18 rż., natomiast 3 było powyżej 18 rż.). W 2013 klofarabinę otrzymało 2 pacjentów, wszyscy byli powyżej 18 rż.

Ogółem w latach 2011, 2012, I-VI.2013 substancjami czynnymi we wskazaniu C92.0 w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa leczonych było odpowiednio: 39, 57 i 40 pacjentów.

Najczęściej stosowaną sub. czynną w ramach chemioterapii niestandardowej w 2012 we wskazaniu 92.0 była azacytydyna (n=41), klofarabina (n=10) i imatynib (n=4). Szczegółowe informacje wraz z kwotami refundacji zostały przedstawione w załączniku AWA-2 Dane NFZ.

Źródło: Pismo NFZ z dn. 25.09.2013

Tabela 7. Koszt schematów stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z AML

Nazwa schematu	Substancja czynna	Dawkowanie	Ilość substancji w mg na dzień	Ilość substancji w mg na cykl	Koszt za 1 mg/mc	Koszt za cykl	Koszt za schemat [PLN]
Schemat z badania CLASSIC I: Ara-C + Clo	Cytarabina (Ara-C)	Ara-C 1 g/m ² przez 5 dni	1791,5	8957,3	0,089	799,8	131 932
	Klofarabina (Clo)	Clo 40 mg/m ² przez 5 dni	71,7	358,3	366,0	131 131,9	
Schemat z badania CLASSIC I: Ara-C	Cytarabina (Ara-C)	Ara-C 1 g/m ² przez 5 dni	1791,5	8957,3	0,089	799,8	800
program DAC-7	daunorubicyna (DNR)	DNR 60 mg/m ² i.v. w dniach 1–3	107,5	322,5	2,9	931,1	3 497
	Cytarabina (Ara-C)	Ara-C 200 mg/m ² c.i.v. w dniach 1–7	358,3	2508,0	0,089	223,9	
	kladribina (2-CDA)	2-CDA 5 mg/m ² infuzja 2-godzinna i.v. w dniach 1–5	9,0	44,8	52,3	2342,1	
Program CLAG-M	kladribina (2-CDA)	2-CdA 5 mg/m ² w dniach 1–5	9,0	44,8	52,3	2342,1	6 497
	Cytarabina (Ara-C)	Ara-C 2 g/m ² w dniach 1–5	3582,9	17914,6	0,089	1599,6	
	Filigrastyna (G-CSF)	G-CSF 300 mcg s.c. przez 6 dni	300,0	1800,0	0,4	799,7	
	mitoksantronu	mitoksantronu 10 mg/m ² 1-3 dniu	17,9	53,7	32,7	1755,6	
Program FLAG	Fludarabina	Fludarabina 30 mg/m ² w dniach 1–4	53,7	215,0	8,0	1719,0	3 892
	Cytarabina (Ara-C)	Ara-C 2 g/m ² i.v. w dniach 1–4	3582,9	14331,7	0,089	1279,7	
	Filigrastyna (G-CSF)	"G-CSF 5 mcg/kg przez 6 dni	335,0	2010,0	0,4	893,0	
Program IDA-FLAG	FLAG	jw	-	-	-	3 892	7 823
	Idarubicyna	Idarubicyna 12 mg/m ² i.v. w dniach 2–4	21,5	64,5	61,0	3931,5	

Założenia: Powierzchnia ciała została przyjęta na poziomie 1,79 m² na podstawie publikacji Sacco JJ, MacBeth F, Bagust A, Clark P. The average body surface area of adult cancer patients in the UK: A multicentre retrospective study PLoS ONE. 2010; 5(1); Przeliczenia między powierzchnią ciała a masą ciała według wzoru Takahiry: <http://www-users.med.cornell.edu/~spon/picu/calc/bsacalc.htm>; Wang Y, Moss J, Thisted R. Predictors of body surface area. J Clin Anesth. 1992; 4(1):4-10; DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Intern Medicine. 1916; 17:863-71.

Dane kosztowe w oparciu o OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. i Zarządzenie Nr 41/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 sierpnia 2013 r.; Dawkowanie schematów na podstawie zaleceń PUO 2011;

Oszacowane w Tabeli.7 koszty schematów wykorzystywanych w leczeniu AML, uwzględniają jedynie koszt substancji czynnej. Schemat dawkowania klofarabiny przyjęto zgodnie z protokołem badania CLASSIC I tzn. Clo 40 mg/m² + Ara-C 1 g/m² przez 5 dni.

W porównaniu do standardowego leczenia stosowanego w Polsce tzn. programu DAC-7, koszt zastosowania klofarabiny jest 37 razy wyższy. Koszt schematu z wykorzystaniem **klofarabiny** wynosi **131 932 PLN**, natomiast programu **DAC-7** wynosi **3 497 PLN**. W przypadku porównania kosztu leczenia klofarabiną do programów stosowanych w leczeniu opornych AML, koszt programu **CLAG-M i FLAG** wynosi odpowiednio **6 497 PLN i 3 892 PLN**.

W badaniu CLASSIC I (publikacja Faderl 2012b) porównano klofarabinę skojarzoną z cytarabiną w wysokich dawkach z cytarabiną w wysokich dawkach w monoterapii. Koszt zastosowania **cytarabiny** w wysokich dawkach wynosi **800 PLN**, natomiast klofarabiny **131 932 PLN**.

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Nie odnaleziono informacji na temat finansowania klofarabiny we wskazaniu ostra białaczka szpikowa ze środków publicznych w innych krajach.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

6.1.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie AOTM dokonano przeszukania następujących źródeł informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez PubMed),
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov),
- Centre for Reviews and Dissemination,
- strony wybranych agencji rządowych (EMA, FDA),

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 16 października 2013 roku (patrz załącznik AW1).

6.1.1.2. Kryteria włączenia/ wyłączenia

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu badań.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z ostrą białaczką szpikową	Badania przeprowadzone na populacji uwzględniającej ALL (ostra białaczka limfoblastyczna) i AML (ostra białaczka szpikowa) łącznie, w których sposób prezentacji wyników klinicznych uniemożliwia rodzaju białaczki
Interwencja	Substancja czynna klofarabina	brak
Komparatory	Dowolne	brak

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	m.in. czas przeżycia całkowitego, całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie, odsetek pacjentów, u których osiągnięto stan remisji całkowitej, czas pozostawania w stanie remisji, czas do wystąpienia progresji choroby, profil bezpieczeństwa;	brak
Typ badań	Randomizowane i nierandomizowane badania prospektywne	Serie przypadków, badania retrospektywne
Inne kryteria	brak	Badanie opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego, 1 faza badania klinicznego

Do przeglądu włączono:

- 3 - jednoramienne badania kliniczne (Kantarjian 2003, Burnett 2010, Kantarjian 2010), bez grupy kontrolnej, oceniające zastosowanie klofarabiny w monoterapii u pacjentów z AML;
- 6 - jednoramiennych badań klinicznych (Faderl 2005, Faderl 2006, Agura 2011, Becker 2011, Faderl 2012a, Scappini 2012), bez grupy kontrolnej, oceniające zastosowanie klofarabiny w skojarzeniu u pacjentów z AML;
- 2 - randomizowane kontrolowane badania kliniczne (Faderl 2008, Faderl 2012b), oceniające zastosowanie klofarabiny w porównaniu z cytarabiną u pacjentów z AML;
- 1 - jednoramienne badania kliniczne (Jeha 2009) bez grupy kontrolnej, oceniające zastosowanie klofarabiny w populacji pediatrycznej z AML;

Tabela 9. Metodyka badań włączonych do przeglądu

ID badania/ sponsor	Metodyka	Interwencje (dawka)	Populacja
Dorośli pacjenci z AML leczeni klofarabiną w monoterapii			
Kantarjian 2003 (CLO-221) / National Cancer Institute	Otwarte badanie kliniczne, jedno ramienne, bez grupy kontrolnej, 2 fazy, podtyp badania IV B	Clo 40mg/m ² przez 5 dni	Pacjenci z nawrotową/ oporną AML, MDS, ALL i CML-BP; całkowita liczba pacjentów włączona do badania n=62, (w tym AML n=31, co stanowi 50% wszystkich pacjentów w badaniu, MDS n=8, ALL n=12, CML-BP n=11); wiek pacjentów włączanych do badania powyżej 15 rż, ECOG PS 0-2;
Burnett 2010 (2 badania: UWCM-001, BIOV-121) /Genzyme	Dwa otwarte badania kliniczne (UWCM-001, BIOV-121), jedno ramienne, bez grupy kontrolnej, podtyp badania IV B	UWCM-001, BIOV-121: Clo 30mg/m ² przez 5 dni	Nieleczeni pacjenci z AML całkowita liczba pacjentów włączona do badania UWCM-001, n=40, a w badaniu BIOV-121 n=66, wiek pacjentów włączanych do badania BIOV-121 powyżej 70 lat albo 60-69 z stanem PS WHO >2 albo z współistniejącymi schorzeniami serca wiek pacjentów włączanych do badania UWCM-001 powyżej 65 lat, z przeciwwskazaniem do intensywnej chemioterapii
Kantarjian 2010 (CLASSIC II) /Genzyme	Otwarte badanie kliniczne, jedno ramienne, bez grupy kontrolnej, 2 fazy, podtyp badania IV B	Clo 30mg/m ² przez 5 dni	Nieleczeni pacjenci z AML, całkowita liczba pacjentów włączonych do badania n=116; wiek pacjentów włączanych do badania powyżej 60 lat, ECOG PS 0-2, i przynajmniej jeden źle rokujący czynnik np. >70 lat, ECOG PS =2
Dorośli pacjenci z AML leczeni klofarabiną w skojarzeniu			
Faderl 2005	Otwarte badanie kliniczne jedno ramienne, bez grupy kontrolnej, 1 i 2 faza, podtyp badania IV B	Clo 40mg/m ² w dniach 2-6 + Ara-C 1g/m ² w dniach 2-5	Pacjenci z nawrotową/ oporną AML, ALL, CML i z wysokim ryzykiem MDS całkowita liczba pacjentów włączonych do badania 1 fazy n=12 pacjentów (w tym AML=9, MDS=1, ALL=2) całkowita liczba pacjentów włączonych do badania 2 fazy n=20, (w tym AML=16, MDS =3, CML=1);

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

Faderl 2006	Otwarte badanie kliniczne, jedno ramienne, bez grupy kontrolnej, podtyp badania IV B	Clo 40mg/m ² przez 5 dni + Ara-C 1g/m ² przez 5 dni	Nowo zdiagnozowani pacjenci z AML i z wysokim ryzykiem MDS, całkowita liczba pacjentów włączonych do badania n=60 (w tym AML stanowi 90%)
Faderl 2008 (2004-0183) /Genzyme	randomizowane badanie kliniczne (RCT), z aktywną kontrolą, bez informacji o zaślepieniu, podtyp badania II A	Clo 30mg/m ² przez 5 dni + Ara-C 20 mg/m ² przez 14 dni vs Clo 30mg/m ² przez 5 dni	Nowo zdiagnozowani pacjenci z AML i z wysokim ryzykiem MDS, całkowita liczba pacjentów włączonych do badania n=70 (w tym w ramieniu Clo n=16 i ramieniu Clo + Ara-C n=54) pacjenci z AML stanowili 94%;
Agura 2011	Otwarte badanie kliniczne, jedno ramienne, bez grupy kontrolnej, podtyp badania IV B	Clo 40 mg/m ² + Ara-C 1 g/m ² przez 5 dni	Pacjenci z nawrotową/ oporną AML oraz pacjenci z nieleczoną AML (wśród nich pacjenci z wysokim ryzykiem wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem antracyklinami z powodu współistniejących chorób serca) całkowita liczba pacjentów włączonych do badania n=30, 40% pacjentów nie otrzymywało wcześniej leczenia związanego z AML, 43% pacjentów miało zdarzenia kardiologiczne (włączając w to: wszczepienie by-pass, zawał mięśnia sercowego, kardiomiopatie)
Becker 2011	Otwarte badanie kliniczne, jedno ramienne, bez grupy kontrolnej, 1 i 2 faza, podtyp badania IV B	Clo 15-25 mg/m ² + Ara-C 2 g/m ² przez 5 dni + G-CSF 5 mcg/ kg mc (GCLAC)	Pacjenci z nawrotową/ oporną AML całkowita liczba pacjentów włączonych do badania n=50
Faderl 2012a	Badanie kliniczne, jedno ramienne, z historyczną grupą kontrolną, podtyp badania IV B	Clo 20 mg/m ² przez 5 dni + Ara-C 20 mg 2x dziennie przez 10 historyczna grupa kontrolna: Clo 20 mg/m ² przez 5 dni + Ara-C 20 mg 2x dziennie przez 14	Pacjenci z nieleczoną AML, całkowita liczba pacjentów włączonych do badania n=60 (w tym AML stanowi 100%) całkowita liczba pacjentów włączonych do historycznej grupy kontrolnej n=79 pacjentów (w tym AML stanowi 95%)
Faderl 2012b (CLASSIC I) /Genzyme	Randomizowane badanie kliniczne (RCT), placebo - kontrolowane, podwójnie zaślepienie, 3 faza, podtyp badania II A	Ara-C 1 g/m ² + Clo 40 mg/m ² przez 5 dni vs PLA + Ara-C 1 g/m ² przez 5 dni	Pacjenci z nawrotową/ oporną AML całkowita liczba pacjentów włączonych do badania n=326 (zrandomizowana ilość pacjentów), w tym ramieniu PLA + Ara-C n=162, natomiast w ramieniu Clo + Ara-C n=158 wiek pacjentów włączanych do badania powyżej 55 lat
Scappini 2012	Otwarte badanie kliniczne, jedno ramienne, bez grupy kontrolnej, podtyp badania IV B	Clo 22,5 mg/m ² + Ara-C 1 g/m ²	Pacjenci z nawrotową/ oporną AML po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia całkowita liczba pacjentów włączonych do badania n=47
Pacjenci pediatryczni z AML leczeni klofarabiną			
Jeha 2009	Otwarte badanie kliniczne, jedno ramienne, bez grupy kontrolnej, 2 fazy, podtyp badania IV B	Clo 52mg/m ² przez 5 dni	Pacjenci pediatryczni z oporną i nawrotową AML całkowita liczba pacjentów włączonych do badania n=42

Bd – brak danych; **PLA** – placebo; **Clo** – klofarabina; **Ara-C** – cytarabina; **ALL** – acute lymphoblastic leukaemia - ostra białaczka limfoblastyczna; **AML** – acute myeloid leukaemia - ostra białaczka szpikowa; **CML-BP** - chronic myeloid leukemia in blastic phase - przewlekła białaczka szpikowa w fazie blastycznej; **MDS** – myelodysplastic syndrome - zespoły mielodysplastyczne; **CLL** – chronic lymphocytic leukemia – przewlekła białaczka limfatyczna; **PS ECOG** - Performance Status Eastern Cooperative Oncology Group – Skala Sprawności według Europejskiej Kooperatywnej Grupy ds. Onkologii; Podtyp badania zgodnie z wytycznymi AOTM 2009;

W populacji pediatrycznej wykluczono dwa badania (Jeha 2004 i Hijiya 2009), powodem wykluczenia była 1 faza badania klinicznego. Dodatkowo ze względu na retrospektywny charakter analizy wykluczono badanie Becker 2013.

Tabela 10. Rodzaje i definicje punktów końcowych uwzględnionych w przeglądzie.

Punkt końcowy	Interpretacja/definicja
Współczynnik ogólnej remisji (OR)	(Liczba pacjentów z CR + Liczba pacjentów z CRp) ÷ Liczba pacjentów zakwalifikowanych, którzy otrzymali klofarabinę
Całkowita remisja (CR)	Pacjenci, którzy spełniają wszystkie poniższe kryteria: – brak dowodów na krążące blasty lub chorobę pozaszpikową; – szpik kostny M1 ($\leq 5\%$ blastów); – poprawa liczby płytek w krwi obwodowej (płytki $\geq 100 \times 10^9/l$ i ANC (bezwzględna liczba neutrofilii) $\geq 1,0 \times 10^9/l$).
Całkowita remisja przy braku całkowitej poprawy płytek (CRp)	Pacjenci którzy spełnili wszystkie kryteria CR z wyjątkiem poprawy liczby płytek do $> 100 \times 10^9/l$ albo ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$;
Przeżycie całkowite (OS)	Definiowany jako czas od randomizacji / rozpoczęcia leczenia do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny;

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

Tabela 11. Wyniki skuteczności klinicznej zastosowania klofarabiny w populacji pacjentów z AML

Badanie	Interwencja	Populacja	Mediana wieku, (zakres)	Liczba pacjentów w z AML	OR Rate dla pacjentów z AML (%)	CR Rate dla pacjentów z AML (%)	CRp Rate dla pacjentów z AML (%)	Mediana przeżycia całkowitego [mc]	Mediana przeżycia całkowitego - inne
Dorośli pacjenci z AML leczeni klofarabiną w monoterapii									
Kantarjian 2003	Clo 40mg/ m ₂	Pacjenci z nawrotową/ oporną AML, MDS, ALL CML-BP	54 (19-82) ¹	31	55%	42%	13%	bd	bd
Burnett 2010 (UWCM-001, BIOV-121)	Clo 30mg/m ₂	Nieleczeni pacjenci z AML	71 (60-84) ²	106 ²	48% ²	32% ²	16% ²	4,37 (95%CI 2,99-6,9) ²	mediana OS dla pacjentów z CR 10,8 mc 12 mc przeżycie =50% dla pacjentów >2 kursów, =10% dla pacjentów z 1 kursem
Kantarjian 2010	Clo 30mg/m ₂	Nieleczeni pacjenci z AML	71 (60-88)	116	46% (51/112)	38% (42/112)	8% (9/112)	9,43 (95%CI 6,44-12,18)	mediana OS dla pacjentów z CR 16,55 mc
Dorośli pacjenci z AML leczeni klofarabiną w skojarzeniu									
Faderl 2005	Clo 40mg/m ₂ + Ara-C 1g/m ₂	Pacjenci z nawrotową/ oporną AML, ALL, CML i z wysokim ryzykiem MDS	Faza 1: 56 (23-74) Faza 2: 63 (18-84)	25 ³	40% ³ (10/25)	28% ³ (7/25)	12% ³ (3/25)	5.5 (0.2 - 15.2 i dłużej) ³	mediana OS dla pacjentów z odpowiedzią 7.9 mc (1.7 - 8.3 i dłużej)
Faderl 2006	Clo 40mg/m ₂ + Ara-C 1g/m ₂	Pacjenci nowo zdiagnozowani AML i z wysokim ryzykiem MDS	61 (50-74)	60	60%	52%	8%	18,2 (10,2 – 26,5)	mediana OS dla pacjentów z CR 23,5 mc (1,2 – 26,3+)
Faderl 2008	Clo 30mg/m ₂ + Ara-C 20 mg/m ₂ vs Clo 30mg/m ₂	Nowo zdiagnozowani AML i z wysokim ryzykiem MDS	71 (60-83) ⁶	70 ⁴	59% ⁴	56% ⁴	3% ⁴	11,4 vs 5,8 odpowiednio dla clo + Ara-C i clo brak różnicy IS	bd

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

Agura 2011	Clo 40 mg/m ² + Ara-C 1 g/m ² przez 5 dni	Pacjenci z nawrotową/ oporną AML oraz pacjenci z nieleczoną AML	67 (38-82)	30	53% (16/30)	47% (14/30)	7% (2/30)	6 (0-60)	12 mc przeżycie = 35%
Becker 2011	Clo 15-25 mg/m ² + Ara-C 2 g/m ² + G-CSF 5 mcg/ kg mc	Pacjenci z nawrotową/ oporną AML	53 (19-69)	50	61%	46%	15%	9 (95%CI 5,2 – 13)	bd
Faderl 2012a	Clo 20 mg/m ² + Ara-C 20 mg 2x dziennie	Pacjenci z nieleczoną AML	69,5 (60-81)	60	(40/60) 66% vs 67% Odpowiednio dla Clo + Ara-C i historycznej grupy kontrolnej; brak różnicy IS	(35/60) 58% vs 62% Odpowiednio dla Clo + Ara-C i Hist. grupy kont.; brak różnicy IS	(5/60) 8% vs 5% Odpowiednio dla Clo + Ara-C i Hist. grupy kont.; brak różnicy IS	12,7 (95%CI 8,8 - nie ustalone) vs 11,5 (95%CI, 8,4–18,2) Odpowiednio dla Clo + Ara-C i Hist. grupy kont.; brak różnicy IS	mediana OS dla pacjentów z odpowiedzią 24,2 mc (95%CI, 17 - nie ustalone)
Faderl 2012b	Ara-C 1 g/m ² + Clo 40 mg/m ² vs Ara-C 1 g/m ² + PLA	Pacjenci z nawrotową/ oporną AML	67 (55-82) ⁵	162 ⁵	46,9% vs 22,9% odpowiednio dla Ara-C + Clo i Ara-C + PLA; p<0,01	35,2% vs 17,8% odpowiednio dla Ara-C + Clo i Ara-C + PLA; p<0,01	11,7% vs 5%	6,6 vs 6,3 odpowiednio dla Ara-C + Clo i Ara-C + PLA, p=1,0	Okres przeżycia bez nawrotu choroby dla Ara-C + Clo 7,1 mc vs 1,7 mc odpowiednio dla Ara-C + Clo i Ara-C + PLA, p=0,04
Scappini 2012	Clo 22,5 mg/m ² + Ara-C 1 g/m ²	Pacjenci z nawrotową/ oporną AML	50,5 (21-71)	47	60,5%	51%	bd	6,47 (0,13 – 50,3)	mediana OS dla pacjentów z odpowiedzią 15,7 (1,9 – 50,3)
Pacjenci pediatryczni z AML leczeni klofarabiną									
Jeha 2009	Clo 52 mg/m ²	Pacjenci pediatryczni z oporną i nawrotową AML	13 (2-22)	42	2% (1/42)	0%	2% (1/42)	bd	bd

Bd – brak danych; **PLA** – placebo; **Clo** – klofarabina; **Ara-C** – cytarabina; **ALL** – acute lymphoblastic leukaemia - ostra białaczka limfoblastyczna; **AML** – acute myeloid leukaemia - ostra białaczka szpikowa; **CML-BP** - chronic myeloid leukemia in blastic phase - przewlekła białaczka szpikowa w fazie blastycznej; **MDS** – myelodysplastic syndrome - zespoły mielodysplastyczne; **CLL** – chronic lymphocytic leukemia – przewlekła białaczka limfatyczna; **OR** – overall response - ogólna odpowiedź; **CR** – complete response - całkowita remisja; **CRp** – CR with incomplete platelets recovery - całkowita remisja bez degradacji płytek krwi; **mc** – miesiąc; 1 mc trwa 4,35 tygodnia; **1** – wartość dla wszystkich pacjentów (z AML, MDS, ALL, CML-BP) włączonych do badania; **2** - wartość dla dwóch badań UWCM-001, BIOV-121; **3** - wartości dla fazy 1 i 2; **4** – wartość dla całej populacji w badaniu, uwzględniająca ramię Clo + Ara-C i Clo; **5** - wartość dla ramienia Ara-C + Clo; **6** - wartość uwzględnia całkowitą populację (AML + MDS), AML stanowił 94% całkowitej populacji;

W populacji pediatrycznej wykluczono dwa badania (Jeha 2004 i Hijiya 2009). W badaniach tych populacja z AML wynosiła 8 i 5 odpowiednio dla badania Hijiya 2009 i Jeha 2004. CR rate wynosił 13% i 20%, natomiast OR rate 25% i 100% odpowiednio dla badania Hijiya 2009 i Jeha 2004.

Do retrospektywnego porównania (Becker 2013) wykorzystano dane z otwartego badania klinicznego opublikowane przez Becker 2011 dotyczące zastosowania klofarabiny + Ara-C 2 g/m² + G-CSF 5 mcg/ kg mc (GCLAC) oraz historyczne dane pacjentów z AML leczonych schematem fludarabina 30 mg/m² + Ara-C 2 g/m² + G-CSF 5 mcg/ kg mc (FLAG) i fludarabina 30 mg/m² + Ara-C 2 g/m² (FA). Wskaźnik CR wyniósł 46% (21/46), 27% (22/81) i 20% (4/20), natomiast OS wyniósł 8,8 mc, 3,8 mc i 3,3 mc odpowiednio dla schematu GCLAC, FLAG i FA. W ramach wielomiarowej analizy wskaźnika CR wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść schematu GCLAC vs FAG/FA [OR = 4,26; p=0,003]. Analiza przeżycia całkowitego wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść schematu GCLAC vs FA [HR=0,39; p<0,0001] oraz na nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w przypadku schematu GCLAC vs FAG [HR=0,58; p=0,09].

6.1.2.1.1. Inne odnalezione informacje

Ziogas et al. A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials of Induction Treatments in Acute Myeloid Leukemia in the Elderly. Clinical Therapeutics 33, 3, 2011

Cel / Metody: W celu oceny rzeczywistej skuteczności terapii indukcyjnej u starszych pacjentów z AML przeprowadzono siecią meta-analizę badań RCT. Meta analiza sieciowa uwzględnia wyniki bezpośrednich jak i pośrednich porównań włączonych do analizy interwencji. Analizą objęto badania z randomizacją, w których porównywano stosowanie różnych schematów indukcyjnej chemioterapii u starszych pacjentów (> 60 lat) z AML. Do meta-analizy sieciowej włączono 65 badań RCT (15 110 pacjentów).

Terapią referencyjną, do której porównywano wszystkie interwencje był najczęściej stosowany w praktyce klinicznej, schemat daunorubicyna 30 – 60 mg /m² przez 3 dni + cytarabina 100 mg/m² przez 7 – 10 dni. Skuteczność kliniczną oceniano w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR).

Wyniki: W porównaniu z grupą otrzymującą schemat daunorubicyna + cytarabina stwierdzono:

- większe prawdopodobieństwo wystąpienia wyższego wskaźnika CR w grupie pacjentów otrzymujących następujące interwencje: ATRA + idarubicyna + cytarabina [OR(95%CI): 1,93(1,06-3,49), p<0,05], idarubicyna + cytarabina + lomustyna [OR(95%CI): 1,76(1,08-2,88), p<0,05];
- mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia wyższego wskaźnika CR w grupie pacjentów otrzymujących następujące interwencje: brak leczenia [OR(95%CI): 0,01(0,001-0,19), p<0,01], klofarabina [OR(95%CI): 0,15(0,04-0,58), p<0,05], gemtuzumab, daunorubicyna + topotecan [OR(95%CI): 0,03(0,002-0,64), p<0,05];
- w przypadku pozostałych porównań nie osiągnięto istotnej statystycznie różnicy.

Uwagi analityka: Ze względu na datę publikacji wyników meta-analizy (Ziogas 2011) wykorzystano dane tylko z jednego badania typu RCT (Faderl 2008) n=16, tym samym nie uwzględniono wyników badania RCT (Faderl 2012b) n=162, CR rate 35,6%. W badaniu Faderl 2008 CR rate dla pacjentów otrzymujących C10 wyniósł 31,3%, natomiast dla pacjentów otrzymujących C10 w skojarzeniu z niskimi dawkami cytarabiny wyniósł 63%. W meta-analizie sieciowej wykorzystano wartość CR dla ramienia C10 stosowanej w monoterapii.

Zgodnie z wytycznymi AOMT 2009 „w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego”. Wytyczne dopuszczają w uzasadnionych przypadkach zastosowanie meta-analizy sieciowej jako metody wykonywania porównań pośrednich.

6.1.2.2. Bezpieczeństwo

Tabela 12. Najczęstsze działania toksyczne 3-4 stopnia (częstotliwość ≥5%) w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną klofarabina + cytarabina (na podstawie publikacji Faderl 2012b)

Niehematologiczne działania toksyczne	Klofarabina + Cytarabina, n=161		
	Stopień toksyczności 3 n (%)	Stopień toksyczności 4 n (%)	Łącznie n (%)
Jakiegokolwiek	77 (48)	47 (29)	124 (77)
Neutropenia z gorączką	72 (45)	4 (2)	78 (47)
Hipokaliemia	24 (15)	5 (3)	29 (18)

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

Niehematologiczne działania toksyczne	Klofarabina + Cytarabina, n=161		
	Stopień toksyczności 3 n (%)	Stopień toksyczności 4 n (%)	Łącznie n (%)
Małopłytkowość	2 (1)	24 (15)	26 (16)
Zapalenie płuc	19 (12)	3 (2)	22 (14)
Niedokrwistość	18 (11)	3 (2)	21 (13)
Neutropenia	1 (1)	16 (10)	17 (11)
Podwyższone AST	16 (10)	1 (1)	17 (11)
Podwyższone ALT	16 (10)	0	16 (10)
Bakteriemia	12 (7)	3 (2)	15 (9)
Nadciśnienie	13 (8)	1 (1)	14 (9)
Biegunka	13 (8)	0	13 (8)
Zakażenia enterokokowe z bakterią	12 (7)	1 (1)	13 (8)
Leukopenia	0	9 (6)	9 (6)
Zmęczenie	9 (6)	0	9 (6)
Posocznica	4 (2)	4 (2)	8 (5)
Bakteriemia gronkowcowa	10 (6)	0	10 (6)
Hiperglikemia	9 (6)	0	9 (6)
Ostra niewydolność nerek	6 (4)	2 (1)	8 (5)
Hyponatremia	9 (6)	0	9 (6)
Niedociśnienie	7 (4)	3 (2)	10 (6)
Zwiększone stężenie bilirubiny	7 (4)	1 (1)	8 (5)
Podwyższona aktywność lipazy	6 (4)	2 (1)	8 (5)
Hipokalcemia	7 (4)	1 (1)	8 (5)

Wśród najczęstszych (częstotliwość $\geq 10\%$ pacjentów) działań toksycznych w grupie pacjentów w wieku ≥ 55 lat (mediana wieku 67 lat) przyjmujących terapię skojarzoną klofarabina + cytarabina (klofarabina w dawce 40 mg/m^2 dziennie przez 5 dni) w ramach leczenia nawrotowej lub opornej ostrej białaczki szpikowej raportowano:

- Stopień toksyczności 3: neutropenia z gorączką (45%), hipokaliemia (15%), zapalenie płuc (12%), niedokrwistość (11%), podwyższone AST (10%), podwyższone ALT (10%).
- Stopień toksyczności 4: małopłytkowość (15%), neutropenia (10%).

Tabela 13. Działania toksyczne 2-3 stopnia w grupie pacjentów leczonych klofarabiną (na podstawie publikacji Faderl 2008)

Niehematologiczne działania toksyczne	klofarabina, n=16	
	Stopień toksyczności 2 lub niższy n (%)	Stopień toksyczności 3 lub wyższy n (%)
Biegunka	12 (75)	0
Nudności	12 (81)	0
Hiperbilirubinemia	4 (25)	6 (38)
Zapalenie błony śluzowej	2 (13)	1 (6)
Transaminaza glutaminowo-pirogronowa (AIAT) \uparrow	6 (38)	4 (25)
Wysypki skórne	7 (44)	2 (13)
Ból głowy	6 (38)	0

Niehematologiczne działania toksyczne	klofarabina, n=16	
	Stopień toksyczności 2 lub niższy n (%)	Stopień toksyczności 3 lub wyższy n (%)
Wymioty	9 (56)	0
Obrzęk	6 (38)	0
Aminotransferaza glutaminowo-szczawiowoocetowa w surowicy (AspAT) ↑	2 (13)	3 (19)
Anoreksja	3 (19)	0
Fosfataza alkaliczna ↑	3 (19)	0
Kreatynina ↑	3 (19)	2 (13)
Ostra niewydolność nerek	0	3 (19)
Zmęczenie	3 (19)	0
Migotanie przedsionków	1 (6)	2 (13)
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół dłoniowo-podeszwy, zespół ręka-stopą)	2 (13)	0
Zaczerwienienie twarzy	1 (6)	0
Świąd	2 (13)	0
Ucisk w klatce piersiowej	0	0

Wśród najczęstszych (częstotliwość $\geq 10\%$ pacjentów) niehematologicznych działań toksycznych w grupie pacjentów w wieku ≥ 60 lat (mediana 71 lat, zakres 60-83 lata) przyjmujących klofarabinę (w dawce 30 mg/m^2 dziennie przez 5 dni) w ramach I linii leczenia ostrej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych o wysokim ryzyku w skali IPSS (International Prognostic Scoring System) raportowano:

- Stopień toksyczności 2 lub niższy: nudności (81%), biegunka (75%), wymioty (56%), wysypki skórne (44%), wzrost transaminazy glutaminowo-pirogronowej (38%), bóle głowy (38%), obrzęki (38%), hiperbilirubinemia (25%), anoreksja (19%), wzrost fosfatazy alkalicznej (19%), wzrost kreatyniny (19%), zmęczenie (19%), zapalenie błony śluzowej (13%), wzrost aminotransferazy glutaminowo-szczawiowoocetowej w surowicy (13%), zespół ręka-stopą (13%) oraz świąd (13%).
- Stopień toksyczności 3 lub wyższy: hiperbilirubinemia (38%), wzrost transaminazy glutaminowo-pirogronowej (25%), wzrost aminotransferazy glutaminowo-szczawiowoocetowej w surowicy (19%), ostra niewydolność nerek (19%), wysypki skórne (13%), wzrost kreatyniny (13%), migotanie przedsionków (13%).

Dodatkowo zaobserwowano: zapalenie płuc bakteryjne (19%), zapalenie płuc grzybicze (6%), sepsa (38%), gorączka o nieznanym pochodzeniu (25%), skórna infekcja herpes simplex (6%), antygenemia CMV (6%).

W badaniach RCT (Faderl 2008, Faderl 2012b) najczęściej raportowane działania niepożądane (≥ 3) to: hiperbilirubinemia, ostra niewydolność nerek, wzrost transaminaza (AIAT) i aminotransferaza (AspAT) neutropenia z gorączką, trombocytopenia.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych (≥ 3) w otwartych badaniach bez grupy kontrolnej (Kantarjian 2003, Faderl 2005, Faderl 2006, Jeha 2009, Burnett 2010, Kantarjian 2010, Agura 2011, Faderl 2012a, Scappini 2012) związanych z zastosowaniem klofarabiny należą: niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, neutropenia z gorączką, zmęczenie, pancytopenia, biegunka, nudności, gorączka, wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wzrost ALT /AST, hiperbilirubinemia, zapalenie płuc, sepsa.

6.1.2.2.1. Inne odnalezione informacje

W celu uzupełnienia oceny bezpieczeństwa stosowania klofarabiny, w analizie podmiotu odpowiedzialnego przeanalizowano dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),

Charakterystyka Produktu Leczniczego - Evoltra®

Działania niepożądane

Przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego informacje dotyczące bezpieczeństwa klofarabiny opierają się na danych uzyskanych z badań klinicznych, podczas których 115 pacjentów (>1 i ≤21 lat) z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) lub z ostrą białaczką szpikową (AML) otrzymało przynajmniej jedną zalecaną dawkę klofarabiny 52 mg/m² na dobę przez 5 kolejnych dni.

Niemal u wszystkich (98%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, uznane przez badaczy jako związane ze stosowaniem klofarabiny. Najczęściej opisywano: nudności (61%), wymioty (59%), gorączkę z neuropatią (35%), ból głowy (24%), wysypkę (21%), biegunkę (20%), świąd (20%), gorączkę (19%), zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej (15%), przewlekłe zmęczenie (14%), lęk (12%), zapalenie błon śluzowych (11%) i uderzenia gorąca (11%). U 68 (59%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane związane z klofarabiną. Po podaniu klofarabiny w dawce 52 mg/m² na dobę jeden pacjent odstąpił od leczenia ze względu na hiperbilirubinemię 4. stopnia nasilenia, która została uznana za związaną ze stosowaniem klofarabiny. Trzech pacjentów zmarło wskutek następujących zdarzeń niepożądanych uznanych przez badacza jako związane z leczeniem klofarabiną: niewydolność oddechowa, uszkodzenie komórek wątrobowych i zespół przeziębienia włośniczek (jedna osoba), posocznica i niewydolność wielonarządowa (jedna osoba) oraz wstrząs septyczny i niewydolność wielonarządowa (jedna osoba).

Raport EMA – SCIENTIFIC DISCUSSION (SD)

Bezpieczeństwo

Badania kliniczne dotyczące klofarabiny stosowanej u 132 pacjentów pediatrycznych (1-21 lat) w leczeniu ALL lub AML, wykazały występowanie najczęstszych działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku. Klofarabina była podawana w dawce 52 mg/m² na dobę u 115 pacjentów (87%); 14 pacjentów przyjmowało dawkę mniejszą a 3 - większą niż rekomendowana. 131 pacjentów doświadczyło co najmniej 1 działania niepożądanego, a niemal wszyscy - działań niepożądanych związanych z leczeniem. Najczęściej były to: toksyczności występujące w układzie pokarmowym (wymioty, nudności, biegunka), toksyczności hematologiczne (neutropenia z gorączką, neutropenia), bóle głowy, gorączka.

W innym badaniu działania niepożądane stopnia 5 według skali NCI CTC *Toxicity Grade* zarejestrowano u 24 pacjentów (18,2%), natomiast stopnia 4 - u 30 pacjentów (22,7%). Wśród działań niepożądanych stopnia 5 wymieniono sepsę: 5 (3,8%), zapalenie płuc: 1 (0,8%), zaburzenia oddychania: 1 (0,8%), wstrząs septyczny: 4 (3%) oraz niewydolność wielonarządową: 7 (5,3%).

U 129 pacjentów (98% całej populacji) wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane, które uznano jako mające związek z klofarabiną. Najczęściej opisywane działania niepożądane to: nudności (61% pacjentów), wymioty (61%) oraz neutropenia z gorączką (32%). Tylko 2 pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. Bóle głowy, zmęczenie i zaparcia wykazywały tendencję do wzrostu częstości występowania wraz z wiekiem, podczas gdy częstość występowania zapalenia skóry i kaszlu spadało wraz z wiekiem.

Sprawozdania FDA dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku

FDA, zwraca uwagę brak badań klinicznych dotyczących interakcji między lekami chociaż, na podstawie badań *in vitro* wykazano wpływ inhibitorów cytochromu P450 na metabolizm klofarabiny. Brak także badań dotyczących podawania leku u pacjentów z dysfunkcją nerek lub wątroby, w związku z czym zaleca się dużą ostrożność w przypadku stosowania leku u pacjentów z tego typu schorzeniami. Nie wykazano związku pomiędzy poziomem ekspozycji na lek a poziomem odpowiedzi na leczenie lub występowania toksyczności

Źródło: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4210b_02_03_clofarabine%20clinpharmsum.pdf

Działania niepożądane związane ze stosowaniem leku obejmują: nudności, wymioty, toksyczność hematologiczną, gorączkę, neutropenię, toksyczność wątroby i dróg żółciowych, infekcje nerek. Klofarabina może spowodować uogólnioną odpowiedź zapalną (SIRS), przejawiającą się wystąpieniem: przyspieszonego oddechu, tachykardii, niedociśnienia, wstrząsu i niewydolności wielonarządowej. Ponadto

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

podkreśla się brak danych dotyczących bezpieczeństwa klofarabiny podawanej w leczeniu osób starszych i kobiet w ciąży.

Według DODP (The Medical Reviewer, Division of Oncology Drug Products), CDER (Center for Drug Evaluation and Research), FDA, w zgodzie z ODAC (Oncologic Drugs Advisory Committee), wniosek na zastosowanie klofarabiny w populacji pediatrycznej AML nie został zaakceptowany.

Źródło: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4210b_02_04_clofarabine%20medicallsum.pdf

W 2008 FDA podkreśla, że stosowanie leku może spowodować spadek poziomu obwodowych komórek białaczki. Należy monitorować pacjentów w trakcie leczenia w kierunku objawów zespołu lizy guza. Stosowanie leku może wywołać zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS) i zapalenia włośniczek, zwiększyć aktywność enzymów wątrobowych i spowodować uszkodzenia płodu. Pacjenci, którzy wcześniej poddani byli transplantacji z krwiotwórczych komórek macierzystych mogą być narażeni na większe ryzyko hepatotoksyczności po leczeniu klofarabiną (40 mg/m²) w połączeniu z etopozydem (100 mg/m²) i cyklofosfamidem (440 mg/m²). Hepatotoksyczność była zgłaszana w badaniach 1/2 fazy, dotyczących stosowania klofarabiny u dzieci i młodzieży z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną

Źródło: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm122093.htm>

W informacjach z lutego 2011 roku na temat bezpieczeństwa klofarabiny FDA opierając się na wynikach najnowszych badań dotyczących klofarabiny podawanej w terapii skojarzonej z etopozydem i cyklofosfamidem, wymienia jako najczęstsze działania niepożądane: neutropenię, gorączkę, hipotensję, sepsę i zapalenie płuc. U 2% pacjentów przerwano leczenie w związku z występowaniem działań niepożądanych, w tym hiperbilirubinemii 4 stopnia. Wskazuje się na ograniczanie wiarygodności wyników związane wielkością prób oraz brak randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych dotyczących profilu bezpieczeństwa klofarabiny.

Źródło: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM242026.pdf>

W 2013 FDA (Center for Drug Evaluation and Research (CDER)) dokonał zmiany w charakterystyce produktu leczniczego Clofar (clofarabina) w rozdziale działania niepożądane. Dodano informacje o:

Działań niepożądanych (po wprowadzeniu leku do obrotu):

- Zaburzenia żołądka i jelit: krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym przypadki śmiertelne).
- Odnotowano również inne złuszczające choroby

Interakcji z innymi lekami

Nie przeprowadzono badań in-vivo dotyczących interakcji klofarabiny.

Szczególnych grup pacjentów:

- Pacjenci z niewydolnością nerek

Należy zmniejszyć początkową dawkę Clofar o 50% u pacjentów z klirensiem kreatyniny od 30 do 60 ml / min. Brak jest wystarczających danych, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml / min lub u pacjentów dializowanych.

Farmakokinetykę klofarabiny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i prawidłową czynnością nerek uzyskano z analizy farmakokinetyki populacyjnej trzech badań pediatrycznych i dwóch badań w populacji dorosłych.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny od 60 do mniej niż 90 ml / min (n = 47) i klirensiem kreatyniny 30 do mniej niż 60 ml / min (n = 30), średnia wartość AUC dla klofarabiny wzrosła odpowiednio o 60% i 140%, w stosunku do pacjentów z normalną (N = 66) czynnością nerek (klirens kreatyniny większy niż 90 ml / min).

- Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie badano działania leku Clofar u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm338244.htm>

7. Podsumowanie

7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 09.08.2013 r., znak MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13, Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: „klofarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.92.0” – ostra białaczka szpikowa.

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz opinii ekspertów, a w zakresie oceny farmakoekonomicznej - ograniczenie do analizy danych epidemiologicznych oraz danych zgromadzonych przez NFZ.

Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 28.08.2013 r. pismem znak MZ-PLA-460-19199-3/DJ/13.

Problem zdrowotny

Ostra białaczka szpikowa (AML; acute myeloblastic leukemia) jest nowotworem złośliwym układu białokrwinkowego. Charakteryzuje się obecnością klonu transformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopoezy. Komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach. Klon białaczkowy powstaje w wyniku transformacji komórki macierzystej lub wczesnych komórek progenitorowych. Wskutek zablokowania procesu różnicowania i dojrzewania może on wykazywać dużą różnorodność cech morfocytochemicznych, immunofenotypowych, cytogenetycznych i molekularnych.

Podstawą rozpoznania są cytologiczne i cytochemiczne badania krwi i szpiku oraz badania cytogenetyczne, molekularne i immunologiczne.

AML u dzieci stanowi tylko 15% ostrych białaczek, natomiast u dorosłych ~ 80%. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi ~ 65 lat. Białaczki występują częściej u mężczyzn niż u kobiet (3:2). Zapadalność roczna całej populacji wynosi średnio 3-4/100 000 i rośnie. W Polsce każdego roku odnotowuje się ponad 700 nowych zachorowań. W ciągu ostatnich 10 lat odnotowano znaczący wzrost zachorowalności na AML.

Głównym celem terapeutycznym w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie (remisja choroby), a następnie przeprowadzenie przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (hematopoetycznych) (HSCT), który może zapewnić długotrwałe wyleczenie i skutkiem tego, dłuższe przeżycie.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie rekomendacji klinicznych PUO 2011, opisanych metod leczenia i aktualnych danych NFZ można stwierdzić, iż opcjami alternatywnymi najczęściej aktualnie stosowanymi we wskazanym wskazaniu są cytarabina, daunorubicyna, kladribina i idarubicyna.

Efektywność kliniczna

Siła dowodów naukowych dla większości badań dotyczących klofarabiny stosowanej w populacji pacjentów z AML jest niska. Zgodnie z hierarchią doniesień naukowych w Wytycznych AOTM, większość badań włączonych do przeglądu są badaniami opisowymi, sklasyfikowanymi do grupy IVB (seria przypadków – badanie posttest) uwzględniono też dwa badania RCT, sklasyfikowane jako badania grupy IIA (badania eksperymentalne - poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją).

Analizowaną populacją byli dorośli pacjenci (większości badań >60 roku życia) z nawrotową/ oporną na leczenie AML (6/11 badań) oraz pacjenci z nowo zdiagnozowaną AML (5/11 badań). Do przeglądu włączono tylko jedno badanie dotyczące populacji pediatrycznej z nawrotową i oporną na leczenie AML.

Zastosowanie klofarabiny, zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej wiązało się z uzyskaniem korzyści w zakresie odpowiedzi na leczenie (całkowita remisja). W jednym badaniu RCT porównującym klofarabinę podawaną w skojarzeniu z cytarabiną vs cytarabiną + placebo (Faderl 2012b) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w przeżyciu całkowitym.

W populacji dorosłych pacjentów z AML leczonych klofarabiną w monoterapii

W badaniach bez grupy kontrolnej całkowita remisja wynosiła od 32% do 42%, ogólna odpowiedź od 46% do 55%, natomiast mediana OS wynosiła od 4,37 mc do 9,43 mc.

W populacji pacjentów dorosłych z AML leczonych klofarabiną w skojarzeniu

W badaniach RCT całkowita remisja wynosiła od 35,2% do 56%, ogólna odpowiedź od 46,9% do 59%, natomiast mediana OS wynosiła od 6,6 mc do 11,4 mc (w badaniu Faderl 2008 dla ramienia Ara-C + Clo).

W badaniu RCT Faderl 2012b wykazano istotną statystycznie różnicę CR i w okresie przeżycia bez nawrotu choroby na korzyści terapii klofarabiną w skojarzeniu z niskimi dawkami cytarabiny.

W badaniach bez grupy kontrolnej całkowita remisja wynosiła od 28% do 58%, ogólna odpowiedź od 40% do 60,5%, natomiast mediana OS wynosiła od 5,5 mc do 18,2 mc.

W populacji pediatrycznej

W jednym włączonym do przeglądu badaniu bez grupy kontrolnej oceniającym zastosowanie klofarabiny w populacji pediatrycznej całkowita remisja wynosiła 0%, ogólna odpowiedź 2%, natomiast w przypadku OS nie przedstawiono danych.

Bezpieczeństwo stosowania

Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z zastosowaniem klofarabiny należą: bóle głowy, neutropenia, gorączka, zmiany skórne, działania niepożądane występujące w obrębie przewodu pokarmowego (biegunka, wymioty, nudności, wymioty, bóle brzucha) oraz zmęczenie i zmiany w stężeniach ALT i AST. Ponadto, klofarabina może spowodować uogólnioną odpowiedź zapalną (SIRS) przejawiającą się wystąpieniem: przyspieszonego oddechu, tachykardii, niedociśnienia, wstrząsu i niewydolności wielonarządowej. Niemal u wszystkich pacjentów przyjmujących klofarabinę występuje co najmniej jedno działanie niepożądane, jednak większość występujących dolegliwości cechuje się nasileniem 1/2/3 stopnia.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów odnoszących się do rekomendowanych terapii stosowanych w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. Dwie z odnalezionych rekomendacji wymieniało klofarabinę, jako lek stosowany w badaniach klinicznych (European LeukemiaNet 2010 i British Society for Haematology 2006), a 3 spośród nich, NCCN 2013, PUO 2011 oraz Greater Manchester and Cheshire Cancer Network 2011, zalecały stosowanie klofarabiny w leczeniu dorosłych pacjentów z AML.

Odnaleziono także 1 rekomendację refundacyjną – PTAC z 2012 r., która pozytywnie odnosi się do finansowania klofarabiny stosowanej w opornych na leczenie nawrotach ostrej białaczki szpikowej lub ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów pediatrycznych.

Status i warunki finansowania w Polsce

Obecnie klofarabina (Evoltra) objęta jest 100% refundacją (lek dostępny bezpłatnie) w ramach chemioterapii we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży (...). Natomiast we wskazaniu ostra białaczka szpikowa, klofarabina jest finansowana w ramach chemioterapii niestandardowej.

Otrzymane dane z NFZ wskazują, iż w latach 2011, 2012 oraz w miesiącach od stycznia do czerwca 2013 roku preparatem Evoltra® (klofarabina) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa (C92.0) w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa leczonych było odpowiednio 4, 10 i 2 pacjentów. Ogółem w latach 2011, 2012, I-VI.2013 substancjami czynnymi we wskazaniu C92.0 w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa leczonych było odpowiednio: 39, 57 i 40 pacjentów.

8. Piśmiennictwo

1. Agura E.Cooper. 2011. Report of a phase II study of clofarabine and cytarabine in de novo and relapsed and refractory AML patients and in selected elderly patients at high risk for anthracycline toxicity. *Oncologist* 16:197-206.
2. Balwierz W. (red), Ostre białaczki szpikowe. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2011
3. Burnett, A. K. R. 2010. European development of clofarabine as treatment for older patients with acute myeloid leukemia considered unsuitable for intensive chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28:2389-2395.
4. Becker et al. Clofarabine with high dose cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) priming for relapsed and refractory acute myeloid leukaemia *British Journal of Haematology*. 2011, 155, 182–189;
5. Becker et al. Retrospective comparison of clofarabine *versus* fludarabine in combination with high-dose cytarabine with or without granulocyte colony-stimulating factor as salvage therapies for acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2013; 98(1)
6. CHPL _ EVoltra
7. Faderl S. Gandhi. 2005. Results of a phase 1-2 study of clofarabine in combination with cytarabine (ara-C) in relapsed and refractory acute leukemias. *Blood* 105:940-947.
8. Faderl S. Ravandi. 2008. A randomized study of clofarabine versus clofarabine plus low-dose cytarabine as front-line therapy for patients aged 60 years and older with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood* 112:1638-1645.
9. Faderl S.Ravandi. 2012a. Clofarabine plus low-dose cytarabine followed by clofarabine plus low-dose cytarabine alternating with decitabine in acute myeloid leukemia frontline therapy for older patients. *Cancer* 118:4471-7
10. Faderl S.Wetzler. 2012b. Clofarabine plus cytarabine compared with cytarabine alone in older patients with relapsed or refractory acute myelogenous leukemia: Results from the CLASSIC I trial. *Journal of Clinical Oncology* 30:2492-2499. –
11. Faderl, S., S. Verstovsek, J. Cortes, F. Ravandi, M. Beran, G. Garcia-Manero, A. Ferrajoli, Z. Estrov, S. O'Brien, C. Koller, F. J. Giles, W. Wierda, M. Kwari, and H. M. Kantarjian. 2006. Clofarabine and cytarabine combination as induction therapy for acute myeloid leukemia (AML) in patients 50 years of age or older. *Blood* 108 :45-51.
12. Hołowiecki J., Hołowiecka A. Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych — PALG (red), Ostre białaczki szpikowe. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2011
13. Jeha S. Razzouk. 2009. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 27:4392-4397.
14. Kantarjian, H. G., V. 2003. Phase 2 clinical and pharmacologic study of clofarabine in patients with refractory or relapsed acute leukemia. *Blood* 102:2379-2386.
15. Kantarjian, H. M. E. 2010. Phase II study of clofarabine monotherapy in previously untreated older adults with acute myeloid leukemia and unfavorable prognostic factors. *Journal of Clinical Oncology* 28:549-555.
16. komunikat DGL z dn. 14.08.2013; <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=56>;
17. NHSC 2012 Clofarabine for acute myeloid leukaemia in older adults for whom anthracycline-containing combination chemotherapy is inappropriate – first line
18. Obwieszczenie MZ z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. – załącznik C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym
19. Pession A et al. Use of clofarabine for acute childhood leukemia. *Biologics: Targets & Therapy* 2010:4 111–118
20. Raport Evoltra (035_AWA_OT_4350_12_EVOLTRA_ALL_2012.12.07)
21. Scappini et al. Outpatient consolidation treatment with clofarabine in a phase 2 study of older adult patients with previously untreated acute myelogenous leukemia. 2012. *Am.J.Hematol.* 87:1047-1051.
22. Stephen Tiley and David Claxton. Clofarabine in the treatment of acute myeloid leukemia in older adults. *Ther Adv Hematol* 2013 4(1) 5–13
23. Szczeklik A red. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2013. Wydaw. Medycyna Praktyczna 2013.
24. Tran, H. and D. Yang. 2012. Clofarabine in the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. *Ann.Pharmacother.* 46:89-96.
25. Ziogas et al. A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials of Induction Treatments in Acute Myeloid Leukemia in the Elderly. *Clinical Therapeutics* 33, 3, 2011
26. Hołowiecki J., Hołowiecka A. Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych — PALG (red), Ostre białaczki szpikowe. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2011

9. Załączniki

AW-1. Strategia wyszukiwania z dnia 16.09.2013

Pubmed

Search	Query	Items
#33	Search (#21) AND #29 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Clinical Trial, Phase IV	37
#30	Search (#21) AND #29	135
#29	Search ((((((#22) OR #23) OR #24) OR #25) OR #26) OR #27) OR #28	315
#28	Search (2-chloro-9-(2-deoxy-2-fluoro-beta-D-arabinofuranosyl)adenine) OR 2-chloro-9-(2-deoxy-2-fluoroarabinofuranosyl)adenine) OR 2-chloro-2'-arabino-fluoro-2'-deoxyadenosine) OR 2-chloro-2'-fluoroarabino-2'-deoxyadenosine[Title/Abstract]	315
#27	Search Clofarex[Title/Abstract]	1
#26	Search Cl-F-ara-A[Title/Abstract]	8
#25	Search Clolar[Title/Abstract]	2
#24	Search Evoltra[Title/Abstract]	2
#23	Search Clofarabine[Title/Abstract]	276
#22	Search "clofarabine" [Supplementary Concept]	212
#21	Search (((#14) OR #15) OR #19) OR #20	62369
#20	Search (AML OR ANLL[Title/Abstract])	20898
#19	Search ((#16) AND #17) AND #18	35272
#18	Search Leukemia*[Title/Abstract]	162979
#17	Search (Myeloid OR Myelogenous OR Myeloblastic OR Myelocytic OR Nonlymphoblastic OR Nonlymphocytic[Title/Abstract])	112642
#16	Search Acute*[Title/Abstract]	841752
#15	Search Acute myeloid leukemia[Title/Abstract]	15610
#14	Search "Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]	41411

EMBASE

Search	Results	Search
1	exp acute granulocytic leukemia/	39652
2	acute myeloid leukemia.ti,ab,kw.	21642
3	"acute*":ti,ab,kw.	886255
4	(Myeloid or Myelogenous or Myeloblastic or Myelocytic or Nonlymphoblastic or Nonlymphocytic).ti,ab,kw.	87178
5	"Leukemia*":ti,ab,kw.	156986
6	3 and 4 and 5	35439
7	(AML or ANLL).ti,ab,kw.	29906
8	1 or 2 or 6 or 7	58948
9	clofarabine/	1205
10	clofarabine.ti,ab,kw.	540
11	Evoltra.ti,ab,kw.	5
12	Clolar.ti,ab,kw.	6
13	Cl-F-ara-A.ti,ab,kw.	8
14	Clofarex.ti,ab,kw.	1
15	(2 chloro 9 2 deoxy 2 fluoro beta D arbinofuranosyl adenine or 2 chloro 9 2 deoxy 2 fluoroarabinofuranosyl adenine or 2 chloro 2 arabino fluoro 2 deoxyadenosine or 2 chloro 2 fluoroarabino 2 deoxyadenosine).ti,ab,kw.	14
16	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	1257
17	8 and 16	660
18	limit 17 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	210
19	limit 17 to (meta analysis or "systematic review")	7
20	18 or 19	214

Cochrane

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees	142
#2	Acute myeloid leukemia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1545
#3	Acute*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	57329

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

#4	Myeloid or Myelogenous or Myeloblastic or Myelocytic or Nonlymphoblastic or Nonlymphocytic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2682
#5	Leukemia*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5853
#6	#3 and #4 and #5	1919
#7	AML or ANLL:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1404
#8	#1 or #2 or #6 or #7	2394
#9	Clofarabine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	19
#10	Evoltra:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#11	Clolar:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#12	Cl-F-ara-A:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#13	Clofarex:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#14	#9 or #10 or #11 or #12 or #13	19
#15	#8 and #14	13

AW-2. Dane NFZ

Tabela 14. Refundacja substancji czynnych stosowanych w rozpoznaniu C 92.0

Substancja czynna	2010		2011		2012		I kwartał 2013	
	Liczba	Wartość [PLN]	Liczba	Wartość [PLN]	Liczba	Wartość [PLN]	Liczba	Wartość [PLN]
busulfanum	1	660,48						
cisplatinum	1	570,00	1	158,56				
cladribinum	236	557 970,39	173	413 250,9	94	245 999,67		
cyclophosphamidum	18	4 874,39	11	2 280,96	11	4 659,59		
cytarabinum	796	1 616 765,0	651	1 551 680,53	358	927 373,43		
daunorubicinum	359	481 364,87	293	423 292,0	137	338 997,97		
doxorubicinum	75	41 406,61	76	63 707,32	34	21 807,14		
epirubicinum	19	35 394,78	15	39 503,79	23	53 016,67		
etoposidum	119	27 008,62	81	19 385,79	46	9 385,06		
fludarabinum	34	254 817,30	36	230 726,47	15	165 400,16		
hydroxycarbamidum	69	4 058,60	60	2 847,60	28	2 083,00		
idarubicin	112	1 135 465,6	82	1 017 877,9	63	935 822,33		
interferonum alfa-2A	1	1 510,50						
interferon alfa	1	1 440,00						
interferon alfa			1	2 400,00				
mephalanum					1	583,20		
mesnum	4	330,00	6	1 005,40	2	466,52		
methotrexatum	57	1 504,04	75	1 335,07	39	848,18		
mitoxantronum	181	173 781,44	125	117 444,6	44	75 790,92		
ondanestronum	54	15 127,20	40	11 334,24	19	6 538,32		
pegaspargasum	1	4 056,20	1	4 151,64				
procarbazine			1	160,00				
rasburicasum	6	34 081,18	6	103 585,1	9	58 411,77		
tioguaninum	145	28 911,38	89	22 097,52	43	7 102,99		
tretinoinum	38	175 577,36	26	148 238,7	19	77 168,00		
vincristinum	13	3 813,88	9	1 840,47	5	893,45		
cyclophosphamidum			1	646,00				
fludarabinum	2	2 541,16	1	2 742,30				
darbepoetin alfa	5	26 250,00	5	56 250,00	1	7 500,00		
ondansetronum	622	113 828,15	526	84 703,42	298	50 604,42		
pegfilgrastim	4	20 266,61	4	72 200,00	1	15 199,96		
etoposidum	5	678,30	1	71,40	1	185,96		
methotrexatum	43	291,53	19	151,56	15	129,13		
mercaptopurinum	40	609,65	15	376,27	13	146,54		
cytarabinum depocyte	3	48 865,60	13	307 155,2	10	160 558,40		
doxorubicinum liposomanum	1	37 749,60						
chemioterapia niestandardowa	17	1 204 626,5	37	393 236,6	33	263 300,64	11	724 463,46
anagrelidum					1	13 072,00		
imatinib	8	159 772,78	16	169 048,0	2	26 928,00		
nilotinib			1	11 790,00				

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

Substancja czynna	2010		2011		2012		I kwartał 2013	
	Liczba	Wartość [PLN]	Liczba	Wartość [PLN]	Liczba	Wartość [PLN]	Liczba	Wartość [PLN]
asparaginasum					1	653,66		
cladribinum					66	152 711,23	42	99 294,33
cyclophosphamidum (pozajelitowo)					1	839,04	2	237,33
cyclophosphamidum (doustnie)					1	32,80		
cytarabinum					277	361 838,72	181	170 567,96
cytarabinum depocyste					10	175 561,74	1	20 091,24
doxorubicinum					23	11 172,77	8	3 545,96
epirubicini hydrochloridum					5	3 945,68	3	2 314,90
etoposidum					27	5 788,21	12	2 367,56
fludarabini phosphas					22	19 177,83	11	8 615,41
hydroxycarbamidum					34	886,11	14	383,50
idarubicini hydrochloridum					60	561 870,73	33	236 868,78
marcapurinum					8	420,40		
mensum					1	20,68		
methotrexatum (pozajelitowo)					10	446,73	2	11,74
methotrexatum (doustnie)					8	93,32	4	16,94
ondansetronum (pozajelitowo)					259	13 930,44	158	6 863,27
ondansetronum (doustnie)					25	1 836,57	31	2 009,85
pegasparagasum					1	2 301,54		
rasburicasum					2	13 625,84		
topotecanum							1	604,80
tretinoinum					17	79 330,09	6	12 981,18
vincristini sulfas					4	993,64	3	341,13
tioguaninum					34	17 645,09	28	13 655,41

Liczba – liczba pacjentów;

Tabela 15. Liczba pacjentów, zgód oraz ich wartość w chemioterapii niestandardowej w rozpoznaniu C 92.0

Substancja czynna	2010		2011		2012		styczeń-czerwiec 2013	
	Liczba pacjentów	Wartość zgód	Liczba pacjentów	Wartość zgód	Liczba pacjentów	Wartość zgód	Liczba pacjentów	Wartość zgód
azacitidine	16	1 103 453,34	30	2 606 628,55	41	2 301 332,80	33	1 442 833,98
bortezomib	1	11 044,26						
clofarabine	5	785 060,36	4	425 730,00	10	1 132 515,82	2	178 736,60
gemtuzumabum	7	155 128,55						
imatinibum	1	53 858,000	1	53 856,00	4	215 010,82	3	136 325,43
arsenic trioxide			1	16 240,00				
dasatinib			1	29 148,00			2	129 780,86
topotecanum			1	1 048,80	1	1 282,44		
vinorelabinum			1	129,60				
sorafenib					1	14 123,20		