



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Nelarabina**  
**we wskazaniu ICD 10: C91.0 i C83.5**  
**(OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA i CHŁONIAK**  
**NIEZIARNICZY LIMFOBLASTYCZNY ROZLANY)**  
**- Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii**  
**niestandardowej**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-31/2014

Warszawa, 20 sierpnia 2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Glaxo Group Limited i Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem firmy Glaxo Group i Limited Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmioty w interesie których dokonano wyłączenia jawności:** Glaxo Group Limited i Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

**Zastosowane skróty:**

**ALL** – ang. Acute Lymphoblastic Leukemia - ostra białaczka limfoblastyczna

**AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**AWMSG** – All Wales Medicines Strategy Group

**b/d** – brak danych

**B-ALL** – ang. B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia - ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa

**B-CLL** – ang. B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia - przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa

**BFM** – strategia chemioterapii, skrót stanowi akronim: [Berlin-Frankfurt-Münster](#)

**BMT** – ang. Bone Marrow Transplantation – przeszczep szp ku kostengo

**B-NHL** - ang. B-cell non-Hodgkin lymphomas – B-komórkowe chłoniaki nieziarnicze

**BSC** – ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CNS** – ang. Central Nervous System - Centralny Układ Nerwowy

**CR** – ang. *complete response* – całkowita odpowiedź

**DDD** – ang. *defined daily dose* – dobowy dawka leku

**DFS** - ang. disease free survival – przeżycie wolne od choroby

**DGHO** - *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie*

**EMA** – ang. *European Medicines Agency* - Europejska Agencja ds. Leków

**FDA** - ang. *Food and Drug Administration* - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

**HAS** – Haute Autorité De Santé

**HSCT** – ang. Hematopoietic Stem Cell Transplantation - Przeszczep komórek hematopoetycznych

**i.v.** – ang. *intravenous* – dożylnie

**ICD-10** - ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

**LBL** – ang. Lymphoblastic Lymphoma – chłoniak limfoblastyczny

**MRD** - ang. Minimum Residual Disease - Minimalna Choroba Resztkowa

**MZ** – Ministerstwo Zdrowia

**n/d** – nie dotyczy

**NCCN** – The National Comprehensive Cancer Network

**NCI** – National Cancer Institute

**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia

**NHL** – ang. non-Hodgkin lymphomas - Chłoniaki nieziarnicze

**NICE** - National Institute for Health and Care *Excellence*

**ORR** – ang. *objective response rate* - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie

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

**OUN** - Ośrodkowy Układ Nerwowy

**PTAC** - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee

**PTOK** - Polskie Towarzystwo Onkologii Kliniczne

**PUO** - Polska Unia Onkologii

**RP** – Rada Przejrzystości

macierzystych

**SIGN** - *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (

**SMC** - *Scottish Medicines Consortium*

**T-ALL** – ang. T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia - ostra białaczka limfoblastyczna T-komórkowa

**TKI** – inhibitor kinazy tyrozynowej

**T-LBL/T-LL** – ang. T-Cell Lymphoblastic Lymphoma – T-komórkowy chłoniak limfoblastyczny

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

**Ustawa** – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

**VSLI** – ang. Vincristine Sulfate Liposome Injection – winkrystyna liposomalna

**WHO** – ang. World Health Organization- Światowa Organizacja Zdrowia

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

## Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu .....	5
2. Problem decyzyjny .....	7
2.1. Problem zdrowotny.....	7
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.....	10
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej.....	11
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli .....	11
2.2.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	11
2.3. Interwencje oceniane i komparatory.....	12
2.3.1. Interwencje.....	12
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne .....	12
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane .....	13
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena .....	13
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie.....	13
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	13
2.3.2. Komparatory.....	15
2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	26
3. Opinie ekspertów .....	33
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	34
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	39
4.2. Podsumowanie rekomendacji .....	39
5. Finansowanie ze środków publicznych .....	41
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.....	41
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach.....	45
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	46
6.1. Analiza kliniczna.....	46
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej .....	46
6.1.2. Przypomnienie wyników raportu AOTM-OT-431-37/2013.....	47
6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych .....	51
6.1.3. Bezpieczeństwo .....	53
6.1.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	55
6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.....	56
6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia .....	56
7. Podsumowanie.....	57
7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich .....	57
7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu.....	57
8. Piśmiennictwo .....	61
9. Załączniki .....	63
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	63
9.2. Schemat PRISMA – etapy selekcji badań .....	64

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 17.07.2014 r. MZ-PLA-460-19199-124/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Nelarabina we wskazaniach ICD 10: C91.0 i C83.5 - ostra białaczka limfoblastyczna i chłoniak niezłośliwy limfoblastyczny (rozlany).

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, na zlecenie osoby uprawnionej, oraz ich naprawy, o których mowa w ustawie o refundacji
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych (program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej)
- leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę
- programów lekowych określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków stosowanych w chemioterapii określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków nieposiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14)), pod warunkiem że w stosunku do tych leków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji
- środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, sprowadzonych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia, pod warunkiem, że w stosunku do tych środków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji

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:

nelarabina

---

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

ICD 10: C91.0 i C83.5 - ostra białaczka limfoblastyczna i chłoniak nieziarniczy limfoblastyczny (rozlany)

---

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

---

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii (produkty lecznicze zawierające irynotekan refundowane zgodnie z aktualnym obwieszczeniem):

Glaxo Group Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Wielka Brytania

Źródło: ChPL Atriance

---

## 2. Problem decyzyjny

**Problem decyzyjny:** zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu leczenia chemioterapii niestandardowej: podanie **nelarabiny** we wskazaniach ICD 10: C91.0 i C83.5 - ostra białaczka limfoblastyczna i chłoniak nieziarniczy limfoblastyczny (rozlany).

**Tryb zlecenia:** art. 31 e ustawy z dnia 27 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:

Pismo z dnia 17.07.2014 znak: MZ-PLA-460-19199-124/DJ/14 zlecające przeprowadzenie oceny jako termin wydania rekomendacji wskazywało dzień **25 sierpnia 2014 r.**

Zgodnie ze zleceniem „ponowna ocena przedmiotowych technologii, w opinii Ministra Zdrowia, jest niezbędna w związku z wysokim kosztem terapii i brakiem określenia kosztu QALY oraz maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych w rekomendacjach Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych (...).

W związku z powyższym w przypadku rekomendowania finansowania ze środków publicznych przedmiotowych technologii Minister Zdrowia wskazuje, że konieczne jest podanie w rekomendacjach kosztu QALY oraz maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych.”

Źródło: korespondencja MZ

W 2013 roku MZ pismem z dnia 2.10.2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 przekazało AOTM zlecenie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej nelarabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10:

C91.0 - ostra białaczka limfoblastyczna,

C83.0 - chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek,

C83.5 - chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny.

Na tej podstawie został przygotowany raport „Nelarabina we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek (C83.0), chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny (C83.5). Raport Nr: AOTM-OT-431-37/2013. Warszawa, 23 grudnia 2013 r.”, a Rada Przejrzystości i Prezes wydali stanowisko/rekomendację w sprawie finansowania przedmiotowej technologii medycznej. W związku z faktem, iż aktualna ocena dotyczy 2 z 3 wcześniej ocenianych wcześniej wskazań w niniejszym raporcie zostaną przypomniane wyniki z raportu AOTM-OT-431-37/2013 oraz zostanie przeprowadzona ich aktualizacja.

### 2.1. Problem zdrowotny

#### **Definicja**

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) i chłoniaki limfoblastyczne (LBL, *lymphoblastic lymphoma*) są określane wspólnym mianem nowotworów z komórek prekursorowych limfocytów. Cechują się obecnością małych lub średniej wielkości komórek blastycznych ze skąpą cytoplazmą i umiarkowanie zbitą bądź luźną strukturą chromatyny jądrowej w szpiku i krwi (ALL). Pierwotnie rzadko zajęte są węzły chłonne lub inne struktury pozaszpikowe (LBL). Rozróżnienie ALL i LBL wiąże się ze stopniem nacieczenia szpiku: odpowiednio 20% lub więcej i poniżej 20%. Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku obie postaci są uważane za tę samą jednostkę chorobową.

Wyróżnia się ALL/LBL z linii limfocytów B i T, a w obrębie każdej z podgrup podtypy definiowane na podstawie obecności charakterystycznych zaburzeń cytogenetycznych.

#### **Epidemiologia**

Obie postaci ALL/LBL występują najczęściej w wieku dziecięcym. Zachorowalność wśród dorosłych szacuje się na 0,5–1,5/100 000 i jest ona największa u osób starszych (> 65 lat). Dokładna liczba zachorowań w Polsce nie jest znana.



## Etiopatogeneza

Etiologia ALL/LBL jest nieznana. Ze względu na opisywane przypadki współwystępowania choroby u bliźniąt jednojajowych sugeruje się predyspozycję genetyczną. Przyczyną patogenetyczną rozwoju ALL/LBL są mutacje powstających we wczesnych etapach różnicowania komórek linii limfoidalnej, czyli limfoblastów. Skutkami tych mutacji są zahamowanie dojrzewania i nadmierna proliferacja. Z czasem dochodzi do wyparcia prawidłowych komórek szpiku oraz uwalniania limfoblastów do krwi. W przypadku linii limfocytów B fizjologicznym miejscem dojrzewania jest szpik kostny, dlatego jego zajęcie decyduje tu o obrazie klinicznym.

W przypadku limfocytów T miejscem dojrzewania jest grasica, która w związku z tym może być punktem wyjścia nowotworu.

## Obraz kliniczny

Przebieg choroby jest bardzo agresywny, a objawy kliniczne rozwijają się w ciągu kilku tygodni. Wyróżnia się:

- objawy wynikające z nacieczenia szpiku i związanej z tym neutropenii (zakażenia), niedokrwistości (osłabienie) i małopłytkowości (skaza krwotoczna);
- objawy zajęcia narządów i tkanek pozaszpikowych: śledziony (splenomegalia), wątroby (hepatomegalia), węzłów chłonnych (limfadenopatia), ośrodkowego układu nerwowego (ból głowy, nudności, wymioty, zaburzenia świadomości i in.), śródpiersia (duszność, zespół żyły głównej górnej), jąder (powiększenie);
- objawy ogólne, takie jak gorączka, zmniejszenie masy ciała, potliwość.

Nieprawidłowości w obrazie krwi obwodowej są najczęstszym powodem podejrzenia ALL/LBL. Oprócz pancytopenii najczęściej stwierdza się hiperleukocytozę z obecnością komórek blastycznych w rozmazie. Rzadziej łączna liczba leukocytów mieści się granicach normy lub jest obniżona (postać aleukemiczna). Często stwierdza się zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) we krwi. Badanie cytologiczne szpiku ujawnia zwiększony odsetek komórek blastycznych.

## Kryteria rozpoznania

Podstawą rozpoznania jest wykazanie obecności nacieku limfoblastów w szpiku i krwi (ALL) lub w narządach i tkankach pozaszpikowych (LBL).

## Leczenie

Ze względu na stosunkowo małą liczbę chorych i brak stosownych badań randomizowanych nie ma powszechnie obowiązujących standardów leczenia ALL/LBL. Poszczególne narodowe grupy badawcze wypracowały oryginalne protokoły dostosowane do własnych doświadczeń i specyficznych dla kraju uwarunkowań.

W Polsce protokoły leczenia ALL/LBL u dorosłych są opracowywane, a ich realizację koordynuje Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, Polish Adult Leukemia Group). Aktualny program jest oznaczony akronimem PALG ALL6.

Postępowanie ma charakter radykalny, a jego celem jest wyleczenie. Protokoły terapii ALL/LBL Ph(–) cechują się stosowaniem intensywnej polichemioterapii i typowo obejmują 4 fazy. Pierwszą jest przedleczenie z intencją wstępnej redukcji masy nowotworu i zapobieżenia wystąpieniu zespołu lizy guza. Po niej następuje leczenie indukujące z intencją uzyskania całkowitej remisji (CR), optymalnie z poziomem MRD poniżej 10<sup>-3</sup>. Celem konsolidacji jest utrwalenie CR i dalsza redukcja MRD. Po niej następuje trwające 2 lata leczenie podtrzymujące, które może być skojarzone z autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-/allo-HSCT, *autologous/allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). O wskazaniach do transplantacji allogenicznej decyduje klasyfikacja do grupy wysokiego ryzyka nawrotu, co w protokole PALG ALL6 dla chorych na ALL Ph(–) oznacza obecność MRD na poziomie co najmniej 10<sup>-3</sup> w szpiku po pierwszej fazie indukcji i/lub MRD na poziomie co najmniej 10<sup>-4</sup> w trakcie lub po konsolidacji. Przygotowanie do HSCT z wyboru obejmuje zastosowanie napromieniania całego ciała (TBI, *total body irradiation*) w skojarzeniu z chemioterapią.

Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(–) poniżej 55. roku życia według protokołu PALG ALL6

Przedleczenie: prednizon p.o. 60 mg/m<sup>2</sup> (≥ 40. rż. 40 mg/m<sup>2</sup>) w dniach –7. do –1. (przy braku efektu cytoredukcyjnego po 3 dniach — przerwać; przy spadku WBC < 1,0 g/l — przerwać, lecz nie wcześniej niż po 3 dniach)



Indukcja I: prednizon p.o. 60 mg/m<sup>2</sup> (≥ 40. rz. 40 mg/m<sup>2</sup>) w dniach 1.–28.; winkrystyna i.v. 2 mg w dniach 1., 8., 15., 22.; daunorubicyna i.v. 50 mg/m<sup>2</sup> (≥ 40. rz. 40 mg/m<sup>2</sup>) w dniach 1., 8., 15., 22.; PEG-Asparaginaza i.v. 1000 j.m./m<sup>2</sup> w dniu 13.

Indukcja II (FLAM): fludarabina 2 × 15 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 2., 8., 9.; cytarabina i.v. 8 × 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 2., 8., 9.; mitoksantron i.v. 10 mg/m<sup>2</sup> w dniach 3., 10.

Indukcja II (miniFLAM): fludarabina 2 × 15 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 2.; cytarabina i.v. 8 × 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 2.; mitoksantron i.v. 10 mg/m<sup>2</sup> w dniu 3.

Indukcja II (FLAM-CAMP): fludarabina 2 × 15 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 2.; cytarabina i.v. 8 × 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 2.; mitoksantron i.v. 10 mg/m<sup>2</sup> w dniu 3.; alemtuzumab i.v. 15 mg w dniu 10., 11.

Konsolidacja I: metotreksat i.v. 1500 mg/m<sup>2</sup> (wariant HD-Mtx) lub 500 mg/m<sup>2</sup> (wariant ID-Mtx) w dniach 1., 8.; deksametazon i.v. 10 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.–5., 8.–12.; etopozyd i.v. 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 8.

Konsolidacja II: cyklofosfamid i.v. 1000 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 18.; cytarabina i.v. 2 × 2 g/m<sup>2</sup> w dniach 2., 3., 19., 20.; PEG--Asparaginaza i.v. 1000 j.m./m<sup>2</sup> w dniach 5., 22.

Konsolidacja III: metotreksat i.v. 1500 mg/m<sup>2</sup> (≥ 40. rz. 500 mg/m<sup>2</sup>) w dniach 1., 8.; deksametazon i.v. 10 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.–5., 8.–12.; etopozyd i.v. 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 8.

Podtrzymywanie: prednizon p.o. 60 mg/m<sup>2</sup> (≥ 40. rz. 40 mg/m<sup>2</sup>) w dniach 1.–7.; winkrystyna i.v. 2 mg w dniu 1.; daunorubicyna i.v. 50 mg/m<sup>2</sup> (≥ 40. rz. 40 mg/m<sup>2</sup>) w dniu 1.; merkaptopuryna p.o. 90 mg/m<sup>2</sup> od dnia 8.; metotreksat p.o. 15 mg/m<sup>2</sup> w dniach 8., 15., 22., 29., 36.; cykle powtarzane co 6 tygodni, od 7. cyklu bez daunorubicyny

Podtrzymywanie po auto-HSCT: merkaptopuryna p.o. 90 mg/m<sup>2</sup> codziennie + metotreksat p.o. 15 mg/m<sup>2</sup> co 7 dni.

Na każdym etapie obowiązuje dokanałowe stosowanie cytostatyków w ramach profilaktyki nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym. Wszystkie cykle leczenia indukującego i konsolidującego powinny być wspomagane stosowaniem czynników wzrostu kolonii granulocytowych. Stosowanie metotreksatu i.v. w osłonie folinianu wapnia i.v.: pierwsza dawka 50 mg 48 godz. po podaniu metotreksatu, a dalej 6 × 15 mg co 6 godz.

#### Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(–) powyżej 55. roku życia według protokołu PALG ALL6

U chorych powyżej 55. roku życia intensywność chemioterapii musi być mniejsza, a w przypadku wskazań do allo-HSCT przygotowanie powinno mieć charakter niemieloablacyjny.

Przedleczenie: deksametazon p.o. 10 mg/m<sup>2</sup> w dniach –5. do –1.

Indukcja I: deksametazon p.o. 10 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.–7., 15.–21.; winkrystyna i.v. 2 mg w dniach 1., 8., 15., 22.; daunorubicyna i.v. 30 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 8., 15., 22.; PEG-Asparaginaza i.v. 1000 j.m./m<sup>2</sup> w dniu 10.

Indukcja II: cyklofosfamid i.v. 1000 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 21.; cytarabina i.v. 75 mg/m<sup>2</sup> w dniach 3.–6., 10.–13., 17.–20.; merkaptopuryna p.o. 30 mg/m<sup>2</sup> w dniach 8.–28.

Konsolidacja I, II, III: metotreksat i.v. 1000 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1.; cytarabina i.v. 4 g/m<sup>2</sup> w dniu 1.

Podtrzymywanie: prednizon p.o. 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.–7.; winkrystyna i.v. 2 mg w dniu 1.; daunorubicyna i.v. 40 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1.; merkaptopuryna p.o. 90 mg/m<sup>2</sup> od dnia 8.; metotreksat p.o. 15 mg/m<sup>2</sup> w dniach 8., 15., 22., 29., 36.; cykle powtarzane co 6 tygodni, od 7. cyklu bez daunorubicyny

Podtrzymywanie po auto-HSCT: merkaptopuryna p.o. 90 mg/m<sup>2</sup> codziennie + metotreksat p.o. 15 mg/m<sup>2</sup> co 7 dni.

Na każdym etapie obowiązuje dokanałowe stosowanie cytostatyków w ramach profilaktyki nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym. Wszystkie cykle leczenia indukującego i konsolidującego powinny być wspomagane stosowaniem czynników wzrostu kolonii granulocytowych. Stosowanie metotreksatu i.v. w osłonie folinianu wapnia i.v.: pierwsza dawka 50 mg 48 godz. po podaniu metotreksatu, a dalej 6 × 15 mg co 6 godz.

#### Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(+) według protokołu PALG ALL6

U chorych na ALL Ph(+) obowiązkowo stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*), w pierwszej kolejności imatynib, w skojarzeniu z chemioterapią.

Intensywność chemioterapii może tu być znacznie mniejsza. W przypadku wystąpienia toksyczności redukcja dawek powinna dotyczyć cytostatyków, a nie imatynibu. W każdym przypadku należy dążyć do

wykonania allo-HSCT. W razie uzyskania molekularnej CR, przy braku zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, można rozważyć auto-HSCT z leczeniem podtrzymującym za pomocą TKI.

Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(+) poniżej 55. roku życia według protokołu PALG ALL6

Przedleczenie: prednizon p.o. 60 mg/m<sup>2</sup> (≥ 40. rż. 40 mg/m<sup>2</sup>) w dniach -7. do -1. (przy braku efektu cytoredukcyjnego po 3 dniach — przerwać; przy spadku WBC < 1,0 g/l — przerwać, lecz nie wcześniej niż po 3 dniach)

Indukcja I: prednizon p.o. 60 mg/m<sup>2</sup> (≥ 40. rż. 40 mg/m<sup>2</sup>) w dniach 1.–28.; winkrystyna i.v. 2 mg w dniach 1., 8., 15., 22.; daunorubicyna i.v. 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 8., 15.; imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.

Konsolidacja I: metotreksat i.v. 500 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 8.; deksametazon i.v. 10 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.–5., 8.–12.; etopozyd i.v. 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 8.; imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.

Konsolidacja II: cyklofosfamid i.v. 1000 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 18.; cytarabina i.v. 2 × 2 g/m<sup>2</sup> w dniach 2., 3., 19., 20.; imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.

Podtrzymywanie po auto-HSCT: imatynib p.o. 600 mg dziennie lub dazatynib p.o. 100–140 mg dziennie (leczenie do wystąpienia ewentualnego nawrotu lub nietolerancji).

Na każdym etapie obowiązuje dokanałowe stosowanie cytostatyków w ramach profilaktyki nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym. Wszystkie cykle leczenia indukującego i konsolidującego powinny być wspomagane stosowaniem czynników wzrostu kolonii granulocytowych. Stosowanie metotreksatu i.v. w osłonie folinianu wapnia i.v.: pierwsza dawka 50 mg 48 godz. po podaniu metotreksatu, a dalej 6 × 15 mg co 6 godz.

Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(+) powyżej 55. roku życia według protokołu PALG ALL6

Przedleczenie: deksametazon p.o. 10 mg/m<sup>2</sup> w dniach -5. do -1.

Indukcja I: deksametazon p.o. 10 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 2., 8.–11., 15.–18., 22.–25.; winkrystyna i.v. 1 mg w dniach 1., 8., 15., 22.; imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.

Konsolidacja I, III, V: metotreksat i.v. 1000 mg/m<sup>2</sup> (> 70. rż. 500 mg/m<sup>2</sup>) w dniu 1.; asparaginaza i.v. 10 000 j.m./m<sup>2</sup> w dniu 2.; imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.

Konsolidacja II, IV, VI: cytarabina i.v. 1000 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 3., 5. (> 70. rż. 500 mg/m<sup>2</sup>); imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.

Podtrzymywanie: imatynib p.o. 600 mg dziennie.

Na każdym etapie obowiązuje dokanałowe stosowanie cytostatyków w ramach profilaktyki nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym. Wszystkie cykle leczenia indukującego i konsolidującego powinny być wspomagane stosowaniem czynników wzrostu kolonii granulocytowych. Stosowanie metotreksatu i.v. w osłonie folinianu wapnia i.v.: pierwsza dawka 50 mg 48 godz. po podaniu metotreksatu, a dalej 6 × 15 mg co 6 godz.

Źródło: Giebel 2013

### 2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease free survival*) po 5 latach u dorosłych chorych w wieku poniżej 55 lat wynosi 35–60%. U starszych pacjentów jest ono mniejsze i wynosi około 20%. W dobie stosowania TKI i allo-HSCT wyniki leczenia chorych na ALL Ph(+) i ALL Ph(-) są porównywalne. Główną przyczyną niepowodzeń są nawroty, występujące najczęściej do 2 lat od uzyskania CR.

Źródło: Giebel 2013

**Zgodnie z opinią eksperta klinicznego** (stanowisko uzyskane w trakcie wcześniejszej oceny) skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego to: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa), przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej. Według eksperta „W przypadkach nawrotowych trudno uzyskać długotrwałe remisje”.

źródło: stanowisko eksperckie – XXXXXXXXXX

## 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

### 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Nelarabina jest prolekiem dla analogu deoksyguanozyny ara-G. Nagromadzenie ara-GTP w blastach białaczkowych pozwala na preferencyjne wbudowywanie ara-GTP do kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) i prowadzi do zahamowania syntezy DNA. To powoduje śmierć komórki. Inne mechanizmy mogą przyczyniać się do cytotoksycznego działania nelarabiny.

Głównym celem terapeutycznym w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie (remisja choroby), a następnie przeprowadzenie przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT), który może zapewnić długotrwałe wyleczenie i skutkiem tego, dłuższe przeżycie. U osób dorosłych, nelarabina zapewnia alternatywę leczenia pacjentów z T-ALL i T-LBL, u których co najmniej dwie linie leczenia nie przyniosły rezultatu, głównie poprzez umożliwienie wykonania SCT u niektórych pacjentów.

Źródło: ChPL Atriance, HAS 2007

**Zgodnie z opinią eksperta klinicznego** (stanowisko uzyskane w trakcie wcześniejszej oceny) nelarabina to technologia medyczna „ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia oraz zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi”.

źródło: stanowisko eksperckie – ██████████

### 2.2.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 roku w Polsce zarejestrowano łącznie 1 555 przypadków białaczki limfatycznej oraz 1 483 przypadki chłoniaków nieziarniczych rozlanych.

**Tabela 1. Liczba zachorowań – pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C91 białaczka limfatyczna (nie wyszczególniono kodu C91.0), C83 Chłoniaki nieziarnicze rozlane (nie wyszczególniono kodu C83.5).**

Liczba zachorowań dla rozpoznania	2009		2010		2011	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni
Białaczka limfatyczna	669	959	710	904	630	925
Chłoniaki nieziarnicze rozlane	704	728	752	825	712	771

Źródło: Raporty Centrum Onkologii w Warszawie <http://85.128.14.124/krn> (dostęp 13.08.2014 r.).

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ (pismo z dnia 11.08.2014 r. znak NFZ/CF/DGL/2014/0279/W/24488/KMA) liczba wykazywanych pacjentów z rozpoznaniem C91.0 wynosi ok. 3 000 rocznie (lata 2011-2013), a z rozpoznaniem C83.5 ok 800-900. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 2 Liczba pacjentów z rozpoznaniem, C91.0 oraz C83.5 w latach 2011-2014 (do maja)**

Liczba pacjentów z rozpoznaniem, C91.0 oraz C83.5 w latach 2011-2014 (do maja)	2011	2012	2013	2014
C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna	2 807	2 984	2 947	1 910
C83.5 Chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny	856	812	954	645

Źródło: korespondencja NFZ

Zgodnie ze stanowiskiem eksperta klinicznego (szacunki własne eksperta):

- dla rozpoznania C91.0: zapadalność wynosi 1-1,5/100 000, chorobowość wynosi 1-1,5/100 000, liczba pacjentów, u których można zastosować ocenianą technologię w ciągu roku to „kilkanaście” osób;
- dla rozpoznania C83.5: zapadalność wynosi < 1/100 000, chorobowość wynosi < 1/100 000, liczba pacjentów, u których można zastosować ocenianą technologię w ciągu roku to „kilkanaście” osób;

źródło: stanowisko eksperckie – ██████████

## 2.3. Interwencje oceniane i komparatory

### 2.3.1. Interwencje

#### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

##### Interwencja oceniana: Atriance (nelarabina)

- Kod ATC: L01B B 07
- Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi puryn
- Dawka DDD: b/d
- Substancja chemiczna: nelarabina
- Postać farmaceutyczna: tabletki powlekane,
- Dawkowanie na podstawie ChPL:
  - dorośli i młodzież (wiek  $\geq 16$  lat): **1500 mg/m<sup>2</sup>**, i.v. w 1, 3 i 5 dniu, dawka powtarzana co 21 dni,
  - dzieci i młodzież (wiek  $\leq 21$  lat): **650 mg/m<sup>2</sup>**, i.v. przez 5 kolejnych dni, dawka powtarzana co 21 dni,
  - pacjenci w wieku 16 - 21 lat: dawka 650 mg/m<sup>2</sup> lub 1500 mg/m<sup>2</sup>, do decyzji lekarza prowadzącego (wyniki badań klinicznych wskazywały na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo),
  - dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku  $< 4$  lat.

Stosowanie nelarabiny należy przerwać w przypadku wystąpienia pierwszych objawów zaburzeń neurologicznych  $\geq 2$  stopnia wg klasyfikacji NCI CTCAE. W przypadku innych działań toksycznych można opóźnić zastosowanie kolejnych dawek.

- Nelarabina musi być podawana pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków cytotoksycznych.
- Informacje dotyczące mechanizmu działania: nelarabina jest **prolekiem dla analogu deoksyguanozyny ara-G**. Nelarabina jest szybko demetylowana przez deaminazę adenozy (ADA) do ara-G i następnie ulega wewnątrzkomórkowo fosforylacji przez kinazę deoksyguanozynową i kinazę deoksytydynową do swojego metabolitu 5'-monofosforanu. Metabolit monofosforanowy jest następnie przekształcany do aktywnego 5'-trójfosforanu, ara-GTP. Nagromadzenie ara-GTP w blastach białaczkowych pozwala na preferencyjne wbudowywanie ara-GTP do kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) i prowadzi do zahamowania syntezy DNA. To powoduje śmierć komórki. Inne mechanizmy mogą przyczyniać się do cytotoksycznego działania nelarabiny. **In vitro, limfocyty T są bardziej wrażliwe niż limfocyty B na cytotoksyczne działanie nelarabiny** (ara-GTP jest katabilizowana z podobną szybkością w limfocytach T i B, jednakże początkowe stężenie ara-G i wewnątrzkomórkowa ekspozycja są wyższe w komórkach T)
- Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ostrzeżenia:
  - podczas stosowania nelarabiny zgłaszano ciężkie zaburzenia neurologiczne: zaburzenia stanu psychicznego, w tym nasiloną senność, zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego, w tym drgawki, oraz neuropatię obwodową o różnym nasileniu - od drętwienia i parestezji do osłabienia motorycznego i porażenia, przypadki związane z demielinizacją oraz wstępujące neuropatie obwodowe o przebiegu podobnym do zespołu Guillain-Barré.
  - nelarabina ma działanie genotoksyczne w stosunku do komórek ssaków. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozmnażanie, w tym wady rozwojowe. Nelarabiny nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.
- Nie zaleca się skojarzonego stosowania nelarabiny i inhibitorów deaminazy adenozy (np. pentostatyna).

##### Status rejestracyjny

- Na terenie Unii Europejskiej zarejestrowany jest jeden produkt leczniczy zawierający substancję czynną **nelarabina – Atriance** (nr pozwolenia EU/1/07/403/001) 5 mg/ml roztwór do infuzji. Produkt ten zarejestrowany jest w procedurze centralnej w Europie.

- Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 sierpnia 2007 r. Pozwolenie przedłużono decyzją z dnia 18.06.2012r. pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone **w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach** zgodnie z Artykułem 14(8) Rozporządzenia (KE) Nr 726/2004. Ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem tego produktu leczniczego. Lek Atriance podlega regularnej ocenie przez EMA z uwzględnieniem wszelkich nowych opublikowanych informacji oraz danych z badań klinicznych, do których dostarczenia został zobowiązany podmiot odpowiedzialny. Do dnia 8.12.2013r. w ramach corocznej oceny CHMP wydał w odniesieniu do nelarabiny 5 opinii potwierdzających korzystny profil korzyści do ryzyka.
- Dnia 16 czerwca 2005 Komisja Europejska przyznała **nelarabinie status leku sierocego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej** (EU/3/05/293).
- nelarabina została dopuszczona do obrotu w USA dnia 28 października 2005 (produkt leczniczy Arranon).
- dnia 8 października 2004 nelarabina otrzymała status leku sierocego w USA w leczeniu **ostrej białaczki limfo blastycznej i chłoniaka limfoblastycznego**.

Źródło: ChPL Atriance, Raport AOTM-OT-431-37/2013

WHO DDD ([http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01BB07&showdescription=yes](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=L01BB07&showdescription=yes) ; data dostępu 13.08.2014 r.)

### 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Nelarabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.

Źródło: ChPL Atriance

### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Podanie **nelarabiny** w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10:

C91.0 - ostra białaczka limfoblastyczna,

C83.5 - chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny.

Źródło: korespondencja MZ

### 2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Przedmiotowy produkt leczniczy może być stosowany w zarejestrowanych wskazaniach. Zostały one wymienione w pkt. 2.3.1.2 niniejszego opracowania.

Źródło: ChPL Atriance

Zgodnie z informacjami uzyskanymi podczas wcześniejszej oceny od [REDAKTOWANE] „lek ma dane dotyczące skuteczności tylko w białaczkach z komórek T oraz są raporty o jego neurotoksyczności z paraplegią włącznie. Ostre białaczki T komórkowe są rzadkie, ale w nawrotach nie ma tam innych opcji leczniczych”.

Zgodnie ze stanowiskiem eksperta klinicznego – prof. [REDAKTOWANE] akceptowalne klinicznie jest stosowanie nelarabiny w rozpoznaniach klasyfikowanych do kodu wg ICD10: C91.0, C83.0, C83.5.

Szczegółowe informacje przedstawiono w punkcie 3. niniejszego raportu.

Źródło: Informacje od eksperta – [REDAKTOWANE], stanowisko eksperckie – [REDAKTOWANE]

### 2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Produkt leczniczy Atriance był przedmiotem obrad AOTM. Wydane w tej sprawie stanowisko i rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 3. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące nelarabiny

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 200/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C84.5, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p>Rekomendacja nr 163/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nelarabiny we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C84.5, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C84.5 (inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Nelarabina jest prolekiem dla analogu deoksyguanozyny ara-G. Wykazuje ona skuteczność w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) lub na chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego. Wskazania rejestracyjne obejmują chorych, u których nie było reakcji na leczenie, lub wystąpiła wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii. Brak jest jednocześnie w piśmiennictwie jakichkolwiek danych, które uzasadniałyby stosowanie nelarabiny w grupie chorych na inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T. Zdaniem Rady chłoniaki z komórek T to grupa niezwykle niejednorodna pod względem biologicznym i klinicznym, nie można, zatem, bezkrytycznie zakładać, że skuteczność udokumentowana w T-ALL i chłoniaku limfoblastycznym obejmować będzie także inne typy chłoniaków T-komórkowych. Brak jest zaleceń dla stosowania nelarabiny w innych i nieokreślonych chłoniakach z komórek T w odnalezionych rekomendacjach klinicznych.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nelarabiny we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C84.5.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że wobec braku dowodów naukowych dotyczących stosowania nelarabiny w leczeniu innych i nieokreślonych chłoniaków z komórek T (ICD-10: C84.5), finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych nie znajduje uzasadnienia. Niejednorodność kliniczna i biologiczna chłoniaków nie pozwala na założenie, iż skuteczność terapii będzie taka sama jak ta udokumentowana w badaniach dla wskazań rejestracyjnych nelarabiny.</p> <p>Podawanie nelarabiny w innych i nieokreślonych chłoniakach z komórek T nie jest technologią zalecaną w dostępnych rekomendacjach klinicznych dotyczących leczenia chłoniaków. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych zalecających finansowanie ocenianej technologii medycznej we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Z uwagi na powyższe, Prezes Agencji rekomenduje zaprzestanie finansowania nelarabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C84.5, w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 268/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0, C83.0, C83.5 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p>Rekomendacja nr 183/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0, C83.0, C83.5, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie nelarabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C83.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0, C83.5 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Nelarabina jest prolekiem analogu deoksyguanozyny ara-G zarejestrowanym do leczenia białaczki limfoblastycznej oraz rozlanych chłoniaków limfoblastycznych z komórek T. Stosuje się ją w przypadku gdy co najmniej dwie linie leczenia nie przyniosły rezultatu. Dostępne dane kliniczne niskiej jakości wskazują na użyteczność nelarabiny w wymienionych wskazaniach.</p> <p>W związku z faktem, iż brak jest dowodów na skuteczność nelarabiny we wskazaniach innych niż wymienione we wskazaniach rejestracyjnych, stosowanie nelarabiny w leczeniu rozlanego chłoniaka nieziarniczego z małych komórek (C83.0) nie ma uzasadnienia. Także według dostępnych wytycznych klinicznych nelarabina stanowi opcję terapeutyczną jedynie w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek T (T-ALL) oraz rozlanych chłoniaków limfoblastycznych z komórek T (T-LBL) (NCCN 2013 i NCI 2013), jako lek stosowany w ramach chemioterapii ratunkowej, po wznowie lub braku odpowiedzi na wcześniejszą terapię.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nelarabiny w rozpoznaniu klasyfikowanym do kodu ICD-10: C83.0.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nelarabiny w rozpoznaniach klasyfikowanych jako ICD-10: C91.0 oraz 83.5.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że w przypadku rozpoznania chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek (ICD-10: C83.0) brak jest dowodów naukowych uzasadniających stosowanie nelarabiny. Dodatkowo Charakterystyka Produktu Leczniczego wskazuje, iż z uwagi na fakt, że limfocyty T są bardziej wrażliwe niż limfocyty B na cytotoksyczne działanie nelarabiny, lek jest wskazany wyłącznie w chłoniakach z komórek T, które według klasyfikacji ICD 10 zaakceptowanej przez WHO nie należą do kodu C83.0.</p> <p>Nieliczne dowody naukowe potwierdzają natomiast korzyść kliniczną z terapii nelarabiną u pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C91.0 oraz 83.5. W badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie nelarabiny wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi całkowitej w zależności od liczby wcześniejszych terapii u 24%-48% pacjentów. Zasadność stosowania leku w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek T (T-ALL) oraz rozlanych chłoniaków limfoblastycznych z komórek T (T-LBL) jako chemioterapii</p>





- **C91.0** były vincristini sulfas, cytarabinum, methotrexatum, cyclophosphamidum, mesnum, mercaptopurinum, pegaspargasum, cytarabinum depocyste, doxorubicinum, etoposidum, tioguaninum, rasburicasum, fludarabini phosphas, ifosfamidum, epirubicini hydrochloridum, rituximabum, cladribinum, idarubicini hydrochloridum, clofarabinum, dacarbazinum, fludarabini phosphas, vinblastini sulfas
- **C83.5** były: cyclophosphamidum, vincristini sulfas, doxorubicinum, cytarabinum, etoposidum, methotrexatum, asparaginasum, mesnum, cisplatinum, cyclophosphamidum, mercaptopurinum, tioguaninum.

Szczegóły dotyczące finansowania tych substancji przedstawiono w rozdziale 5. *Finansowanie ze środków publicznych*.

Źródło: korespondencja NFZ

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56) w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów wg ICD-10: C91.0, C83.5 refundowane są następujące substancje czynne: asparaginasum, bleomycini sulphas, carboplatinum, chlorambucilum, cisplatinum, cladribinum, clofarabinum, cyclophosphamidum, cytarabinum, dacarbazinum, doxorubicinum, epirubicini hydrochloridum, etoposidum, fludarabini phosphas, hydroxycarbamidum, idarubicini hydrochloridum, ifosfamidum, imatinibum, interferonum alfa-2b, melphalanum, mercaptopurinum, methotrexatum, pegaspargasum, plerixaforum, rituximabum, thiotepa, tioguaninum, vinblastini sulfas, vincristini sulfas. Szczegóły dotyczące ich finansowania przedstawiona poniższa tabela.

**Tabela 4 Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w przedmiotowych wskazaniach (kategoria odpłatności: bezpłatne, katalog chemioterapii)**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	ICD-10
Asparaginasum	Asparaginase 10000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m.	1001.0, Asparaginasum	1 933,20	2 029,86	2 029,86	C91.0; C83.5
	Asparaginase 5000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5000 j.m.	1001.0, Asparaginasum	1 393,20	1 462,86	1 462,86	C91.0; C83.5
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1003.0, Bleomycinum	97,20	102,06	102,06	C91.0; C83.5
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	18,90	19,85	14,67	C91.0; C83.5
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	41,90	44,00	44,00	C91.0; C83.5
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	C91.0; C83.5
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	193,32	202,99	176,00	C91.0; C83.5
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	270,00	283,50	283,50	C91.0; C83.5
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1005.0, Carboplatinum	21,60	22,68	14,67	C91.0; C83.5
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150mg	1005.0, Carboplatinum	46,44	48,76	44,00	C91.0; C83.5
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1005.0, Carboplatinum	140,40	147,42	132,00	C91.0; C83.5

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	ICD-10
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1005.0, Carboplatinum	187,92	197,32	176,00	C91.0; C83.5
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1005.0, Carboplatinum	270,00	283,50	283,50	C91.0; C83.5
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	15,66	16,44	14,67	C91.0; C83.5
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	46,99	49,34	44,00	C91.0; C83.5
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	123,90	130,10	130,10	C91.0; C83.5
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	167,56	175,94	175,94	C91.0; C83.5
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	149,43	156,90	132,00	C91.0; C83.5
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	17,46	18,33	14,67	C91.0; C83.5
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	43,20	45,36	44,00	C91.0; C83.5
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	199,24	209,20	176,00	C91.0; C83.5
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	14,67	C91.0; C83.5
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	41,91	44,01	44,00	C91.0; C83.5
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	102,29	107,40	107,40	C91.0; C83.5
Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powł., 2 mg	1099.0, Chlorambucilum	241,48	253,55	253,55	C91.0; C83.5

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	ICD-10
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	C91.0; C83.5
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1008.0, Cisplatinum	21,60	22,68	22,68	C91.0; C83.5
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1008.0, Cisplatinum	37,80	39,69	39,69	C91.0; C83.5
	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1008.0, Cisplatinum	8,96	9,41	9,41	C91.0; C83.5
	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	C91.0; C83.5
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	C91.0; C83.5
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	C91.0; C83.5
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1008.0, Cisplatinum	67,50	70,88	70,88	C91.0; C83.5
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	C91.0; C83.5
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1008.0, Cisplatinum	20,52	21,55	21,55	C91.0; C83.5
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	C91.0; C83.5
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1008.0, Cisplatinum	66,96	70,31	70,31	C91.0; C83.5
	Cladribinum	Biodribin, roztwór do infuzji, 10 mg	1009.0, Cladribinum	493,34	518,01	518,01
Clofarabinum	Evoltra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1111.0, Klofarabina	6 905,52	7 250,80	7 250,80	C91.0;
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	C91.0; C83.5

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	ICD-10
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	15,31	C91.0; C83.5
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	C91.0; C83.5
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	C91.0; C83.5
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	C91.0; C83.5
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,90	176,90	C91.0; C83.5
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	C91.0; C83.5
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	C91.0; C83.5
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	C91.0; C83.5
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	C91.0; C83.5
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,90	176,90	C91.0; C83.5
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1011.1, Cytarabinum	11,03	11,58	11,58	C91.0; C83.5
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	C91.0; C83.5
	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	C91.0; C83.5
	DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1011.2, Cytarabinum depocyte	6 318,00	6 633,90	6 633,90	C91.0; C83.5
	Dacarbazinum	Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	1012.0, Dacarbazinum	196,73	206,57	162,76

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	ICD-10
	Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,57	325,52	C91.0; C83.5
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,78	162,76	C91.0; C83.5
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,78	162,76	C91.0; C83.5
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,57	325,52	C91.0; C83.5
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1012.0, Dacarbazinum	77,50	81,38	81,38	C91.0; C83.5
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	C91.0; C83.5
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C91.0; C83.5
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	C91.0; C83.5
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C91.0; C83.5
	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1 836,00	1 927,80	1 927,80	C91.0; C83.5
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	9,07	C91.0; C83.5
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1014.1, Doxorubicinum	43,20	45,36	45,36	C91.0; C83.5
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1014.1, Doxorubicinum	86,40	90,72	90,72	C91.0; C83.5
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1014.1, Doxorubicinum	172,80	181,44	181,44	C91.0; C83.5
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	16,09	16,89	9,07	C91.0; C83.5
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	18,14	C91.0; C83.5

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	ICD-10
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	38,88	40,82	40,82	C91.0; C83.5
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	103,68	108,86	108,86	C91.0; C83.5
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	138,24	145,15	145,15	C91.0; C83.5
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	7,34	7,71	7,71	C91.0; C83.5
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	36,73	38,57	38,57	C91.0; C83.5
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	135,00	141,75	141,75	C91.0; C83.5
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	17,28	18,14	18,14	C91.0; C83.5
	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4 212,00	4 422,60	4 422,60	C91.0; C83.5
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1015.0, Epirubicinum	43,20	45,36	45,36	C91.0; C83.5
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1015.0, Epirubicinum	64,80	68,04	68,04	C91.0; C83.5
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1015.0, Epirubicinum	97,20	102,06	102,06	C91.0; C83.5
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1015.0, Epirubicinum	189,00	198,45	198,45	C91.0; C83.5
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1015.0, Epirubicinum	378,00	396,90	396,90	C91.0; C83.5
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1015.0, Epirubicinum	35,64	37,42	37,42	C91.0; C83.5
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1015.0, Epirubicinum	180,36	189,38	189,38	C91.0; C83.5
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1015.0, Epirubicinum	361,80	379,89	379,89	C91.0; C83.5
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1015.0, Epirubicinum	723,60	759,78	759,78	C91.0; C83.5
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1015.0, Epirubicinum	31,32	32,89	32,89	C91.0; C83.5

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	ICD-10
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1015.0, Epirubicinum	61,56	64,64	64,64	C91.0; C83.5
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1015.0, Epirubicinum	96,12	100,93	100,93	C91.0; C83.5
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1015.0, Epirubicinum	367,20	385,56	385,56	C91.0; C83.5
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1015.0, Epirubicinum	185,76	195,05	195,05	C91.0; C83.5
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1015.0, Epirubicinum	33,67	35,35	35,35	C91.0; C83.5
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1015.0, Epirubicinum	181,15	190,21	190,21	C91.0; C83.5
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1015.0, Epirubicinum	199,15	209,11	209,11	C91.0; C83.5
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1015.0, Epirubicinum	370,83	389,37	389,37	C91.0; C83.5
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1015.0, Epirubicinum	32,40	34,02	34,02	C91.0; C83.5
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1015.0, Epirubicinum	138,24	145,15	145,15	C91.0; C83.5
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1016.0, Etoposidum	12,96	13,61	8,51	C91.0; C83.5
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1016.0, Etoposidum	21,60	22,68	17,01	C91.0; C83.5
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1016.0, Etoposidum	43,20	45,36	34,02	C91.0; C83.5
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1016.0, Etoposidum	86,40	90,72	68,04	C91.0; C83.5
	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1016.0, Etoposidum	16,20	17,01	17,01	C91.0; C83.5
Fludarabini phosphas	Fludalym, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	1017.1, Fludarabinum inj	406,08	426,38	426,38	C91.0; C83.5



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	ICD-10
	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	1017.2, Fludarabinum p.o.	1 247,81	1 310,20	1 310,20	C91.0; C83.5
	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	1017.2, Fludarabinum p.o.	1 663,74	1 746,93	1 746,93	C91.0; C83.5
	Fludarabine Teva, koncentrat do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml	1017.1, Fludarabinum inj	291,60	306,18	306,18	C91.0; C83.5
Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg	1021.0, Hydroxycarbamidum	64,58	67,81	67,81	C83.5
	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg	1021.0, Hydroxycarbamidum	86,12	90,43	67,81	C83.5
Idarubicini hydrochloridum	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1022.0, Idarubicinum	287,55	301,93	301,93	C91.0;
	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1022.0, Idarubicinum	575,10	603,86	603,86	C91.0;
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1022.0, Idarubicinum	410,40	430,92	301,93	C91.0;
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1022.0, Idarubicinum	766,80	805,14	603,86	C91.0;
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	C91.0; C83.5
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,50	228,50	C91.0; C83.5
Imatinibum	Glivec, tabl. powł., 100 mg	1064.1, Imatynib -2	4 488,00	4 712,40	2 211,30	C91.0;
	Glivec, tabl. powł., 400 mg	1064.1, Imatynib -2	8 975,99	9 424,79	4 422,60	C91.0;
	Imakrebin, tabl. powł., 100 mg	1064.1, Imatynib -2	3 024,00	3 175,20	2 211,30	C91.0;
	Imakrebin, tabl. powł., 400 mg	1064.1, Imatynib -2	6 048,00	6 350,40	4 422,60	C91.0;
	Imatenil, tabl. powł., 100 mg	1064.1, Imatynib -2	2 467,80	2 591,19	2 211,30	C91.0;
	Imatenil, tabl. powł., 400 mg	1064.1, Imatynib -2	4 936,68	5 183,51	4 422,60	C91.0;
	Imatinib Actavis, kaps. twarde, 100 mg	1064.1, Imatynib -2	4 914,00	5 159,70	4 422,60	C91.0;
	Imatinib Polfa, kaps. twarde, 100 mg	1064.1, Imatynib -2	2 484,00	2 608,20	2 211,30	C91.0;

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	ICD-10
	Imatinib Polfa, kaps. twarde, 400 mg	1064.1, Imatynib -2	4 914,00	5 159,70	4 422,60	C91.0;
	Imatinib Teva, tabl. powl., 100 mg	1064.1, Imatynib -2	3 141,60	3 298,68	2 211,30	C91.0;
	Imatinib Teva, tabl. powl., 400 mg	1064.1, Imatynib -2	6 283,20	6 597,36	4 422,60	C91.0;
	Imatinib Zentiva, tabl. powl., 100 mg	1064.1, Imatynib -2	2 462,40	2 585,52	2 211,30	C91.0;
	Imatinib Zentiva, tabl. powl., 400 mg	1064.1, Imatynib -2	4 914,00	5 159,70	4 422,60	C91.0;
	Imatinib medac, kaps. twarde, 100 mg	1064.1, Imatynib -2	2 041,20	2 143,26	2 143,26	C91.0;
	Imatinib medac, kaps. twarde, 400 mg	1064.1, Imatynib -2	4 082,40	4 286,52	4 286,52	C91.0;
	Leutipol, tabl. powl., 100 mg	1064.1, Imatynib -2	2 052,00	2 154,60	2 154,60	C91.0;
	Leutipol, tabl. powl., 400 mg	1064.1, Imatynib -2	4 104,00	4 309,20	4 309,20	C91.0;
	Meaxin, tabl. powl., 100 mg	1064.1, Imatynib -2	2 106,00	2 211,30	2 211,30	C91.0;
	Meaxin, tabl. powl., 400 mg	1064.1, Imatynib -2	4 266,00	4 479,30	4 422,60	C91.0;
	Nibix, kaps. twarde, 100 mg	1064.1, Imatynib -2	2 160,00	2 268,00	2 211,30	C91.0;
	Nibix, kaps. twarde, 400 mg	1064.1, Imatynib -2	4 320,00	4 536,00	4 422,60	C91.0;
	Telux, kaps., 100 mg	1064.1, Imatynib -2	2 970,00	3 118,50	2 211,30	C91.0;
	Telux, kaps., 400 mg	1064.1, Imatynib -2	5 940,00	6 237,00	4 422,60	C91.0;
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1024.3, Interferonum alfa recombinatum 2b	302,10	317,21	317,21	C91.0;
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1024.3, Interferonum alfa recombinatum 2b	503,49	528,66	528,66	C91.0;
Melphalanum	Alkeran, tabl. powl., 2 mg	1098.0, Melphalanum	292,05	306,65	306,65	C83.5
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	1027.0, Mercaptopurinum	21,22	22,28	22,28	C91.0; C83.5
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1028.2, Methotrexatum inj.	378,00	396,90	396,90	C91.0; C83.5
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,49	8,49	C91.0; C83.5

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	ICD-10
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	1028.3, Methotrexatum p.o	16,18	16,99	16,99	C91.0; C83.5
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98	C91.0; C83.5
	Trexan, tabl., 2,5 mg	1028.3, Methotrexatum p.o	16,19	17,00	16,99	C91.0; C83.5
	Trexan, tabl., 10 mg	1028.3, Methotrexatum p.o	64,80	68,04	67,96	C91.0; C83.5
Pegasparagasum	Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml	1033.0, Pegasparagasum	5 130,00	5 386,50	5 386,50	C91.0; C83.5
Plerixaforum	Mozobil, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1126.0, Pleryksafor	25 142,40	26 399,52	26 399,52	C83.5
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1035.0, Rituximabum	2 445,01	2 567,26	2 567,26	C91.0;
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1035.0, Rituximabum	6 112,52	6 418,15	6 418,15	C91.0;
Thiotepa	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 15 mg	1037.0, Thiotepa	577,80	606,69	551,12	C83.5
	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1037.0, Thiotepa	3 499,20	3 674,16	3 674,16	C83.5
Tioguaninum	Lanvis, tabl., 40 mg	1100.0, Tioguaninum	677,70	711,59	711,59	C91.0; C83.5
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1040.0, Vinblastinum	216,00	226,80	226,80	C91.0; C83.5
Vincristini sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1041.0, Vincristinum	259,20	272,16	272,16	C91.0; C83.5
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1041.0, Vincristinum	25,92	27,22	27,22	C91.0; C83.5
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1041.0, Vincristinum	125,28	131,54	131,54	C91.0; C83.5

Źródło: [http://www.mz.gov.pl/\\_data/assets/pdf\\_file/0009/20205/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf](http://www.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0009/20205/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf)

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

Przedmiotem obrad AOTM były inne interwencje stosowane w leczeniu **ALL i chłoniaków nieziarniczych**.

Wydane w tej sprawie stanowiska i rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych**

Dokumenty Nr i data wydania	Rozpoznanie	Substancja czynna	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 244/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 194/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r.</p>	<p>leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez Escherichia coli (kod ICD-10: C91.0)</p>	Erwinia L-asparaginaza	<p><b>Zalecenia</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej Erwinia L-asparaginaza we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (kod ICD-10: C91.0) u pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez Escherichia coli jako świadczenia gwarantowanego. Z uwagi na wysoki koszt terapii, leczenie produktem Erwinia L-asparaginaza powinno być ograniczone do tych pacjentów, u których terapia innymi lekami zostanie wyczerpana.</p> <p><b>Uzasadnienie</b> Erwinase jest stosowany w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Pacjenci otrzymujący L-asparaginazę z Escherichia coli, u których rozwija się nadwrażliwość na ten enzym, mogą kontynuować leczenie z zastosowaniem Erwinase jako enzymem immunologicznie odrębnym. Oceniany lek cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa i minimalnie gorszą skutecznością w stosunku do E. coli L-asparaginazy. Z uwagi na dużą częstotliwość występowania reakcji nadwrażliwości na natywną lub pegylowaną postać L-asparaginazy otrzymywaną z E.coli., Erwinia L-asparaginaza stanowi alternatywę w terapii chorych, którzy rozwinęli reakcję immunologiczną na wcześniej stosowaną formę enzymu. Brak rejestracji leku Erwinia L-asparaginaza w zarówno w Polsce jak i Europie (w procedurze centralnej).</p>	<p><b>Zalecenia</b> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej Erwinia L-asparaginaza we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez Escherichia coli (kod ICD-10: C91.0) jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><b>Uzasadnienie</b> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Erwinia L-asparaginaza w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Ze względu na znacznie wyższy koszt terapii w porównaniu do technologii obecnie stosowanych, zastosowanie omawianej terapii powinno być ograniczone do pacjentów u których wystąpiła nadwrażliwość na L-asparaginazę, oraz kiedy inne metody terapeutyczne zostaną wyczerpane. Odnalezione badania wskazują na nieznacznie gorszą skuteczność jednakże korzystniejszy profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w porównaniu do L-asparaginazy produkowanej przez Escherichia coli.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 199/2014 z dnia 30 czerwca 2014r.</p> <p>Rekomendacja nr 162/2014 z dnia 30 czerwca 2014r.</p>	ICD-10: C83	lenalidomid	<p><b>Zalecenia</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83 (chłoniak nieziarniczy rozlany), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><b>Uzasadnienie</b> Nie odnaleziono mocnych dowodów naukowych potwierdzających zasadność stosowania lenalidomidu we wskazaniu C83 (chłoniak nieziarniczy rozlany), jedynym chłoniakiem przy którym rozważane jest leczenie lenalidomidem jest C83.1 (chłoniak z komórek płaszczka) oraz C83.3 (chłoniaki rozlane z dużych komórek B). Podmiot odpowiedzialny, w porozumieniu z EMA oraz URPL, wydał komunikaty niezalecające stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych.</p>	<p><b>Zalecenia</b> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie lenalidomidu we wskazaniu identyfikowanym kodem ICD-10: C83 chłoniak nieziarniczy rozlany, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej.</p> <p><b>Uzasadnienie</b> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83 (chłoniak nieziarniczy rozlany), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Rozpoznanie	Substancja czynna	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
				Nie odnaleziono mocnych dowodów naukowych potwierdzających zasadność stosowania lenalidomidu we wskazaniu C83 (chłoniak nieziarniczy rozlany). W porozumieniu z The European Medicines Agency oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, podmiot odpowiedzialny wydał komunikaty, w których nie zaleca stosowania lenalidomidu we wskazaniach niezatwierdzonych (z wyjątkiem badań klinicznych).
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 142 i 143 /2014 z dnia 19 maja 2014r.</p> <p>Rekomendacja nr 126/2014 z dnia 19 maja 2014 r.</p>	ICD-10 C91 w zakresie wskazań zarejestrowanych	Meaxin (imatynib)	<p><b>Zalecenia</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Meaxin (imatinibum), tabl. powł., 400 mg, 30 tab., kod EAN: 5909991053963, we wskazaniu: ICD-10 C91 w zakresie wskazań zarejestrowanych, w ramach istniejącej grupy limitowej</p> <p><b>Uzasadnienie</b> Rekomendacje kliniczne /PUO 2013, NCCN 2013, NCI 2013, PBCN 2011/ oraz opinie ekspertów zgodnie stwierdzają, że w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia powinien być stosowany imatynib w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią. Wykazano, że dzieci leczone chemioterapią z imatynibem mają ponad dwukrotnie lepsze czasy przeżycia wolnego od wydarzeń /EFS/ niż grupa kontrolna. Ponadto, nie stwierdzono różnic w uzyskanych efektach terapeutycznych w stosunku do pacjentów, którzy byli leczeni chemioterapią, a następnie transplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych. W związku z tym, zastosowanie imatynibu w skojarzeniu z chemioterapią pozwala na uzyskanie wysokiego odsetka wyleczeń, bez zwiększenia ryzyka toksyczności, ciężkich powikłań i obniżenia jakości życia leczonych pacjentów. Stosowanie imatynibu pozwala też na rezygnację z transplantacji komórek macierzystych u tych pacjentów, którzy nie mają dodatkowych czynników złego rokowania, oprócz chromosomu Philadelphia (rearanżacji BCR/ ABL).</p>	<p><b>Zalecenia</b> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Meaxin, w ramach kategorii dostępności refundacyjnej, lek stosowany w chemioterapii we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia” z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.</p> <p><b>Uzasadnienie</b> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne wskazują na skuteczność imatynibu w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną posiadających chromosom Philadelphia.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 122/2014 z dnia 22 kwietnia 2014r.</p> <p>Rekomendacja nr 109/2014 z dnia 22 kwietnia 2014r.</p>	ICD-10: C82.9 i C83.5	erwinia L-asparaginaza	<p><b>Zalecenia</b> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie erwinia L-asparaginazy w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C83.5 (chłoniaki nieziarnicze rozlane: limfoblastyczny (rozlany)), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><b>Uzasadnienie</b> (...) w grupie chorych z rozpoznaniem: chłoniaka limfoblastycznego (rozlanego - C83.5) lek w rzadkich i pojedynczych przypadkach jest zalecany do stosowania wyłącznie u chorych, u których niemożliwe jest stosowanie E. coli L-asparaginazy ze względu na spektrum występujących zdarzeń niepożądanych, stąd tutaj powinien być finansowany.</p>	<p><b>Zalecenia</b> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie Erwinia L-asparaginazy w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83.5 (chłoniaki nieziarnicze rozlane: limfoblastyczny (rozlany)).</p> <p><b>Uzasadnienie</b> Finansowanie leku znajduje natomiast uzasadnienie w grupie chorych z rozpoznaniem: chłoniaka limfoblastycznego (rozlanego – ICD-10: C83.5). Erwinia L-asparaginaza jest zalecana w rzadkich i pojedynczych przypadkach u chorych, u których niemożliwe jest</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Rozpoznanie	Substancja czynna	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
				stosowanie E. coli L-asparaginazy (w tym pegasparaginazy) ze względu na spektrum występujących działań niepożądanych. Oceniany lek cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa i minimalnie gorszą skutecznością w stosunku do E. coli L-asparaginazy, w związku z powyższym nie można wykazać przewagi żadnego z nich.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.  Rekomendacja nr 19/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.	ICD-10 C91.0	nilotynib	<b>Zalecenia</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie nilotynbu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. <b>Uzasadnienie</b> Dowody naukowe dotyczące skuteczności nilotynibu w leczeniu ostrej białaczki szpikowej są bardzo skąpe. Żaden kraj nie finansuje nilotynibu w tym wskazaniu.	<b>Zalecenia</b> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nilotynibu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna). <b>Uzasadnienie</b> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych terapii nilotynibem w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Brak jest dowodów naukowych wysokiej jakości potwierdzających skuteczność wnioskowanej substancji w wymienionym wskazaniu. Wytyczne zagranicznych organizacji nie zalecają stosowania nilotynibu poza badaniami klinicznymi dotyczącymi nawracającej opornej ostrej białaczki limfoblastycznej.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.  Rekomendacja nr 21/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.	ICD-10 C91.0	bortezomib	<b>Zalecenia</b> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie bortezomibu w rozpoznaniu ostra białaczka limfoblastyczna (kod ICD-10 C91.0) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego bortezomib, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka. <b>Uzasadnienie</b> Leczenie ostrych białaczek limfatycznych opiera się na wieloetapowym programie polichemioterapii. Bortezomib poszerza możliwości leczenia ostrych białaczek limfoblastycznych, zwłaszcza u pacjentów po wielokrotnej wznowie choroby.	<b>Zalecenia</b> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie bortezomibu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna). <b>Uzasadnienie</b> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych terapii bortezomibem w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Leczenie wymienionego wskazania opiera się na wieloetapowym programie polichemioterapii. Bortezomib poszerza możliwości terapii, zwłaszcza u pacjentów po wielokrotnej wznowie choroby. Wyniki badania Messinger 2012 potwierdzają skuteczność bortezomibu w połączeniu z chemioterapią u pacjentów z nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej. Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną bortezomib, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są



Dokumenty Nr i data wydania	Rozpoznanie	Substancja czynna	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.  Rekomendacja nr 22/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.	ICD-10: C84.4, C91, C91.4	bendamustyna	<b>Zalecenia</b> Rada uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawane bendamustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C91 (białaczka limfocytowa) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. <b>Uzasadnienie</b> (...) brak jest dowodów naukowych na skuteczność bendamustyny w leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych ICD-10: C91.0.	stosowane.  <b>Zalecenia</b> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie bendamustyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91 (białaczka limfocytowa), za wyjątkiem białaczki włochatokomórkowej (hairy-cell) (C91.4). <b>Uzasadnienie</b> (...) Prezes Agencji uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych terapii obejmującej podanie bendamustyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91. Nie odnaleziono dowodów naukowych wskazujących na skuteczność bendamustyny w leczeniu białaczek limfocytowych.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.  Rekomendacja nr 20/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.	ICD-10 C91.0	lenalidomid	<b>Zalecenia</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w ostrych białaczkach limfoblastycznych (ICD-10 C91.0) w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. <b>Uzasadnienie</b> Brak dowodów naukowych wskazujących na skuteczność lenalidomidu w leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych, a nadto stosowanie lenalidomidu wiąże się ze znacząco częstszą poważnych zdarzeń niepożądanych.	<b>Zalecenia</b> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna). <b>Uzasadnienie</b> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych terapii lenalidomidem w leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych. Brak jest dowodów naukowych wskazujących na skuteczność wskazanej substancji w wymienionym wskazaniu. W komunikatach dotyczących bezpieczeństwa producent leku w porozumieniu z European Medicines Agency i Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych nie zaleca stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 219/2013 z dnia 21 października 2013r.  Rekomendacja Prezesa AOTM nr 144/2013 z dnia 21 października 2013r.	ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.0)	Erwinase	<b>Zalecenia</b> Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej. <b>Uzasadnienie</b> L-asparaginaza jest jednym z podstawowych leków stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, zarówno w fazie indukcji jak i w dalszych fazach leczenia. Najczęściej stosowaną postacią L-asparaginazy jest asparaginaza pochodząca z bakterii E. coli, jednakże podczas jej stosowania dosyć często dochodzi do pojawiania się reakcji nadwrażliwości, łącznie ze wstrząsem anafilaktycznym. W przypadku wystąpienia tego typu reakcji, zgodnie z rekomendacjami klinicznymi, zaleca się podawanie L-	<b>Zalecenia</b> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> gwarantowanego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej. <b>Uzasadnienie</b> L-asparaginaza jest jednym z podstawowych leków stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, zarówno w fazie indukcji jak i w dalszych fazach leczenia. Z uwagi na dużą częstotliwość występowania reakcji nadwrażliwości na natywną lub pegylowaną postać L-asparaginazy otrzymywaną z E.coli., Erwinia L-asparaginaza stanowi alternatywę w terapii chorych, którzy



Dokumenty Nr i data wydania	Rozpoznanie	Substancja czynna	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
			asparaginazy o innym pochodzeniu biologicznym.	rozwinęli reakcję immunologiczną na wcześniej stosowaną formę enzymu. Również dostępne rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie Erwinase w przypadku stwierdzenia reakcji nadwrażliwości z uwagi na jego odrębność immunologiczną. Dodatkowo produkt leczniczy ma korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu z aspaginazą pochodzącą z E.coli
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 3/2012 z dnia 16 stycznia 2012r.</p> <p>Rekomendacja nr 2/2012 Prezesa AOTM z dnia 16 stycznia 2012 r.</p>	<p><b>leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży</b> 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.</p>	klofarabina	<p><b>Zalecenia</b>  <b>Usunięcie świadczenia gwarantowanego z „programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” i finansowanie w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów</b>, jedynie u chorych kwalifikujących się do SCT.</p> <p><b>Uzasadnienie</b>  W związku z faktem, że jak dotąd [tj. na dzień 16.01.2012] nie powstał program zdrowotny obejmujący leczenie III rzutu ostrych białaczek limfoblastycznych klofarabiną, po powtórny rozpatrzeniu sprawy Rada rekomenduje włączenie klofarabiny do katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.  Dzięki możliwości uzyskania u znacznego odsetka pacjentów całkowitej remisji i dokonania SCT. Powinien być więc łatwiej dostępny niż ma to miejsce przy obecnym sposobie finansowania. Klinicznie uzasadnione jest zawężenie stosowania klofarabiny do grupy chorych będących kandydatami do przeszczepu (jako terapii ratunkowej, dającej możliwość wyleczenia), natomiast finansowanie klofarabiny jako terapii paliatywnej nie jest celowe (uzyskiwana jest tylko krótkotrwała remisja, bez szans na wyleczenie, a toksyczność leku jest znaczna).</p>	<p><b>Zalecenia</b>  Prezes AOTM <b>rekomenduje zmianę sposobu finansowania</b> świadczenia opieki zdrowotnej, poprzez usunięcie go z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej i <b>podjęcie finansowania w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii</b>, z zastrzeżeniem stosowania go u chorych, którzy kwalifikują się do SCT.</p> <p><b>Uzasadnienie</b>  Stosowanie przedmiotowego świadczenia u chorych kwalifikujących się do SCT może stanowić ono postępowanie pomostowe do allotransplantacji szpiku, jako jedynej metody rokującej wyleczenie w tej grupie chorych.</p> <p>Istnieją dowody potwierdzające uzyskanie korzyści w zakresie odpowiedzi na leczenie, mediany czasu trwania remisji oraz mediany przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych uprzednio kilkoma obciążającymi terapiami przeciwnowotworowymi.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83 /2012 z dnia 24 września 2012r.</p> <p>Rekomendacja nr 73/2012 z dnia 24 września 2012r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	leczenie chłoniaków nieziarnicznych.	doksorubicyna liposomalna (Myocet)	<p><b>Zalecenia</b>  Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej u pacjentów z rozpoznaniem NHL, leczonych z zastosowaniem schematu R-CHOP, u których przekroczona została skumulowana dawka życiowa antracyklin (500 mg/m<sup>2</sup>).</p> <p><b>Uzasadnienie</b>  Podawanie doksorubicyny jest ograniczone skumulowaną dawką życiową, zależną od wieku, chorób i terapii przebytych. Stosowanie innych schematów leczenia, nieopartych na doksorubicynie, według dostępnego piśmiennictwa, łączy się z obniżeniem efektywności klinicznej. w przypadku braku możliwości leczenia doksorubicyną konwencjonalną (przekroczenie skumulowanej dawki życiowej) zastosowanie postaci lizosomalnych, pomimo niewielkiej ilości danych klinicznych o ograniczonej wiarygodności, może umożliwić uzyskanie zamierzonej efektywności terapeutycznej. Ze względu na konieczność indywidualizacji kwalifikacji do leczenia i zastosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi, finansowanie powinno nadal odbywać się w ramach programu zdrowotnego chemioterapii</p>	<p><b>Zalecenia</b>  Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej ani dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej.</p> <p><b>Uzasadnienie</b>  Podawanie doksorubicyny jest ograniczone skumulowaną dawką życiową zależną od wieku, chorób i przebytych terapii.  Doksorubicyna lizosomalna w porównaniu do konwencjonalnej doksorubicyny wykazuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa odnośnie kardiotoxyczności (...) przy równoczesnym utrzymaniu skuteczności przeciwnowotworowej.  Pomimo niewielkiej ilości danych klinicznych (ponadto o ograniczonej wiarygodności) można wnioskować, że w przypadku braku możliwości leczenia doksorubicyną konwencjonalną spowodowanego występowaniem przeciwwskazań kardiologicznych, zastosowanie postaci</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Rozpoznanie	Substancja czynna	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
			<p>niestandardowej. U pacjentów, którzy otrzymywali preparat lizosomalny, rzadziej dochodzi do rozwoju objawowej i bezobjawowej niewydolności serca, obniżenia frakcji wyrzutowej i liczby zdarzeń kardiologicznych. Korzystny profil toksyczności doksorubicyny lizosomalnej przemawia za jej stosowaniem u pacjentów osłabionych (ze względu na wiek, wcześniejsze leczenie, współistniejące choroby).</p>	<p>lizosomalnej umożliwi dostęp leczenia m.in. dla tej populacji chorych. Ze względu na zastosowanie Myocetu® w leczeniu chłoniaków nieziarniczych jako terapii poza wskazaniami rejestracyjnymi oraz z uwagi na konieczność zindywidualizowania kwalifikacji pacjentów do leczenia w ocenie Prezesa Agencji finansowanie niepegylowanej doksorubicyny lizosomalnej powinno odbywać się w ramach programu lekowego „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 29/2011 z dnia 11 kwietnia 2011r.</p> <p>Rekomendacja nr 21/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 11 kwietnia 2011 r.</p>	<p>Leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.</p>	<p>Levact (bendamustyna)</p>	<p><b>Zalecenia</b> Rada Konsultacyjna uważa za <b>zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego poprzez umieszczenie go w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</b></p> <p><b>Uzasadnienie</b> W opinii Rady Konsultacyjnej dowody naukowe w zakresie efektywności klinicznej bendamustyny u chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym w progresji po leczeniu rytuksymabem są słabej jakości. Jednocześnie jednak, z uwagi na niewielką liczebność i heterogeniczność populacji docelowej, jak również zindywidualizowane postępowanie, uzyskanie dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. z dużych prób klinicznych z randomizacją) jest mało prawdopodobne, w związku z czym ocena musi opierać się na dostępnych danych niższej jakości i opinii ekspertów klinicznych. Ze względu na brak badań porównawczych nie jest możliwe dokonanie w pełni wiarygodnej oceny ekonomicznej, jednak zaprzestanie finansowania bendamustyny może doprowadzić do wzrostu wydatków z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, ponieważ alternatywna chemioterapia niestandardowa stosowana w rozpatrywanym wskazaniu jest droższa od bendamustyny. Bendamustyna powinna być dostępną opcją leczniczą; zgodnie ze wskazaniami lek ten jest stosowany po wyczerpaniu innych możliwości terapeutycznych i dlatego bendamustyna powinna zostać umieszczona w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p>	<p><b>Zalecenia</b> Prezes Agencji <b>rekomenduje zmianę sposobu finansowania</b> świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez umieszczenie bendamustyny w omawianym wskazaniu, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p> <p><b>Uzasadnienie</b> Prezes Agencji przychylił się do argumentów zawartych w stanowisku RK, iż dowody naukowe w zakresie efektywności klinicznej bendamustyny u chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym w progresji po leczeniu rytuksymabem są słabej jakości. Jednocześnie jednak, z uwagi na niewielką liczebność i heterogeniczność populacji docelowej, jak również zindywidualizowane postępowanie, uzyskanie dowodów naukowych wysokiej jakości jest mało prawdopodobne. Zgodnie ze wskazaniami, bendamustyna jest stosowana po wyczerpaniu innych możliwości terapeutycznych. Zaprzestanie finansowania bendamustyny może doprowadzić do wzrostu wydatków NFZ, ponieważ alternatywna chemioterapia stosowana w omawianym wskazaniu jest droższa. Powyższe argumenty wskazują na zasadne umieszczenie bendamustyny w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 75 /2011 z dnia 22 sierpnia 2011r.</p> <p>Rekomendacja nr 60/2011 Prezesa AOTM z dnia 22 sierpnia 2011 r.</p>	<p>Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej</p>	<p>idarubicyna (Zavedos®).</p>	<p><b>Zalecenia</b> <b>Pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego.</b></p> <p><b>Uzasadnienie</b> Podstawą leczenia w ALL są antracykliny, z reguły wchodzące w skład protokołów chemioterapii skojarzonej. Obecnie są to daunorubicyna i epirubicyna, a w ramach ratunkowego protokołu FLAG-Ida –idarubicyna. W razie niedostępności innych antracyklin (daunorubicyny i epirubicyny) idarubicyna może być lekiem zamiennym w protokołach leczenia ALL. Lek jest stosunkowo rzadko stosowany, wobec czego usuwanie go z listy świadczeń gwarantowanych będzie miało niewielkie skutki ekonomiczne. Lek</p>	<p><b>Zalecenia</b> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych przedmiotowego świadczenia.</p> <p><b>Uzasadnienie</b> Antracykliny są podstawą leczenia w ALL i z reguły wchodzi w skład protokołów chemioterapii skojarzonej. Idarubicyna jest stosunkowo rzadko stosowana, w związku z tym usuwanie jej z wykazu świadczeń gwarantowanych będzie miało niewielkie skutki ekonomiczne. Ze względu na skuteczność idarubicyny podobną do skuteczności innych antracyklin, finansowanie leku powinno mieć miejsce pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu daunorubicyny.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Rozpoznanie	Substancja czynna	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
			ma podobną skuteczność w opiniowanym wskazaniu jak inne antracykliny, choć istnieją pewne zastrzeżenia co do jego bezpieczeństwa w porównaniu z daunorubicyną.	
Stanowisko RK nr 41/12/2009 z dnia 8 czerwca 2009 r.	leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej	klofarabina (Evoltra®)	<p><b>Zalecenia</b> Rada rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ALL, w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p> <p><b>Uzasadnienie</b> Dostępne wyniki badań wskazują, że klofarabina umożliwia uzyskanie remisji i przeprowadzenie przeszczepu szpiku kostnego u kilkunastu procent pacjentów z ALL oporną na inne leki. Jest to jednak lek o bardzo wysokiej toksyczności i powinien być stosowany wyłącznie przez doświadczone zespoły, w ściśle określonych wskazaniach i sytuacjach klinicznych. Dostępne dane wskazują, że koszty uzyskania efektów zdrowotnych są dużo wyższe od rekomendowanych przez WHO. Zasadne mogłoby być rozważenie utworzenia terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia III rzutu ostrych białaczek limfoblastycznych, który mógłby obejmować klofarabinę.</p>	<p><b>Zalecenia</b> n/d</p> <p><b>Uzasadnienie</b> n/d</p>

Źródła: <http://www.aotm.gov.pl/>

### 3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym opracowaniem Agencja wystąpiła do 5 ekspertów z prośbą o przekazanie swojej opinii. Do dnia 20.08.2014 r. nie otrzymano żadnej opinii. W związku z powyższym poniżej zostaną przypomniane stanowiska otrzymane w trakcie oceny z grudnia 2013 r.

Otrzymano wówczas stanowisko [REDAKTOWANE] oraz krótką informację [REDAKTOWANE] odnośnie zasadności finansowania, która zostanie przytoczona poniżej.

Tabela 6. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania nelarabiny w rozpoznaniach klasyfikowanych do kodu wg ICD10: C83.5 i C91.0

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
[REDAKTOWANE]	-	-	Proponowane wskazania są za szerokie <sup>1</sup> . Lek ma dane dotyczące skuteczności tyko w białaczkach z komórek T oraz są raporty o jego neurotoksyczności z paraplegią włącznie. Ostre białaczki T komorkowe są rzadkie, ale w nawrotach nie ma tam innych opcji leczniczych, więc to jest jedyne wskazanie, które proponuje pozostawić.
[REDAKTOWANE]	<p><b>C91.0:</b> „W postaciach opornych na co najmniej 2 linie leczenia wykazuje aktywność”</p> <p><b>C83.5:</b> „Jako opcja terapeutyczna w opornych postaciach chłoniaków limfoblastycznych z limfocytów T.”</p>	-	<p><b>C91.0:</b> „W postaciach opornych na co najmniej 2 linie leczenia wykazuje aktywność. Ze względu na charakter choroby i rzadkie występowanie brak jest twardej dowodów naukowych określających skuteczność, wydaje się jednak, że należy udostępnić ten lek dla niektórych chorych opornych/ nawrotowych – zgodnie z rekomendacjami NCCN, jako opcję leczenia”</p> <p><b>C83.5:</b> „Jako opcja terapeutyczna w opornych postaciach chłoniaków limfoblastycznych z limfocytów T. Ze względu na charakter choroby i rzadkie występowanie brak jest twardej dowodów naukowych określających skuteczność wydaje się jednak, że należy udostępnić ten lek dla niektórych chorych opornych/ nawrotowych jako opcję leczenia.”</p>

Źródło: Raport AOTM-OT-431-37/2013

<sup>1</sup> Ocena dotyczyła trzech wskazań tj. C91.0 i C83.5 (które stanowią przedmiot aktualnej oceny) oraz C83.0.

#### 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

W 2013 roku MZ pismem z dnia 2.10.2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 przekazało AOTM zlecenie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: nelarabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10:

C91.0 - ostra białaczka limfoblastyczna,  
C83.0 - chłoniak nieziarniczny rozlany z małych komórek,  
C83.5 - chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny.

Na tej podstawie został przygotowany raport „Nelarabina we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczny rozlany z małych komórek (C83.0), chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny (C83.5). Raport Nr: AOTM-OT-431-37/2013. Warszawa, 23 grudnia 2013 r.” oraz Rada Przejrzystości i Prezes wydali stosowane stanowisko/rekomendację w sprawie finansowania przedmiotowej technologii medycznej. W związku z faktem, iż aktualna ocena dotyczy 2 z 3 wcześniej ocenianych wcześniej wskazań w niniejszym raporcie zostaną przypomniane wyniki z raportu AOTM-OT-431-37/2013 oraz zostanie przeprowadzona ich aktualizacja.

W dniu 7.08.2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie aktualizacyjne.

Przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji:

- Medline via PubMed,
- EMBASE via OVID,
- Cochrane Collaboration,
- organizacji i towarzystw naukowych działających w ochronie zdrowia, związanych z onkologią.

Poszukiwano wytycznych, rekomendacji oraz przeglądów systematycznych, badań pierwotnych i kierowano się następującymi kryteriami:

**Populacja:** pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną i chłoniakiem nieziarnicznym limfoblastycznym (*acute lymphoblastic leukemia lymphoblastic lymphoma*).

**Interwencja:** nelarabina (*atriance, arranon, nelarabine*).

**Komparator:** nie ograniczono.

**Punkty końcowe:** nie ograniczono.

**Dodatkowe ograniczenia:**

Zastosowano filtry dotyczące typu publikacji dostępne w ramach przeglądarek baz danych.

W opracowaniu wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu dowodów naukowych, do których uzyskano dostęp.

Przy wyszukiwaniu uwzględniono tylko publikacje w języku polskim i angielskim.

Selekcja publikacji dokonywana była przez jedną osobę.

Szczegóły dotyczące przeprowadzonego wyszukiwania znajdują się w rozdziale 9.1 *Strategie wyszukiwania publikacji*.

Szczegółowy opis rekomendacji odnalezionych w trakcie opracowywania raportu AOTM-OT-431-37/2013 oraz ich aktualizacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 7.Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia ALLi NHL

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Nelarabina
USA	NCCN 2014	<p><b>ICD-10: C91.0</b>  Leczenie ALL obejmuje fazy: indukcji, konsolidacji i podtrzymującą. Powszechnie stosowane programy chemioterapii to modyfikacje lub warianty wielolekowych schematów opracowanych przez BFM dla pacjentów pediatrycznych (np. schematy COG dla dzieci i AYA, CALGB dla dorosłych) i program hyper-CAVD.</p> <p><u>W rozpoznaniu ALL Ph+</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów w wieku <math>\geq 40</math> lat zalecany schemat chemioterapii to: TKI + hyper-CVAD: imatynib lub dazatynib oraz hiperfrakcjonowany cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon, wysokodawkowy metotreksat oraz cytarabina; TKI + wielolekowa chemioterapia: imatyn b i daunorubicyna, winkrystyna, prednizon, cyklofosfamid; TKI (imatynib lub dazatyn b) + kortykosterydy; TKI + winkrystyna + deksametazon.</li> <li>• u pacjentów w wieku 15-39 lat zalecane schematy chemioterapii zaczerpnięte z leczenia pediatrycznego to: COG AALL-0031 z winkrystyną, prednizonem lub deksametazonem, pegaspargazą z/bez daunomycyną lub prednizon (lub deksametazon) i pegaspargaza z/bez daunomycyną; imatynib dodany w ramach konsolidacji; TKI + hyper-CVAD z imatynibem lub dazatynibem oraz hiperfrakcjonowanym cyklofosfamidem, winkrystyną, doksorubicyną, deksametazonem, wysokodawkowym metotreksatem oraz cytarabiną; TKI + wielolekowa chemioterapia: imatynib i daunorubicyna, winkrystyna, prednizon i cyklofosfamid.</li> </ul> <p>Terapia podtrzymująca: TKI, winkrystyna/prednizon, metotreksat + merkaptopuryna.</p> <p><u>W rozpoznaniu ALL Ph-</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– u pacjentów w wieku <math>\geq 40</math> lat zalecany schemat chemioterapii to: CALGB 8811 Larson, schemat Linker 4-lekowy, Hyper-CVAD +/- rituksymab, schemat MRC UKALLXII/ECOG 2993.</li> <li>– u pacjentów w wieku 15-39 lat (AYA) zalecane schematy chemioterapii zaczerpnięte z leczenia pediatrycznego to: GRAALL-2003, COG AALL-0434 z nelarabiną (w przypadku T-ALL*), CCG-1961, PETHEMA ALL-96, CALGB 10403, DFCI ALL.</li> </ul> <p>Terapia podtrzymująca: metotreksat + merkaptopuryna + winkrystyna/prednizon (przez 2-3 lata).</p> <p>Jako leczenie ratujące w ALL Ph- po wznowie lub braku odpowiedzi na chemioterapię stosuje się: schematy zawierające klofarabinę, schematy zawierające cytarabinę, kombinacje zawierające lek alkilujący, <b>nelarabinę</b> (w przypadku T-ALL), protokół Augmented hyper-CVAD, winkrystyna liposomalna. Wszystkie schematy obejmują profilaktykę CNS oraz terapię systemową.</p> <p>*<b>Nelarabina</b> stanowi obiecującą opcję terapeutyczną w I linii terapii w grupie młodzieży i młodych dorosłych z T-ALL (wskazanie niezarejestrowane; wg wstępnych wyników trwających badań klinicznych lek ten jest lepiej tolerowany w I linii niż u pacjentów ze wznową / nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie).</p> <p><b>ICD-10: C83.5</b>  Dla rozpoznania chłoniaka limfoblastycznego (LBL) B-komórkowego, T-komórkowego zastosowanie znajdują rekomendacje dla leczenia ALL.</p>	Rekomendacja wymienia nelarabinę w leczeniu ALL / chłoniaków limfoblastycznych



Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Nelarabina
USA	NCI 2013	<p><b>ICD-10: C91.0</b></p> <p>Leczenie <b>dorostych</b> z ALL obejmuje: chemioterapię indukcyjną (w tym schematy zawierające winkrystynę, prednizon i atracykliny, z lub bez asparaginazy; w przypadku T-ALL / chłoniakalimfo blastycznego wysoki współczynnik wyleczeń uzyskuje się poprzez dodatek cyklofosfamidu), Imatyn b w monoterapii lub chemioterapii skojarzonej (pacjenci z ALL Ph+), leczenie podtrzymujące oraz terapię profilaktyczną CNS. W przypadku dostępności dawcy u pacjentów w wieku &lt;55 lat wykonuje się BMT. U pacjentów ze wznową stosuje się reindukcję i allogeniczny BMT, radioterapię paliatywną (przy objawach wznowy) i dazatynib (w przypadku ALL Ph+).</p> <p>Leczenie <b>dzieci</b> z ALL w I linii obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chemioterapię indukcyjną (winkrystyna, prednizon lub deksametazon, L-asparaginaza oraz antracykliny - najczęściej doksorubicyna lub daunorubicyna). W opinii Children's Oncology Group (COG) 4-lekowa terapia jest zarezerwowana dla chorych z ALL z komórek prekursorowych typu B wysokiego ryzyka oraz T-ALL. Pacjenci z białaczką pod koniec fazy indukcji mogą odnieść korzyść z allogenicznego HSCT, o ile osiągną odpowiedź całkowitą.</li> <li>terapię postindukcyjną (po osiągnięciu całkowitej remisji choroby; wybór schematu leczenia zależy od grupy ryzyka), na którą składa się terapia konsolidacyjna/intensyfikacyjna terapia oraz terapia podtrzymująca lub kontynuacja terapii. W terapii konsolidacyjnej/intensyfikacyjnej najczęściej stosowany jest schemat leczenia ALL BFM (obejmujący fazy: <ul style="list-style-type: none"> <li>wczesnej konsolidacji (określanej także jako indukcja IB, a w Polsce jako wczesna intensyfikacja), stosuje się tu cyklofosamid, cytarabinę (niskie dawki) oraz tiopuryny (merkaptopurynę lub tioguaninę);</li> <li>faza śródczasowej terapii podtrzymującej (ang. <i>interim maintenance phase</i>) - wielokrotne podawanie MTX w średnich lub dużych dawkach (1-5 g/m<sup>2</sup>) razem z ratunkową dawką leku Leucovorin bądź zwiększoną dawką metotreksatu;</li> <li>fazę reindukcji – zazwyczaj opartą na tych samych lekach co terapia indukcyjna, bądź faza wczesnej konsolidacji.</li> </ul> </li> </ul> <p>Schemat BFM został przyjęty (z / bez modyfikacji) przez wiele organizacji (w tym COG). Stosuje się także inne schematy terapii postindukcyjnej. W badaniach klinicznych oceniana jest m.in. zasadność zastosowania <b>nelarabiny</b> w ramach schematu BMF u pacjentów z T-ALL.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie podtrzymujące - stosowanie merkaptopuryny (6-MP), metotreksatu, winkrystyny/ kortykosteroidów.</li> </ul> <p>Leczenie dzieci z ALL ze wznową w szpiku kostnym obejmuje: chemioterapię reindukcyjną 4-lekową (zbliżoną do zastosowanej w I linii lub schemat alternatywny obejmujący wysokie dawki metotreksatu i cytarabiny; wyniki przeprowadzonych badań wskazują na zastosowanie następujących leków: doksorubicyna, idarubicyna, klofarabina + cyklofosamid+ etopozyd, bortezom b + winkrystyna +deksametazon+ peg-asparaginaza+ doksorubicyna ). U pacjentów z T-ALL ze wznową obserwowany jest niższy odsetek odpowiedzi na chemioterapię reindukcyjną w porównaniu z populacją B-ALL. U pacjentów z I wznową w szpiku na uzyskanie odpowiedzi pozwala monoterapia z zastosowaniem <b>nelarabiny</b>. Remisję uzyskano u pacjentów z nawrotem lub T-ALL nie odpowiadającą na leczenie po zastosowaniu terapii skojarzonej <b>nelarabina + cyklofosamid + etopozyd</b>. Po uzyskaniu 2 remisji, ze względu na słabe wyniki chemioterapii postreindukcyjnej, w tej grupie pacjentów stosuje się HSCT niezależnie od czasu do wystąpienia wznowy.</p> <p><b>ICD-10: C83.5</b></p> <p>Pacjenci dorośli: W leczeniu chłoniaków indolentnych I-II stopnia rekomendowana jest radioterapia, rytuksymab z/bez chemioterapii, strategia „watchful waiting”. Dla rozpoznania II/III/IV stopnia strategia „watchful waiting”, a dla pacjentów z objawami: rytuksymab, analogi puryn (fludarabina, kładrabina), leki alkilujące (z/bez steroidów), chemioterapia wielolekowa, radioimmunoterapia. Dostępne opcje terapeutyczne pozwalają na uzyskanie niskiego odsetka wyleczeń. Standardowo w II linii stosuje się: chemioterapię jedno- lub wielolekową (w tym analogi puryn), rytuksymab, lenalomid, radioimmunoterapię, radioterapię paliatywną. W przypadku transformacji do bardziej agresywnej postaci choroby stosuje się leczenie adekwatne do typu choroby. W leczeniu LBL schemat postępowania jest podobny do ALL.</p> <p>Populacja pediatryczna LBL: schemat BFM.</p>	<p>Rekomendacja wymienia nelarabinę w leczeniu ALL / chłoniaków limfoblastycznych</p> <p>Rekomendacja nie wymienia leku w leczeniu NHL innych niż LBL</p>
Polska	PTOK 2013 (Giebel 2013)	<p>Ze względu na stosunkowo małą liczbę chorych i brak stosownych badań randomizowanych nie ma powszechnie obowiązujących standardów leczenia ALL/LBL. Poszczególne narodowe grupy badawcze wypracowały oryginalne protokoły dostosowane do własnych doświadczeń i specyficznych dla kraju uwarunkowań.</p> <p>W Polsce protokoły leczenia ALL/LBL u dorosłych są opracowywane, a ich realizację koordynuje Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, Polish Adult Leukemia Group). Aktualny program jest oznaczony akronimem PALG ALL6.</p> <p>Postępowanie ma charakter radykalny, a jego celem jest wyleczenie. Protokoły terapii ALL/LBL Ph(-) cechują się stosowaniem intensywnej polichemioterapii i typowo obejmują 4 fazy. Pierwszą jest przedleczenie z intencją wstępnej redukcji masy nowotworu i zapobieżenia wystąpieniu zespołu lizy guza. Po niej</p>	<p>rekomendacja nie wymienia nelarabiny</p>



Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Nelarabina
		następuje leczenie indukujące z intencją uzyskania całkowitej remisji (CR), optymalnie z poziomem MRD poniżej 10–3. Celem konsolidacji jest utrwalenie CR i dalsza redukcja MRD. Po niej następuje trwające 2 lata leczenie podtrzymujące, które może być skojarzone z autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-/allo-HSCT, autologous/allogeneic hematopoietic stem cell transplantation). O wskazaniach do transplantacji allogenicznej decyduje klasyfikacja do grupy wysokiego ryzyka nawrotu, co w protokole PALG ALL6 dla chorych na ALL Ph(–) oznacza obecność MRD na poziomie co najmniej 10–3 w szpiku po pierwszej fazie indukcji i/lub MRD na poziomie co najmniej 10–4 w trakcie lub po konsolidacji. Przygotowanie do HSCT z wyboru obejmuje zastosowanie napromieniania całego ciała (TBI, total body irradiation) w skojarzeniu z chemioterapią.	
Francja	Prescrire 2008	<b>ICD-10: C91.0 ; C83.5</b> Brak jest konsensusu dotyczącego terapii w przypadku nawrotu po chemioterapii indukcyjnej (winkrystyna + prednizon i antracyklina z/bez asparaginazy). Podejmowane były próby wykorzystania różnych kombinacji lekowych. Prognozę pacjentów wyraźnie poprawia BMT lub SCT. Dostępna jest niewielka liczba danych na temat leczenia po wielu wznowach choroby. Nelarabina jest lekiem chemicznie zbliżonym do klofarabiny, stosowanej u dzieci. Brak jest badań porównujących nelarabinę z kolejną chemioterapią lub lekiem cytotoksycznym z tej samej rodziny. Dostępność jedynie 2 badań klinicznych nie pozwala na wyciągnięcie istotnych wniosków dotyczących wpływu na czas przeżycia. Działania niepożądane mogą istotnie wpływać na jakość życia pacjentów. Dopuszczenie nelarabiny do obrotu wydaje się przedwczesne, lek ten powinien być stosowany wyłącznie w ramach badań klinicznych.	Rekomendacja dotyczy nelarabiny
Niemcy	DGHO 2012	<b>ICD-10: C91.0</b> Terapia podzielona jest na etapy: indukcja, konsolidacja i leczenie podtrzymujące. Celem terapii indukcyjnej jest uzyskanie remisji choroby, warunkujące długotrwałe przeżycie lub wyleczenie. Standardowymi lekami stosowanymi w terapii indukcyjnej są winkrystyna i deksametazon w połączeniu z antracyklinami (zwykle dauno /doksorubicyna). Dodatkowo stosuje się asparaginazę, najczęściej w formie PEG. W fazie indukcji I dodaje się cyklofosfamid, Arabinozyd cytozyny, 6 - merkaptopurynę, metotreksat. Wdrożenie intensywnego leczenia konsolidacyjnego jest standardem w leczeniu ALL, różnice skuteczności pomiędzy protokołami stosowanymi na świecie są niewielkie. Dostępne dane sugerują jednak, że stosowanie metotreksatu w wysokiej dawce, cytarabiny w wysokiej dawce oraz zwiększenie intensywności dawkowania asparaginazy, powtarzanie leczenia indukcyjnego (reindukcja) są korzystne. Po uzyskaniu remisji allogeniczny SCT jest u dorosłych istotną częścią terapii. U pacjentów z nawrotem choroby głównym celem leczenia jest osiągnięcie całkowitej remisji, a następnie SCT. Wybór terapii zależy m.in. od: wcześniejszego leczenia, czasu trwania pierwszej remisji, wieku, dostępności dawcy, podtypu, możliwości zastosowania terapii celowanej. Zaleca się uczestnictwo w badaniach klinicznych nowych leków. <b>ICD-10: C83.5</b> T-LBL może być bardzo skutecznie leczony przy zastosowaniu schematów dla ALL. GMALL wydała zalecenia leczenia T-LBL, z zastosowaniem chemioterapii GMALL 07/2003. Dla poszczególnych typów chłoniaków indolentnych: NMLZ, CLL/SLL, chłoniaka limfo plazmatycznego DGHO przedstawia odrębne wytyczne terapii.	rekomendacja nie wymienia nelarabiny
Wielka Brytania	PBCN 2011	<b>ICD-10: C91.0</b> Zgodnie z wytycznymi u chorych w wieku 25-65 lat na ALL Ph- rekomenduje się stosowanie chemioterapii indukcyjnej, oraz po przebyciu intensywnego leczenia zakwalifikowanie do allogenicznego przeszczepu. Natomiast w przypadku, gdy stan pacjenta uniemożliwia przebycie intensywnej terapii indukcyjnej (z powodu stanu sprawności, wieku > 65 r.ż., chorób współistniejących) wytyczne zalecają stosowanie najlepszego leczenia podtrzymującego w tym transfuzji, bądź też chemioterapię o zmniejszonej intensywności. U chorych w wieku 16-24 r.ż. z ALL Ph- stosuje się dostosowany do wieku protokół pediatryczny oraz włączenie tych chorych do badań klinicznych. Wytyczne zalecają również stosowanie leczenia wspomagającego (tj. allopurinol, rasbirykaza) u wszystkich chorych na ALL.	rekomendacja nie wymienia nelarabiny
Kanada	AHS 2013	<b>ICD-10: C83.5</b> Pacjenci z LBL wymagają agresywnej chemioterapii skojarzonej (podobnej do terapii ALL), z uwzględnieniem indukcji, konsolidacji, profilaktycznej chemioterapii dokanałowej i leczenia podtrzymującego lub w pierwszej remisji -autologicznego SCT (zalecany schemat chemioterapii przed SCT: hyper – CVAD). U pacjentów z LBL opornym lub nawrotowym należy rozważyć zastosowanie allogenicznego SCT. Chłoniaki indolentne objawowe: większość pacjentów powinna otrzymać bendamustynę z rytuksymabem oraz leczenie podtrzymujące rytuksymabem. Alternatywą są: IFRT, fludarabina, chlorambucyl. Po wznowie pacjenci z typem B-komórkowym otrzymują bendamustynę z rytuksymabem, rytukasymab skojarzony z chemioterapią (B-R, R-fludarabina, R-FC, R-FND, R-CVP), lub chemioterapię (m.in. chlorambucyl, fludarabina, etopozyd). U pacjentów w wieku	Lek nie jest wymieniany w rekomendacji.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Nelarabina
		<p>&lt;70 lat bez poważnych schorzeń współwystępujących odpowiadających na chemioterapię ratunkową można zastosować chemioterapię wysokiej dawki i SCT.</p> <p>Schemat HDCT i autologiczny SCT zaleca się w leczeniu indolentnych NHL, w tym MZL, SLL, LPL wrażliwych na chemioterapię I linii lub niepowodzeniu terapii II linii.</p>	

#### 4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 19 sierpnia 2014 r. przeprowadzono aktualizacyjne wyszukiwanie rekomendacji dotyczących finansowania nelarabiny ze środków publicznych w innych krajach. Nie odnaleziono innych rekomendacji niż te, które opisano w raporcie AOTM-OT-431-37/2013. W poniższej tabeli przypomniano ich opis.

**Tabela 8. Rekomendacje refundacyjne dla nelarabiny**

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC 2008	Nelarabina (Atriance) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL), u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.	<p>Rekomendowane finansowanie ze środków publicznych, z ograniczeniem do pacjentów, u których nelarabina stosowana jest jako leczenie pomostowe przed allogenicznym SCT w ramach specjalistycznego leczenia hematologicznego. Zastosowanie nelarabiny pozwala na uzyskanie istotnej klinicznie odpowiedzi i zakwalifikowanie pacjentów do SCT.</p> <p>Interwencja nie jest efektywna kosztowo jako terapia paliatywna. Porównanie pośrednie z klofarabiną wykazało, iż efektywność kosztowa zastosowania nelarabiny w przedmiotowej populacji jest porównywalna do klofarabiny i bardziej efektywna niż BSC.</p> <p>Ze względu na niewielką liczebność populacji pacjentów z T-ALL i T-LBL dostępne są ograniczone dane pozwalające na ocenę przedmiotowej interwencji.</p>
AWMSG 2009	Nelarabina (Atriance) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL), u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.	<p>Rekomendowane finansowanie ze środków publicznych, z ograniczeniem do pacjentów, u których planowane jest przeprowadzenie allogenicznego SCT; brak efektywności kosztowej przy zastosowaniu w ramach leczenia paliatywnego.</p> <p>Nelarabina (Atriance®) spełnia kryterium AWMSG dla statusu leku ultra sierocego (&lt; 1 /50 000 pacjentów). Nelarabina jest jedynym lekiem zarejestrowanym w przedmiotowym wskazaniu u dorosłych i dzieci. Ze względu na niewielką liczbę pacjentów biorących udział w badaniach, wyniki (odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi) obciążone są niepewnością, jednakże w subpopulacji pacjentów, u których nie było odpowiedzi na leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii uzyskane efekty uznaje się za klinicznie istotne. AWMSG dokona przeglądu dowodów w sprawie stosowania tego leku w okresie trzech lat.</p>
HAS 2007	Nelarabina (Atriance) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL), u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.	<p>Rekomendowane finansowanie ze środków publicznych przy zastosowaniu i dawce zgodnej z zarejestrowaną.</p> <p>U osób dorosłych Atriance zapewnia znaczące zwiększenie korzyści zdrowotnej (rekomendacja IAB II) w przedmiotowej populacji, ze względu na brak innych terapii pozwalających na uzyskanie trwającej odpowiedzi. Atriance może ułatwić dostęp niektórych pacjentów do przeszczepu allogenicznego.</p> <p>Podobnie istotne zwiększenie korzyści zdrowotnej (rekomendacja IAB II) stwierdzono w populacji pediatrycznej (&lt;21lat) dla zastosowania leku Atriance oraz Evoltra. Korzyść z zastosowania Atriance jest znacząca. Lek umożliwia zastosowanie przeszczepu allogenicznego, stąd bezpośredni wpływ na zachorowalność i śmiertelność jest niewielki (w oparciu o dostępne dane). Istnieje niepewność związana z tolerancją leku i ekstrapolacją wyników badań na rezultaty uzyskiwane w rzeczywistości, stąd Atriance nie stanowi odpowiedzi na zidentyfikowane potrzeby w dziedzinie zdrowia publicznego. Nie oczekuje się korzyści dla zdrowia publicznego w przedmiotowych wskazaniach.</p>

IAB - *improvement in actual benefit*. Wynik oceny porównawczej rzeczywistych korzyści przedmiotowej terapii z aktualnie finansowaną ze środków publicznych terapią alternatywną, z uwzględnieniem stosunku korzyści do ryzyka, w skali od I (znaczące zwiększenie korzyści) do IV (niewielkie zwiększenie korzyści). Poziom V oznacza brak korzyści.

Źródło: Raport Nr: AOTM-OT-431-37/2013

#### 4.2. Podsumowanie rekomendacji

**Tabela 9. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji**

Typ rekomendacji	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja				Wskazanie, którego dotyczy rekomendacja
			Nelarabina wymieniona w rekomendacji	Pozytywna	Lek stosowany w badaniach	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	USA	NCCN 2014	x	x	x		ALL / LBL
	USA	NCI 2013	x	x	x		ALL / LBL; NHL

Typ rekomendacji	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja				
			Nelarabina wymieniona w rekomendacji	Pozytywna	Lek stosowany w badaniach	Negatywna	Wskazanie, którego dotyczy rekomendacja
	Polska	PTOK 2013					ALL / LBL; NHL
	Niemcy	DGHO 2012					ALL / LBL; NHL
	Francja	Prescrire 2008	x			x	ALL / LBL
	Wielka Brytania	PBCN 2011					ALL
	Kanada	AHS 2013					LBL, NHL
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS 2007	x	x			ALL / LBL
	Szkocja	SMC 2008	x	x			ALL / LBL
	Walia	AWMSG 2009	x	x			ALL / LBL

## 5. Finansowanie ze środków publicznych

### 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Nelarabina jest obecnie finansowana wyłącznie w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Dane przekazane przez Prezesa NFZ pismem z dnia 11.08.2014 r., znak NFZ/CF/DGL/2014/0279/W/24488/KMA wskazują, że w latach 2011 – 2014 (do maja) wydano łącznie 5 zgód na leczenie nelarabiną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w rozpoznaniu C83.5 oraz 28 zgód w rozpoznaniu C91.0. Najwyższą wartość sfinansował NFZ w roku 2014 (dane do maja) dla rozpoznania C91.0 i było to 506 783,88 PLN (wartość świadczeń dla 9 zgód).

Źródło: korespondencja

**Tabela 10. Liczba wniosków i zgód na terapię nelarabiną u pacjentów z rozpoznaniami wg ICD-10: C91.0 i C83.5 oraz koszty refundacji w ramach chemioterapii niestandardowej – dane NFZ**

2011			2012			2013			2014 (do maja)		
Lb wniosków (Lb pacjentów)	Lb zgód	Wartość [PLN]	Lb wniosków (Lb pacjentów)	Lb zgód	Wartość [PLN]	Lb wniosków w (Lb pacjentów)	Lb zgód	Wartość świadczeń [PLN]	Lb wniosków (Lb pacjentów)	Lb zgód	Wartość [PLN]
<b>C83.5 Chłoniak nieziarniczy rozlany (limfoblastyczny (rozlany))</b>											
-	-	-	1 (1)	1	20 145,27	4 (3)	4	325 945,00	-	-	-
<b>C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna</b>											
6 (5)	5	301 373,08	7 (7)	7	349 594,08	7 (5)	7	254 588,64	10 (10)	9	506 783,88

W ramach chemioterapii niestandardowej NFZ finansuje także inne świadczenia dla pacjentów z rozpoznaniami C83.5 oraz C91.0. Dla chłoniaka limfoblastycznego najwyższą sfinansowaną kwotą było 278 995,00 PLN (wartość świadczeń dla leku Erwinase dla 2 zgód). Dla ostrej białaczki limfoblastycznej największa kwota wydatkowana jest na leczenie produktami zawierającymi imatynib oraz dazatynib. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 11. Finansowanie leczenia C91.0 oraz C83.5 w ramach programu chemioterapia niestandardowa – dane NFZ**

Lek	Liczba pacjentów	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość świadczeń
<b>C83.5 Chłoniak nieziarniczy rozlany (limfoblastyczny (rozlany))</b>				<b>280 833,04 zł</b>
<b>2012</b>				
REVLIMID 25	1	1	0	0,00 zł
<b>2013</b>				
ERWINASE	2	4	4	<b>280 833,04 zł</b>
ERWINASE	1	2	2	278 995,00 zł

Lek	Liczba pacjentów	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość świadczeń
TALIZER	1	2	2	1 838,04 zł
<b>C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna</b>				<b>37 326 122,52 zł</b>
<b>2011</b>	<b>146</b>	<b>216</b>	<b>197</b>	<b>7 063 078,77 zł</b>
GLIVEC	78	126	119	3 960 708,42 zł
SPRYCEL	29	41	39	1 680 508,78 zł
EVOLTRA	6	6	4	595 739,62 zł
ERWINASE	20	27	25	340 298,52 zł
TASIGNA	1	4	4	149 310,00 zł
HYCAMPIN	2	2	1	108 387,62 zł
NAVELBINE	2	2	1	108 387,62 zł
THIOTEPA	2	2	1	108 387,62 zł
MABCAMPATH	2	2	2	9 623,52 zł
MYOCET	2	2	1	1 727,05 zł
ENDOXAN	1	1	0	0,00 zł
ETOPOSID	1	1	0	0,00 zł
<b>2012</b>	<b>204</b>	<b>334</b>	<b>321</b>	<b>10 988 509,24 zł</b>
GLIVEC	113	187	186	5 756 241,72 zł
SPRYCEL	35	60	58	2 331 434,49 zł
EVOLTRA	17	18	17	1 770 771,58 zł
ERWINASE	30	55	48	831 245,88 zł
TASIGNA	3	7	7	228 642,80 zł
ALEXAN	1	1	1	18 849,60 zł
ENDOXAN	1	1	1	18 849,60 zł
MERCAPTOPYRINUM	1	1	1	18 849,60 zł
MABCAMPATH	1	1	1	10 000,00 zł
MYOCET	1	1	1	3 623,97 zł
DEPOCYTE	1	2	0	0,00 zł
<b>2013</b>	<b>246</b>	<b>424</b>	<b>398</b>	<b>13 092 080,48 zł</b>
GLIVEC	130	236	230	7 464 894,50 zł
SPRYCEL	54	86	83	3 306 454,83 zł
ERWINASE	41	81	70	1 881 586,64 zł
EVOLTRA	4	4	3	195 603,75 zł
TASIGNA	2	2	2	55 046,96 zł
ENDOXAN	3	3	2	47 572,76 zł
ALEXAN	1	1	1	28 543,64 zł
MERCAPTOPYRINUM	1	1	1	28 543,64 zł
ASPARAGINASE MEDAC	2	2	1	19 029,12 zł
CYTOSAR	2	2	1	19 029,12 zł
DEXAVEN	1	1	1	14 271,84 zł
ETOPOSID	2	2	1	14 271,84 zł

Lek	Liczba pacjentów	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość świadczeń
METHOTREXAT	1	1	1	14 271,84 zł
VELCADE	2	2	1	2 960,00 zł
<b>2014</b>	<b>153</b>	<b>207</b>	<b>175</b>	<b>6 182 454,03 zł</b>
GLIVEC	61	78	72	2 172 603,87 zł
SPRYCEL	39	54	49	2 075 672,25 zł
ERWINASE	32	54	41	1 289 636,45 zł
EVOLTRA	3	3	1	543 810,00 zł
IMATINIB ZENTIVA	5	5	3	49 017,15 zł
MEAXIN	2	2	2	35 889,09 zł
VELCADE	3	3	3	12 986,98 zł
NIBIX	2	2	2	2 128,68 zł
IMAKREBIN	2	2	2	709,56 zł
TASIGNA	1	1	0	0,00 zł
TEPADINA	1	1	0	0,00 zł
TOPOTECAN MEDAC	1	1	0	0,00 zł
VINORELBIN -EBEWE	1	1	0	0,00 zł

W poniższej tabeli przedstawiono dane NFZ (przekazane pismem znak NFZ/CF/DGL/2014/0279/W/24488/KMA w dniu 11.08.2014 r.), dotyczące refundacji w ramach chemioterapii standardowej w 2014 roku leków w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem C83.5 i C91.0:

**Tabela 12 Finansowanie leczenia C91.0 oraz C83.5 w ramach chemioterapii (dane za rok 2014 do maja)**

Substancja czynna	Liczba pacjentów	Ilość podanej substancji czynnej	Wartość rozliczonych świadczeń
<b>C83.5 - LIMFOBLASTYCZNY (ROZLANY)</b>			
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	74	143 554,00	9 509,62 zł
ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	73	829	366,23 zł
VINCRISTINI SULFAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	72	126,9	4 358,26 zł
DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	59	6 609,00	5 407,93 zł
CYTARABINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	9	16 340,00	4 021,43 zł
FILGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	6	380 000 000,00	8 160,96 zł
ETOPOSIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	5	1 320,00	278,90 zł
METHOTREXATUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	3	12 620,00	2 492,98 zł
ASPARAGINASUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000 J.M.	2	45 700,00	6 955,22 zł
CALCII FOLINAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	362	218,47 zł
MESNUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	3 550,00	169,33 zł
PEGFILGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	12	3 142,12 zł
CISPLATINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	167	0,00 zł
CYCLOPHOSPHAMIDUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	1	1 455,00	82,35 zł
MERCAPTOPYRINUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	1	75	32,26 zł
ONDANSETRONUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	1	8	2,72 zł
TIOGUANINUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	1	120	251,17 zł
-	<b>314</b>		<b>45 449,95 zł</b>



Substancja czynna	Liczba pacjentów	Ilość podanej substancji czynnej	Wartość rozliczonych świadczeń
C91.0 - OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA			
ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	160	3 865,50	2 005,23 zł
VINCRISTINI SULFAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	132	229,1	11 439,91 zł
CYTARABINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	106	198 620,30	43 705,02 zł
FILGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	84	2 211 426 106,70	69 250,71 zł
METHOTREXATUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	74	155 248,00	15 689,97 zł
ASPARAGINASUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000 J.M.	68	348 946,80	56 626,04 zł
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	65	81 164,50	5 993,15 zł
MESNUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	51	123 102,00	2 900,67 zł
MERCAPTOPYRINUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	45	2 312,50	187,40 zł
PEGASPARAGASUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 J.M.	38	68 108,20	105 006,67 zł
CALCII FOLINAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	37	4 568,00	1 385,95 zł
CYTARABINUM DEPOCYTE - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	34	1 799,10	276 742,28 zł
DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	28	1 177,00	1 116,12 zł
ETOPOSIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	22	5 569,40	2 500,96 zł
ONDANSETRONUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	14	320	49,93 zł
TIOGUANINUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	11	901,5	2 911,25 zł
RASBURICASUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	9	96	24 050,39 zł
FLUDARABINI PHOSPHAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	8	443,7	4 439,21 zł
IFOSFAMIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	7	8 223,00	3 241,95 zł
EPIRUBICINI HYDROCHLORIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	6	478,9	1 774,85 zł
RITUXIMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	5	3 198,00	33 366,67 zł
CLADRIBINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	3	29,5	1 602,86 zł
IDARUBICINI HYDROCHLORIDUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	3	22	3 729,15 zł
CLOFARABINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	240	145 016,00 zł
METHOTREXATUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	2	45	3,06 zł
ACIDUM LEVOFOLINICUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	400	117,92 zł
CALCII FOLINAS - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	1	147	25,17 zł
DACARBAZINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	200	89,74 zł
FLUDARABINI PHOSPHAS - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	1	240	2 096,30 zł
LENOGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	1	33 600 000,00	113,97 zł
VINBLASTINI SULFAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	10	86,92 zł
-	<b>1020</b>		<b>817 265,42 zł</b>

Źródło: korespondencja NFZ



## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W 2013 roku MZ pismem z dnia 2.10.2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 przekazało AOTM zlecenie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej nelarabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10:

C91.0 - ostra białaczka limfoblastyczna,

C83.0 - chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek,

C83.5 - chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny.

Na tej podstawie został przygotowany raport „Nelarabina we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek (C83.0), chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny (C83.5). Raport Nr: AOTM-OT-431-37/2013. Warszawa, 23 grudnia 2013 r.”, a Rada Przejrzystości i Prezes wydali stanowisko/rekomendację w sprawie finansowania przedmiotowej technologii medycznej. W związku z faktem, iż aktualna ocena dotyczy 2 z 3 wcześniej ocenianych wcześniej wskazań w niniejszym raporcie zostaną przypomniane informacje z raportu AOTM-OT-431-37/2013 oraz zostanie przeprowadzona ich aktualizacja.

Informacje dotyczące metodologii przyjętej przy zbieraniu danych dotyczących zastosowania przedmiotowej substancji czynnej opisano w rozdziale 4. *Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej*.

Szczegóły dotyczące przyjętego schematu PICOS zawarto w poniższej tabeli. Strategie wyszukiwania zamieszczono jako załącznik 9 do niniejszego raportu.

**Tabela 14. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji (opracowanie własne)**

Parametry PICOS	Kryterium włączenia	Kryterium wyłączenia
Populacja	Chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną (niezależnie od wieku chorych) i chłoniaki nieziarnicze klasyfikowane do kodów wg ICD10: C83 (niezależnie od szczegółowego rozpoznania NHL)	Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia.
Interwencja	nelarabina	Inna niż produkt leczniczy nelarabina
Komparator	Nie określono	Nie określono
Punkty końcowe	Nie określono	Nie określono
Typ badania	<ul style="list-style-type: none"> <li>metaanalizy, przeglądy systematyczne;</li> <li>w przypadku nieodnalezienia ww. opracowań wtórnych, badania eksperymentalne (RTC i nRTC; badania III i II fazy).</li> <li>Badania I fazy wyłącznie, gdy stanowiły najwyższy dostępny poziom dowodów naukowych dla danego rozpoznania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy niesystematyczne;</li> <li>artykuły pogładowe, opinie;</li> <li>badania dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, biochemii;</li> <li>badania nieoceniające skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej.</li> <li>opisy przypadków</li> <li>doniesienia w postaci abstraktów</li> </ul>
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w językach: angielskim, polskim;</li> <li>badania na ludziach.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publ kacje w innych językach niż podane w kryteriach włączenia;</li> <li>badania publikowane w formie abstraktu lub posteru;</li> <li>badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, in vitro, bądź liniach komórkowych.</li> </ul>

W wyniku wykonanej aktualizacji przeglądu wykonanego w ramach prac nad raportem AOTM-OT-431-37/2013 nie odnaleziono nowych opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianego produktu leczniczego nelarabina u chorych z rozpoznaniem kwalifikowanym do kodu wg ICD10: C91.0 i C 83.5 spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Odnaleziono publikację jednoramiennego badania II fazy, którego celem była ocena skuteczności intensywnej chemioterapii w skojarzeniu z nelarabiną w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną oraz chłoniakiem limfoblastycznym (publikacja Jain 2014). Ponieważ badanie to oceniało skuteczność schematu 7 lekowego hyper-CVAD (doksorubicyny, cyklofosfamidu, cytarabiny, deksametazonu,

metotreksatu, winkrystyny, nelarabiny), a z pisma MZ nie wynika że zlecenie dotyczy skojarzenia leków wyniki tego badania zostaną przedstawione w niniejszym raporcie jedynie skrótowo. Ponadto odnaleziono 1 opis przypadku Ngo 2014, który opisano w rozdziale dotyczącym bezpieczeństwa.

**Ograniczenia dostępnych dowodów naukowych:**

- Brak przeglądów systematycznych z lub bez metaanalizy dotyczących ocenianego leku w leczeniu ALL i NHL;
- Brak randomizowanych badań pierwotnych. Analiza efektywności klinicznej opiera się na niewielkiej liczbie nierandomizowanych i niezaślepionych badań II fazy bez grupy kontrolnej czyli na dowodach naukowych o niskiej wiarygodności.
- Odnalezione badania II fazy zostały przeprowadzone w populacji z rozpoznaniem T-ALL / T-LBL.
- Punkty końcowe włączonych badań stanowiły surogaty, jednakże uważane przez EMA za istotne klinicznie.
- Dla rozpoznań zaklasyfikowanych do kodu ICD10: C83.0 nie odnaleziono pełno tekstowych publikacji z wynikami badań.

**Ograniczenia analizy:**

- Ze względu na ograniczenia czasowe przy wyszukiwaniu uwzględniono tylko publikacje w języku polskim i angielskim.
- Istotnym ograniczeniem niniejszego opracowania, było przeprowadzenie wyszukiwania i selekcji publikacji przez wyłącznie jedną osobę (ACh). Z tego powodu opracowanie to nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego.

Zgodnie z informacjami z ChPL Atriance, w związku z udzieleniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach zgodnie z Artykułem 14(8) Rozporządzenia (KE) Nr 726/2004 podmiot odpowiedzialny zobowiązał się do dostarczenia:

- danych z trwającego badania III fazy COG AALL0434 (przewidywany termin: 31 grudnia 2017)<sup>2</sup>
- danych z badania obserwacyjnego prowadzonego po wprowadzeniu leku do obrotu, dotyczącego stosowania preparatu Atriance w populacji pacjentów w wieku < 21 lat, otrzymujących nelarabinę w dawce 650 mg/m<sup>2</sup>. Streszczenie badania zostanie dostarczone w ciągu 6 miesięcy od zakończenia, a ich ocena dokonana będzie w ramach corocznej, ponownej oceny pozwolenia na dopuszczenie do obrotu udzielonego w wyjątkowych okolicznościach \*przewidywany termin: 31 października 2014r.)

### 6.1.2.Przypomnienie wyników raportu AOTM-OT-431-37/2013

Metodykę badań pierwotnych włączonych do raportu AOTM-OT-431-37/2013 opisano w poniższej tabeli.

---

<sup>2</sup> W 2010r opublikowano wyniki fazy bezpieczeństwa badania COG AALL0434, poprzedzającej właściwą fazę skuteczności (źródło: abstrakt Winter 2010)

Tabela 15. Charakterystyka włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Publikacja	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
			Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
PGAA2002 (CALGB19801)  badanie rejestracyjne	<b>De Angelo 2007</b>	T-ALL, N=26 T-LBL, N=13  w tym: 72% pacjentów po ≥ 1 chemioterapii indukcyjnej 51% pacjentów ze wznową po CR 28% pacjentów po ≥ 1 chemioterapii wielolekowej  mediana wieku 34 lata (16-66)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku ≥ 16 lat</li> <li>T- ALL oporna na ≥ 1 terapię indukcyjną lub co najmniej 1-szy nawrót choroby (&gt;10% limfoblastów w szpiku lub &gt; 1000 limfoblastów /μL krwi; lub</li> <li>LBL oporna na ≥ 1 terapię indukcyjną lub co najmniej 1-szy nawrót choroby</li> <li>Ekspresja ≥ 2 spośród antygenów: CD1a, CD2, CD3 (powierzchniowy lub cytoplazmatyczny), CD4, CD5, CD7 i CD8</li> <li>Komórki białaczkowe negatywne w badaniu mieloperoksydazy lub badaniu barwnikiem Sudan Black B</li> <li>W przypadku obecności wyłącznie markerów T- komórkowych CD4 i CD7, komórki białaczki nie mogły wykazywać antygenów szp kowych CD33 i/lub CD13</li> <li>Klirens kreatyniny po 48 godzinach od pierwszego podania leku ≥50 mL/min</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Białaczka / chłoniak CNS wymagające radioterapii dokońcowej lub czaszki i kanału kręgowego</li> <li>Zaburzenia napadowe 3 stopnia lub większe objawy neurotoksyczności podczas wcześniejszego leczenia lub wcześniejsza neuropatia ≥2 stopnia w czasie rejestracji niezależnie od przyczyny</li> </ul>	Nelarabina w dawce 1500 mg/m <sup>2</sup> /d w 1, 3 i 5 dniu cyklu (u 3 pacjentów podano dawkę 2200 mg/m <sup>2</sup> /d)  <ul style="list-style-type: none"> <li>Drugi cykl leczenia możliwy po 22 lub 29 dniach (po osiągnięciu komórkowości szp ku &gt;15%) w przypadku stwierdzenia choroby resztkowej.</li> <li>Konsolidacja z zastosowaniem 2 dodatkowych cykli nelarabiny (zastosowanie dodatkowych cykli możliwe po konsultacji )</li> <li>Pacjenci uzyskujący odpowiedź i kwalifikujący się do allogenicznego SCT byli wyłączani z protokołu</li> </ul> Nelarabinę stosowano przez 1-6 cykli.	Brak	Otwarte badanie II fazy	<ul style="list-style-type: none"> <li>wskaźniki odpowiedzi (CR, CRi, PR, czas trwania odpowiedzi)</li> <li>OS, przeżycie 1-roczone</li> </ul>
PGAA2001 (COG P9673)  badanie rejestracyjne	<b>Berg 2005</b>	ALL lub NHL we wznowie lub oporna na leczenie  N=121 (106 włączonych do oceny odpowiedzi)  Stratyfikacja populacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa I: T-ALL ≥25% blastów w szpiku, 1 wznowa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek ≤21 lat</li> <li>Przewidywany czas przeżycia ≥ 8 tygodni,</li> <li>Stan ogólny w skali Karnofskiego &gt; 50%;</li> <li>Brak ciężkiej, niekontrolowanej infekcji</li> <li>Bilirubina &lt;1.5 mg/dL; ALT &lt;5xALN, kreatynina w normie lub klirens kreatyniny lub GFR&gt; 60</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Izolowana wznowa w CNS</li> <li>Kobiety w ciąży / karmiące ,</li> <li>Pacjenci z uporczywymi, wcześniej występującymi objawami</li> </ul>	nelarabina podawana przez 5 dni co 3 tygodnie.  Grupa I: dawki 900 i 650 mg/m <sup>2</sup> Grupa II: dawki 900 - 1200 i 650 mg/m <sup>2</sup> Grupa III: dawki 900, 650 i 400 mg/m <sup>2</sup> Grupa IV: dawki 650 i 400 mg/m <sup>2</sup> <sup>23</sup>	brak	Otwarte badanie II fazy  Follow-up: 4 lata	<ul style="list-style-type: none"> <li>wskaźniki odpowiedzi (CR, PR)</li> <li>bezpieczeństwo przeżycie całkowite<sup>a</sup></li> </ul>

<sup>3</sup> W trakcie badania dokonano zmian protokołu dotyczących dawkowania nelarabiny: zmniejszenie dawki z 1200mg/m<sup>2</sup> na 900 mg/m<sup>2</sup> w związku z wystąpieniem neurotoksyczności IV stopnia, zmniejszenie dawki z 900 mg/m<sup>2</sup>/dzień na 650 mg/m<sup>2</sup>/dzień w czasie 5 dni dla wszystkich pacjentów w wieku > 1 roku życia i 20 mg/kg dla dzieci w wieku < 1 roku życia w związku z informacjami o występowaniu zespołu Guillain-Barré, zmniejszenie dawki dla grupy III i IV na 400 mg/m<sup>2</sup> (źródło: EPAR- ATRIANCE 2007)

Badanie	Publikacja	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
			Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa II: T-ALL <math>\geq</math> 25% blastów w szpiku, <math>\geq</math> 2 wznowy</li> <li>Grupa 3: T-ALL lub T-NHL z blastami i pozytywnymi wynikami badania szpiku i CSF (&gt;5% blastów i zajęcie nerwu czaszkowego lub obecnością blastów w próbce CSF.</li> <li>Grupa 4: T-ALL lub T-NHL ze wznową poza szpikiem i <math>\leq</math> 25% blastów w szpiku</li> </ul>	<p>mL/min/1.73m<sup>2</sup>;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Brak trwającej terapii przeciwnowotworowej (w tym radioterapii)</li> <li><math>\geq</math>6 tyg. od podania nitrozomocznika lub radioterapii czaszki i kanału kręgowego / miednicy;</li> <li>Ustąpienie toksyczności związanej z wcześniejszym leczeniem</li> </ul>	neurotoksyczności stopnia $\geq$ 2	Grupa II, III, IV: cytarabina, metotreksat, hydrokortyzon IT			
NCT00684619	<b>Gökuşet 2011</b>	<p>T-ALL we wznowie lub oporna na leczenie N=107</p> <p>T-LBL we wznowie lub oporna na leczenie N=19</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq</math>15 lat</li> <li>T-ALL (&gt;25% blastów w szpiku) lub T-LBL we wznowie lub oporna na leczenie</li> <li>Niestosowanie chemioterapii w czasie 7-10 dni przed rozpoczęciem badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zajęcie CNS wymagające terapii IT lub radioterapii</li> <li>Drgawki lub neurotoksyczność III-IV stopnia w wywiadzie,</li> <li>Inne standardowe kryteria wyłączenia.</li> </ul>	<p>Nelarabina w dawce 1.5 g/m<sup>2</sup> w dniu 1, 3 i 5 w cyklu 3-tygodniowym.</p> <p>W przypadku braku CR po 2 cyklu zaprzestawano podawania nelarabiny</p> <p>SCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w początkowej fazie badania wykonywany zaraz po osiągnięciu CR</li> <li>w późniejszej fazie badania preferowane podanie 2 cyklu w celu uzyskania lepszej odpowiedzi i zmniejszenia MRD.</li> </ul>	brak	Otwarte badanie II fazy	<ul style="list-style-type: none"> <li>wskaźniki odpowiedzi (CR, PR)</li> <li>bezpieczeństwo</li> <li>przeżycie całkowite</li> </ul>
COG-AALL00P2	<b>Dunsmore 2012</b>	<p>T-ALL, nowo zdiagnozowana N= 88 (etap I: N=28; etap II: N=50)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek 1 - 22 lata</li> <li>Nowo zdiagnozowana T-ALL</li> <li>Prawidłowa funkcja wątroby (bilirubina <math>\leq</math>1.5 mg/dL; ALT &lt;5ULN) i nerek (kreatynina prawidłowa dla wieku lub klirens kreatyniny <math>\geq</math>60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>),</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neuropatia <math>\geq</math> 2 stopnia (za wyjątkiem neuropatii wynikającej z infiltracji komórek białaczkowych)</li> <li>Ciąża lub kamienie</li> <li>Brak wcześniejszego leczenia za wyjątkiem cytarabiny IT lub</li> </ul>	<p>etap 1: nelarabina 400mg/m<sup>2</sup> przez 5 dni w 5 lub 6 cyklach</p> <p>etap 2: nelarabina 400mg/m<sup>2</sup> przez 5 dni w 6 cyklach (10 pacjentom podano dawkę 650mg/m<sup>2</sup>)</p>	<p>I etap badania: zmodyfikowany schemat BFM8</p> <p>II etap</p>	Otwarte badanie II fazy; badanie pilotowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>

Badanie	Publikacja	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
			Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• stan ogólny pacjenta <math>\geq 50\%</math></li> <li>• pacjenci kwalifikowani do grupy wysokiego ryzyka i szybko odpowiadający na leczenie<sup>4</sup></li> </ul> W II etapie badania: <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 1.00- 21.99 lat</li> <li>• Nowo zdiagnozowana T-ALL</li> <li>• Spełnione kryteria wysokiego ryzyka NCI (WBC<math>\geq 50,000/ L</math> i/lub wiek <math>\geq 10</math> lat.</li> </ul>	ratunkowego naświetlania u pacjentów z ciężkimi dolegliwościami ze strony układu oddechowego <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wcześniejsza przewlekła terapia lekami steroidowymi.</li> </ul>		badania: brak		

<sup>a</sup> wyniki dotyczące przeżycia pacjentów przedstawiono na etapie rejestracji produktu leczniczego Atriance. Punkt końcowy nie został uwzględniony w publikacji Berg 2005; <sup>b</sup> w analizie nie uwzględniono uczestniczących w badaniu pacjentów w wieku 15-18 lat, z całkowitą remisją hematologiczną i MRD na poziomie  $> 10^{-4}$ , pacjentów z CR i późniejszą wznową, którym umożliwiono powtórny terapię nelarabiną.

<sup>4</sup> Populację wysokiego ryzyka definiowano jako pacjentów wolno uzyskujących wczesną odpowiedź na leczenie (na podstawie odpowiedzi na prednizon lub MRD $\geq 1\%$  w 36 dniu chemioterapii indukcyjnej).



## 6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych

Tabela 16. Wyniki badań klinicznych II fazy w populacji w wieku do 21 lat

Publikacja	Populacja	N <sup>a</sup>	Nelarabina w dawce (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>c</sup>	Punkty końcowe				
				CR n	PR n	CR+PR [%] [95% CI]	Przeżycie 1-roczone [%] (95% CI) <sup>b</sup>	mediana OS [tyg.] (95% CI) <sup>b</sup>
Berg 2005	T-ALL, 1. wznowa	6	900	2	0	33 [0; 71]	33 [16, 50]	33.3 [24.1, 93.6]
		33	650	16	2	55 [38; 72]		
	T-ALL, ≥2. wznowa	10	≥900	3	0	30 [2; 47]	14 [3, 26]	13.1 [8.7, 17.4]
		30	650	7	1	27 [11; 43]		
	T-ALL / T-NHL CNS+	1	900	0	0	0	b/d	b/d
		6	650	1	0	17 [0; 47]	b/d	b/d
		21	400	5	2	33 [13; 53]	b/d	b/d
	T-ALL / T-NHL <25% blastów	7	650	1	2	43 [6; 80]	b/d	b/d
		22	400	0	3	14 [0; 28]	b/d	b/d

<sup>a</sup> Pacjenci uwzględnieni w ocenie; <sup>b</sup> na podstawie EPAR (grupa 1: N=31, grupa 2: N=39 – brak danych dla punktu końcowego w publikacji Berg 2005); <sup>c</sup> dawka zarejestrowana do stosowania u dzieci i młodzieży: 650 mg/m<sup>2</sup>

W badaniu Berg 2005 u 27% **pacjentów z co najmniej 2 wznową choroby** otrzymujących nelarabinę w dawce 650mg/m<sup>2</sup> (dawka zarejestrowana do stosowania u dzieci i młodzieży) zaobserwowano odpowiedź na leczenie ogółem, a **całkowita odpowiedź wystąpiła u 24%** pacjentów. W grupie **pacjentów w 1. wznowie choroby** odpowiedź uzyskano u 55% pacjentów, natomiast odpowiedź całkowitą u **48%** pacjentów.

Wyniki wyżej wymienionego badania przedstawiono podczas procesu rejestracji leku Atriance (źródło: EPAR – Atriance). Wykazano, iż:

- Dla punktu końcowego odpowiedź na leczenie<sup>5</sup>:
  - w grupie pacjentów w 1. Wznowie (N=31): odpowiedź całkowitą na leczenie zaobserwowano u 42% pacjentów, odpowiedź całkowitą z niepełną normalizacją parametrów hematologicznych u 48% pacjentów. **U pacjentów, u których osiągnięto CR lub CR\* wykonano SCT;**
  - w grupie pacjentów z ≥2 wznową choroby (N=39): odpowiedź całkowitą na leczenie zaobserwowano u 13% pacjentów, odpowiedź całkowitą z niepełną normalizacją parametrów hematologicznych u 23% pacjentów. **U pacjentów, u których osiągnięto CR lub CR\* wykonano SCT.**
- Uzyskano następujące wskaźniki przeżycia pacjentów uczestniczących w badaniu:
  - w grupie pacjentów w 1. wznowie: mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 273.3 tygodni, współczynnik **1-roczonego przeżycia wyniósł 33%**, mediana całkowitego przeżycia wyniosła **33 tygodnie**
  - w grupie pacjentów z ≥2 wznową choroby: mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 12.3 tygodni, **współczynnik 1-roczonego przeżycia wyniósł 14%**, mediana **całkowitego przeżycia wyniosła 13 tygodni.**

Tabela 17. Wyniki badań klinicznych II fazy w populacji dorosłych pacjentów

Publikacja	Populacja	N	Punkty końcowe							
			CR+CRi+PR n (%) [95% CI]	CR n (%) [95% CI]	CRi n (%) [95% CI]	PR n (%) [95% CI]	mediana czasu trwania CR + CRi (tyg.) [95% CI]	Przeżycie 1-roczone n (%) [95% CI]	mediana OS (tyg.) [95% CI]	mediana DFS (tyg.) [95% CI]
DeAngelo 2007	T-ALL	26	11 (42) [23; 63]	10 (26) [13; 42]	2 (5) [b/d]	4 (14%) [b/d]	20,5 [3,8; 273,3]	7 (28) [15; 43]	20 [13-36]	20 [11; 56]

<sup>5</sup> CR definiowano jako liczbę blastów w szpiku ≤5%, brak objawów choroby i prawidłowe parametry morfologiczne krwo obwodowej; CR\* definiowano jako liczbę blastów w szpiku ≤5%, brak objawów choroby oraz niepełną poprawę parametrów hematologicznych (obserwowane zmniejszenie liczby komórek szpiku lub parametry krwi obwodowej nieznormalizowane).

Publikacja	Populacja	N	Punkty końcowe							
			CR+CRi+PR n (%) [95% CI]	CR n (%) [95% CI]	CRi n (%) [95% CI]	PR n (%) [95% CI]	mediana czasu trwania CR + CRi (tyg.) [95% CI]	Przeżycie 1- roczne n (%) [95% CI]	mediana OS (tyg.) [95% CI]	mediana DFS (tyg.) [95% CI]
	T-LBL	13	5 (38) [14; 68]							
<b>Gökbuget 2011</b>	T-ALL, T-LBL	126	b/d	45 (36) [b/d]	b/d	12 (10) [b/d]	b/d	30 (24) [21; 27]	24 [b/d]	b/d

W populacji pacjentów uczestniczących w **badaniu DeAngelo 2007** nie odnotowano różnic w odpowiedzi na leczenie pomiędzy pacjentami z rozpoznaniem T-ALL i T-LBL (odpowiednio 42% i 38%). Łącznie odpowiedź ogółem uzyskano u 41% pacjentów, **odpowiedź całkowitą u 26% pacjentów**. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 20 tygodni. **7 pacjentów otrzymujących nelarabinę (w tym 5 pacjentów, którzy uzyskali CR i 2 pacjentów nie odpowiadających na leczenie nelarabiną) w ramach badania DeAngelo 2007 poddano SCT.**

Analiza subpopulacji pacjentów wykazała, iż:

- u pacjentów z oporną na leczenie postacią choroby (N=19): odpowiedź ogółem uzyskano u 37% pacjentów, odpowiedź częściową u 16% pacjentów; współczynnik 1-rocznego przeżycia wyniósł 37%.
- u pacjentów po 1 wcześniejszej chemioterapii indukcyjnej (N=11): odpowiedź ogółem uzyskano u 55% pacjentów (95%CI: 23; 82), mediana przeżycia całkowitego wyniosła 19,8 tygodnia (95%CI: 12; 219,4), odsetek przeżyć 1-roczych wyniósł 36%.
- u pacjentów po >1 wcześniejszej chemioterapii indukcyjnej (N=28): odpowiedź ogółem uzyskano u 36% pacjentów (95%CI: 26; 58), mediana przeżycia całkowitego wyniosła 20,3 tygodni (95%CI: 10,4; 36,4), odsetek przeżyć 1-roczych wyniósł 25%.

W badaniu **Gökbuget 2011** odpowiedź całkowitą uzyskano u 36% pacjentów otrzymujących nelarabinę. U **36 z 45 pacjentów (80%), którzy uzyskali CR** poddano SCT (SCT nie wykonano u pozostałych pacjentów z CR ze względu na: wiek > 65 lat, wcześniejszy SCT lub brak dawcy). U 33% pacjentów po SCT uzyskano trwałą remisję, 4 pacjentów zmarło, u 56% pacjentów nastąpiła wznowa choroby. Prawdopodobieństwo przeżycia po 3 latach od SCT wyniosło 31%. Mediana czasu do wznowy po SCT wyniosła 4 miesiące (zakres 1-24 miesiące), a mediana przeżycia całkowitego 41 miesięcy (zakres 13-85 miesięcy). Analiza subpopulacji pacjentów wykazała, iż **odsetek 3-letnich przeżyć wyniósł 41% i 32%** odpowiednio dla grupy, która otrzymała >1 cykl terapii z zastosowaniem nelarabiny i 1 cykl terapii.

#### Inne odnalezione informacje:

- Dodatkowe badanie II fazy (TRC 9701) w populacji pacjentów z T-ALL / T-LBL  
Do badania włączono 68 pacjentów, którzy otrzymywali dawkę 650mg/m<sup>2</sup> (młodzież) lub 1500mg/m<sup>2</sup>/dobę (dorośli). CR wyniósł 44% (30/68). 77% tych pacjentów zostało poddanych przeszczepowi szpiku z 29% przeżyciem w ciągu 3 lat.
- W badaniu pilotowym **Dunsmore 2012** u 98 pacjentów z T-ALL wysokiego ryzyka oceniano bezpieczeństwo i skuteczność zastosowania nelarabiny w ramach indukcji, reindukcji i leczenia podtrzymującego w skojarzeniu ze standardową chemioterapią BFM 86 (terapia I linii). **Wskaźnik 5-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) wyniósł 73% w grupie otrzymującej nelarabinę vs. 69% u pacjentów leczonych schematem BFM86.**
- Analiza retrospektywna Forcade 2013 danych 11 pacjentów, u których zastosowano nelarabinę po wznowie po wcześniejszym SCT wykazała, iż po 1 roku odsetek przeżyć bez objawów choroby i całkowite przeżycie wyniosło odpowiednio 70% i 90%.

Źródło: AOTM-OT-0100, Dunsmore 2012, Forcade 2013, AOTM-OT-431-37/2013

W trakcie przeprowadzonej aktualizacji odnaleziono publikację jednoramiennego badania II fazy, którego celem była ocena skuteczności intensywnej chemioterapii w skojarzeniu z nelarabiną w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną oraz chłoniakiem limfoblastycznym (publikacja Jain 2014). Ponieważ badanie to oceniało skuteczność schematu 7 lekowego hyper-CVAD (doksorubicyny, cyklofosfamidu, cytarabiny,

deksametazonu, metotreksatu, winkrystyny, nelarabiny), a z pisma MZ nie wynika że zlecenie dotyczy skojarzenia leków wyniki tego badania zostaną przedstawione w niniejszym raporcie jedynie skrótowo.

Chemioterapia hyper-CVAD osiąga wysokie wskaźniki całkowitej remisji (CR) i poprawia wyniki kliniczne u pacjentów z T-ALL / T-LL. Jednak u około 50% pacjentów dochodzi do nawrotu choroby. Nelarabina jest lekiem aktywnym w nawrotowych / opornych postaciach nowotworów T limfatycznych, ale jego aktywność w leczeniu pierwszego rzutu T-ALL / LL pozostaje niejasna. Badanie badało skuteczność i bezpieczeństwo nelarabiny w połączeniu ze schematem hiper-CVAD w terapii pierwszego rzutu dla pacjentów z T-ALL /T-LL.

Metodyka: do jednoramiennego badania II fazy włączono 40 pacjentów z potwierdzoną dodiagnozą T-ALL / T-LL, leczonych w MD Anderson Cancer Center (Texas USA) od sierpnia 2007 do czerwca 2013 roku. Pacjenci otrzymali dwa cykle z nelarabiną albo w trakcie lub krótko po intensywnej konsolidacji i jeszcze dwa cykle w fazie podtrzymującej. Nelarabinę podawano w dawce 650 mg/m<sup>2</sup> iv przez 5 dni. Pacjenci ze zmianami w śródpiersiu mogli otrzymywać radioterapię a następnie 24 cykli, prednizon, winkrystyna, metotreksat (merkaptopuryną konserwacji POMP). Dokanałowo podawano metotreksat na przemian z Ara-C.

Wyniki: Do badania włączono 40 chorych z T-ALL / T-LL z medianą wieku 38 lat (19-78 lat). Dwadzieścia trzech pacjentów (58%) miało T-ALL, 17 (43%) miało T-LL.

Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł 97%, w tym 32 pacjentów (91%) uzyskało całkowitą remisję (CR). Procent pacjentów uzyskujących CR był podobny w grupie pacjentów z T-ALL i T-LL (odpowiednio 89% i 94%). Nie odnotowano wystąpienia wczesnych zgonów (tj. do 4 tygodnia terapii). W 30,4 (2,4-69,2 miesiąca) miesięcznej medianie *follow-up* 28 pacjentów żyło i miało remisję.

U 13 pacjentów nastąpił nawrót choroby, a mediana czasu do nawrotu wyniosła 6,5 miesiąca (1,4-63,7 miesiąca). Prawdopodobieństwo trwania całkowitej remisji (CRD) oraz przeżycia całkowitego (OS) w okresie 3 lat wyniosło odpowiednio 65% (95% CI 46,5-78,5%) i 63% (95%CI 44-77,3%), przeżycie wolne od choroby (DFS) wyniosło 64 miesiące.

8 spośród 40 pacjentów (20%) otrzymało wszystkie 4 kursy nelarabiny i 14 pacjentów (28%) otrzymało pełne 2 kursy nelarabiny podczas fazy konsolidacji.

Wnioski: Autorzy podkreślili brak badań dla zastosowania nelarabiny w I linii leczenia pacjentów z T-ALL i T-LL i konieczność przeprowadzania dużego badania RCT pozwalającego ocenić rolę nelarabiny w tym leczeniu. Zgodnie z wnioskami autorów badania nelarabinę można bezpiecznie łączyć ze schematem hyper-CVAD u chorych z nowo rozpoznaną pacjentów z T-ALL / LL.

Badanie było sponsorowane przez GlaxoSmithKline Pharmaceuticals, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.

### 6.1.3. Bezpieczeństwo

**Informacje z Charakterystyki Produktu leczniczego Atriance** (data ostatniej aktualizacji ChPL: 18/02/2014)

Profil bezpieczeństwa w kluczowych badaniach klinicznych podczas stosowania zalecanych dawek nelarabiny u dorosłych (1500 mg/m<sup>2</sup>) i u dzieci (650 mg/m<sup>2</sup>) określono na podstawie danych uzyskanych odpowiednio od 103 dorosłych pacjentów i 84 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to: zmęczenie; zaburzenia żołądka i jelit; zaburzenia hematologiczne, zaburzenia układu oddechowego; zaburzenia układu nerwowego i gorączka.

Neurotoksyczność jest toksycznością ograniczającą możliwą do zastosowania dawkę nelarabiny. Podczas stosowania nelarabiny zgłaszano ciężkie zaburzenia neurologiczne. Zdarzenia te obejmowały zaburzenia stanu psychicznego, w tym nasiloną senność, zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego, w tym drgawki, oraz neuropatię obwodową o różnym nasileniu - od drętwienia i parestezji do osłabienia motorycznego i porażenia. Zgłaszano również przypadki związane z demielinizacją oraz wstępujące neuropatie obwodowe o przebiegu podobnym do zespołu Guillain-Barré.

Zaburzenia te nie zawsze ustępowały całkowicie po odstawieniu nelarabiny. Dlatego zdecydowanie zaleca się ścisłą obserwację pacjenta, czy nie występują zaburzenia neurologiczne, a stosowanie nelarabiny musi być przerwane w przypadku wystąpienia pierwszych objawów zaburzeń neurologicznych 2. stopnia lub większego wg klasyfikacji NCI CTCAE.

#### Populacja dzieci

Działania niepożądane występujące:

- Bardzo często ( $\geq 1/10$ ): zakażenie (w tym, ale nie wyłącznie, posocznica, bakteriemia, zapalenie płuc, zakażenie grzybicze), neutropenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hipokalemia, obwodowe zaburzenia neurologiczne (czuciowe i ruchowe), ból głowy, zwiększenie aktywności aminotransferaz.
- Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): neutropenia z gorączką, hipoglikemia, hipokalcemia, hipomagnezemia, stan dezorientacji, napady drgawkowe (w tym drgawki, napady typu „grand mal”, stan padaczkowy), senność, niedoczulica, parestezje, ataksja, drżenia, biegunka, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, wymioty, zaparcia, nudności, hiperbilirubinemia, bóle stawów, bóle kończyn, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, gorączka, zmęczenie, osłabienie.

### Populacja dorosłych

Działania niepożądane występujące:

- Bardzo często ( $\geq 1/10$ ): zakażenie (w tym, ale nie wyłącznie, posocznica, bakteriemia, zapalenie płuc, zakażenie grzybicze), neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, senność, obwodowe zaburzenia neurologiczne (czuciowe i ruchowe), niedoczulica, parestezje, zawroty głowy, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, zaparcia, nudności, bóle mięśni, obrzęki, obrzęki obwodowe, gorączka, ból, zmęczenie, osłabienie.
- Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): zespół rozpadu guza, leukopenia, hipokalcemia, hipomagnezemia, hipokalemia, anoreksja, stan dezorientacji, napady drgawkowe (w tym drgawki, napady typu „grand mal”, stan padaczkowy), niepamięć, ataksja, zaburzenia równowagi, drżenia, zaburzenia smaku, niewyraźne widzenie, niedociśnienie tętnicze, wysięk opłucnowy, świszczący oddech, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, ból brzucha, hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, osłabienie siły mięśniowej, bóle stawów, pleców i kończyn, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zaburzenia chodu.

### Działania niepożądane w badaniach klinicznych

Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań włączonych do analizy efektywności klinicznej przedstawiono poniżej.

W badaniu **DeAngelo 2007** zaobserwowano następujące działania niepożądane:

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

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

- III stopnia: infekcje (12%), syndrom Fanconi (0,7%), krwotoki (0,7%), zakrzepica (0,7%), nadciśnienie (1,4%), krwimocz (0,7%), wymioty (0,7%), działania niepożądane – układ oddechowy (3,6%), pogorszenie parametrów biochemicznych: AST / ALT (2,1%), bilirubina (3,6%), albumina/ białko (2,8%), Ca (0,7%), kreatynina (0,7%), glukoza (2,1%), Mg (2,1%), K (5%).
- IV stopnia: infekcje (4,6%), biegunka (1,4%), krwotoki (0,7%), działania niepożądane – trzustka (0,7%), układ oddechowy (0,7%), pogorszenie parametrów biochemicznych: AST / ALT (0,7%), bilirubina (0,7%), albumina/ białko (2,1%), amylaza (0,7%), Ca (1,4%), kreatynina (0,7%), glukoza (0,7%), K (2,1%).
- **Objawy neurotoksyczności obserwowano u wszystkich pacjentów**, w tym 18 epizodów działań niepożądanych  $\geq$  III stopnia w CNS. Neurologiczne działania niepożądane  $\geq$  III stopnia wystąpiły u 18% pacjentów, u 3 pacjentów zaobserwowano jednoczesne wystąpienie zdarzeń niepożądanych III stopnia związanych zarówno z CNS, jak i neuropatii.

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

- Działania niepożądane III-IV stopnia: leukopenia, granulocytopenia, trombocytopenia wystąpiły odpowiednio w 41%, 37% i 17% cyklach leczenia (oceniono u pacjentów bez cytopenii na początku terapii), infekcje (6%)



- Neurologiczne działania niepożądane (głównie I i II stopnia) wystąpiły u 16% pacjentów, w tym neurotoksyczność III-IV stopnia u 7% pacjentów. U 1 pacjenta wystąpił syndrom Guillain-Barre. Objawy takie jak splątanie, zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia świadomości, zaburzenia pamięci wystąpiły w 4% cykli leczenia. Większość objawów była przejściowa i odwracalna.

W badaniu pilotowym **Dunsmore 2012** u 98 pacjentów z T-ALL wysokiego ryzyka oceniano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania nelarabiny w ramach indukcji, reindukcji i leczenia podtrzymującego w skojarzeniu ze standardową chemioterapią BFM 86 (terapia I linii) nie zaobserwowano znaczącego zwiększenia toksyczności terapii. Neuropatia obwodowa stopnia III-IV wystąpiła u 15% pacjentów otrzymujących nelarabinę, natomiast toksyczność względem CNS była istotnie większa w grupie standardowej chemioterapii. Inne neurologiczne działania niepożądane zaobserwowane w grupie otrzymującej nelarabinę u pojedynczych pacjentów to: syndrom Guillan-Barre, senność, letarg, guz rzekomy mózgu.

#### **Wyniki badania Jain 2014**

35 pacjentów (87%) doświadczyło co najmniej jednej infekcji w stopniu  $\geq 3$ . Epizody zakrzepowe wystąpiły u 6 pacjentów (17%), u 4 była to zatorowość płucna, a u 2 pacjentów zakrzepica żył głębokich. U 3 (7%) pacjentów zaobserwowano tachykardię.

22 pacjentów (55%) doświadczyło  $\leq 2$  stopnia neuropatii obwodowej, podczas gdy 9 (22%) pacjentów doświadczyło innych neurologicznych toksyczności w  $\leq 2$  stopniu (4 osłabienia mięśniowego, 1 drzeń, 2 zaburzeń pamięci, 1 parestezji). Działania niepożądane ustąpiły u wszystkich pacjentów jednak u 6 pacjentów konieczna była redukcja dawki nelarabiny, a u 1 pacjenta konieczna była redukcja dawki nelarabiny podczas wszystkich 4 kursów.

Wstrzymanie podawania nelarabiny nastąpiło u 4 pacjentów.

W trakcie wyszukiwania aktualizacyjnego odnaleziono publikację **Ngo 2014** opis przypadku wystąpienia neurotoksyczności u pacjentki leczonej nelarabiną w trakcie nawrotu T-LL. Pacjentka miała podawaną nelarabinę w dawce 1500 mg/m<sup>2</sup> w 1, 3, 5 dniu cyklu wraz z podawaną dokanałowo cytarabiną w dawce 100 mg – profilaktyka OUN).

W czasie leczenia, była na ciągłej terapii nerkozastępczej powodu zespołu rozpadu guza (TLS). Pacjentka dobrze tolerowała terapię i uzyskała całkowitą remisję oraz prawidłową czynność nerek. Miesiąc później otrzymała drugi cykl leczenia nelarabiną bez profilaktyki dokanałowej. Tydzień po tym drugim cyklu, wystąpiło drętwienie kończyn dolnych. Objawy neuropatii obwodowej rozpoczęły się od kończyn dolnych, a ostatecznie obejmowały klatkę piersiową oraz dystalne części kończyn górnych. Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) kręgosłupa wykazały zmiany w C2 do C6 kręgosłupa. Uznano, że przyczyną zmian jest nelarabina.

#### **Wyniki fazy bezpieczeństwa badania RCT III fazy nr AALL0434 (abstrakt Winter 2010)**

Porównywano toksyczność chemioterapii z nelarabiną (N=28) i bez dodatku nelarabiny (N= 29). Nie odnotowano różnic w częstotliwości występowania neuropatii ruchowej (10 vs 6 przypadków odpowiednio w grupie otrzymującej i nie otrzymującej nelarabiny; p= 0,38), neuropatii czuciowej (10 vs 7 przypadków odpowiednio w grupie otrzymującej i nie otrzymującej nelarabiny; p = 0.78) i ośrodkowej neurotoksyczności (0 vs. 3 odpowiednio w grupie otrzymującej i nie otrzymującej nelarabiny; p=0.11). Działania niepożądane ogółem odnotowano u 29% i 24% pacjentów odpowiednio w grupie otrzymującej i nie otrzymującej nelarabiny. Nie odnotowano działań niepożądanych związanych z CNS u pacjentów otrzymujących nelarabinę.

Źródło: Raport AOTM-OT-431-37/2013, Jain 2014, Ngo 2014

#### **6.1.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa**

W celu odnalezienia dokumentów, dotyczących bezpieczeństwa stosowania nelarabiny, przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL);
- *Food and Drug Administration* (FDA);
- *European Medicine Agency* (EMA);
- *La Revue Prescrire* (wersje francuskojęzyczną oraz angielskojęzyczną).

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania nelarabiny na stronach URPL, EMA i FDA.

**Prescrire** wymienia nelarabinę i fludarabinę wśród leków, które mogą wywołać **neuropatię obwodową**. W przypadku fludarabiny objawy neurotoksyczności występują często, są odwracalne, zależą od dawki leku i mogą zagrażać życiu pacjenta. W przypadku nelarabiny neuropatia nie zawsze jest odwracalna.

źródło: Prescrire 2013, raport AOTM-OT-431-37/2013

W toku wyszukiwania informacji w medycznych bazach danych odnaleziono opisy przypadków działań niepożądanych potencjalnie związanych ze stosowaniem nelarabiny, w tym przypadek neurologicznych działań niepożądanych z martwicą kręgosłupa i nieodwracalne neurologiczne uszkodzeń kończyn dolnych po terapii nelarabiną i SCT oraz paraplegii.

źródło: Hartz 2013, Kawakami 2013, Gollard 2009, Papayannidis 2010, raport AOTM-OT-431-37/2013

## 6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak badań klinicznych porównujących nelarabinę z jakąkolwiek inną opcją medyczną odstąpiono od wykonania analizy. W trakcie przeprowadzonych wyszukiwań odnaleziono jedynie badania jednoramienne bez grupy kontrolnej na podstawie, których nie można wnioskować o skuteczności nelarabiny względem innych opcji terapeutycznych.

## 6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej oraz danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej przy realizacji ww. świadczenia w ocenianym wskazaniu odstąpiono od wykonania analizy.

W rozdziale 5.1 *Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce* przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentów stosujących chemioterapię niestandardową w ocenianym wskazaniu oraz aktualny koszt jaki ponosi NFZ na refundację analizowanej substancji czynnej.

## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

W trakcie prac nad niniejszym opracowaniem Agencja wystąpiła do 5 ekspertów z prośbą o przekazanie swojej opinii. Do dnia 20.08.2014 r. nie otrzymano żadnego stanowiska. W związku z powyższym poniżej zostaną przypomniane stanowiska otrzymane w trakcie oceny z grudnia 2013 r.

Zgodnie z opinią [REDAKTOWANE], „Proponowane wskazania (C91.0, C83.0, C83.5 – przypis analityka) są za szerokie. Lek ma dane dotyczące skuteczności tylko w białaczkach z komórek T oraz są raporty o jego neurotoksyczności z paraplegią włącznie. Ostre białaczki T komórkowe są rzadkie, ale w nawrotach nie ma tam innych opcji leczniczych”.

Zgodnie ze stanowiskiem eksperta – [REDAKTOWANE]:

- W przypadku rozpoznania **C91.0**: nelarabina „w postaciach opornych na co najmniej 2 linie leczenia wykazuje aktywność. Ze względu na charakter choroby i rzadkie występowanie **brak jest twardych dowodów naukowych określających skuteczność**, wydaje się jednak, że należy udostępnić ten lek dla niektórych chorych opornych/ nawrotowych – **zgodnie z rekomendacjami NCCN, jako opcję leczenia**”.
- W przypadku rozpoznania **C83.5**: nelarabina to „opcja terapeutyczna w opornych postaciach **chłoniaków limfoblastycznych z limfocytów T**. Ze względu na charakter choroby i rzadkie występowanie **brak jest twardych dowodów naukowych określających skuteczność** wydaje się jednak, że należy udostępnić ten lek dla niektórych chorych opornych/ nawrotowych jako opcję leczenia.”

### 7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu leczenia chemioterapii niestandardowej: podanie nelarabiny we wskazaniach ICD 10: C91.0 i C83.5 - ostra białaczka limfoblastyczna i chłoniak nieziarniczy limfoblastyczny (rozlany).

Tryb zlecenia: **art. 31 e** 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.).

Pismo z dnia 17.07.2014 znak: MZ-PLA-460-19199-124/DJ/14 zlecające przeprowadzenie oceny jako termin wydania rekomendacji wskazywało dzień **25 sierpnia 2014 r.**

Zgodnie ze zleceniem „ponowna ocena przedmiotowych technologii, w opinii Ministra Zdrowia, jest niezbędna w związku z wysokim kosztem terapii i brakiem określenia kosztu QALY oraz maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych w rekomendacjach Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych (...).

W związku z powyższym w przypadku rekomendowania finansowania ze środków publicznych przedmiotowych technologii Minister Zdrowia wskazuje, że konieczne jest podanie w rekomendacjach kosztu QALY oraz maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych.”

#### Problem zdrowotny

##### ICD-10: C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna, C83.5 Chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) i chłoniaki limfoblastyczne (LBL, *lymphoblastic lymphoma*) są określane wspólnym mianem nowotworów z komórek prekursorowych limfocytów. Cechują się obecnością małych lub średniej wielkości komórek blastycznych ze skąpą cytoplazmą i umiarkowanie zbitą bądź luźną strukturą chromatyny jądrowej w szpiku i krwi (ALL). Pierwotnie rzadko zajęte są węzły chłonne lub inne struktury pozaszpikowe (LBL). Rozróżnienie ALL i LBL wiąże się ze stopniem nacieczenia szpiku: odpowiednio 20% lub więcej i poniżej 20%. Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku obie postaci są uważane za tę samą jednostkę chorobową.



Wyróżnia się ALL/LBL z linii limfocytów B i T, a w obrębie każdej z podgrup podtypy definiowane na podstawie obecności charakterystycznych zaburzeń cytogenetycznych.

Obie postaci ALL/LBL występują najczęściej w wieku dziecięcym. Zachorowalność wśród dorosłych szacuje się na 0,5–1,5/100 000 i jest ona największa u osób starszych (> 65 lat). Dokładna liczba zachorowań w Polsce nie jest znana.

Przebieg choroby jest bardzo agresywny, a objawy kliniczne rozwijają się w ciągu kilku tygodni. Wyróżnia się:

- objawy wynikające z nacieczenia szpiku i związanej z tym neutropenii (zakażenia), niedokrwistości (osłabienie) i małopłytkowości (skaza krwotoczna);
- objawy zajęcia narządów i tkanek pozaszpikowych: śledziona (splenomegalia), wątroby (hepatomegalia), węzłów chłonnych (limfadenopatia), ośrodkowego układu nerwowego (ból głowy, nudności, wymioty, zaburzenia świadomości i in.), śródpiersia (duszność, zespół żyły głównej górnej), jąder (powiększenie);
- objawy ogólne, takie jak gorączka, zmniejszenie masy ciała, potliwość.

Ze względu na stosunkowo małą liczbę chorych i brak stosownych badań randomizowanych nie ma powszechnie obowiązujących standardów leczenia ALL/LBL. Poszczególne narodowe grupy badawcze wypracowały oryginalne protokoły dostosowane do własnych doświadczeń i specyficznych dla kraju uwarunkowań.

W Polsce protokoły leczenia ALL/LBL u dorosłych są opracowywane, a ich realizację koordynuje Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, Polish Adult Leukemia Group). Aktualny program jest oznaczony akronimem PALG ALL6.

Postępowanie ma charakter radykalny, a jego celem jest wyleczenie. Protokoły terapii ALL/LBL Ph(–) cechują się stosowaniem intensywnej polichemioterapii i typowo obejmują 4 fazy. Pierwszą jest przedleczenie z intencją wstępnej redukcji masy nowotworu i zapobieżenia wystąpieniu zespołu lizy guza. Po niej następuje leczenie indukujące z intencją uzyskania całkowitej remisji (CR), optymalnie z poziomem MRD poniżej 10–3. Celem konsolidacji jest utrwalenie CR i dalsza redukcja MRD. Po niej następuje trwające 2 lata leczenie podtrzymujące, które może być skojarzone z autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-/allo-HSCT, *autologous/allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). O wskazaniach do transplantacji allogenicznej decyduje klasyfikacja do grupy wysokiego ryzyka nawrotu, co w protokole PALG ALL6 dla chorych na ALL Ph(–) oznacza obecność MRD na poziomie co najmniej 10–3 w szpiku po pierwszej fazie indukcji i/lub MRD na poziomie co najmniej 10–4 w trakcie lub po konsolidacji. Przygotowanie do HSCT z wyboru obejmuje zastosowanie napromieniania całego ciała (TBI, *total body irradiation*) w skojarzeniu z chemioterapią.

### Alternatywne technologie medyczne

W tych wskazaniach zarejestrowanych i finansowanych jest wiele leków wchodzących w skład standardowej chemioterapii, m.in. leki alkilujące, cytarabina, winkrystyna.

### Skuteczność kliniczna

W 2013 roku MZ pismem z dnia 2.10.2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 przekazało AOTM zlecenie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej nelarabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10:

C91.0 - ostra białaczka limfoblastyczna,

C83.0 - chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek,

C83.5 - chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny.

Na tej podstawie został przygotowany raport „Nelarabina we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek (C83.0), chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny (C83.5). Raport Nr: AOTM-OT-431-37/2013. Warszawa, 23 grudnia 2013 r.”, a Rada Przejrzystości i Prezes wydali stanowisko/rekomendację w sprawie finansowania przedmiotowej technologii medycznej. W związku z faktem, iż aktualna ocena dotyczy 2 z 3 wcześniej ocenianych wcześniej wskazań w niniejszym raporcie zostały przypomniane informacje z raportu AOTM-OT-431-37/2013 oraz została przeprowadzona aktualizacja.

Do raportu AOTM-OT-431-37/2013 włączono badania:

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

W wyniku wykonanej aktualizacji przeglądu wykonanego w ramach prac nad raportem AOTM-OT-431-37/2013 nie odnaleziono nowych opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianego produktu leczniczego nelarabina u chorych z rozpoznaniem kwalifikowanym do kodu wg ICD10: C91.0 i C 83.5 spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Odnaleziono publikację jednoramiennego badania II fazy, którego celem była ocena skuteczności intensywnej chemioterapii w skojarzeniu z nelarabiną w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną oraz chłoniakiem limfoblastycznym (publikacja Jain 2014). Ponieważ badanie to oceniało skuteczność schematu 7 lekowego hyper-CVAD (doksorubicyny, cyklofosfamid, cytarabiny, deksametazonu, metotreksatu, winkrystyny, nelarabiny), a z pisma MZ nie wynikało że zlecenie dotyczy skojarzenia leków wyniki tego badania zostały przedstawione w niniejszym raporcie jedynie skrótowo. Ponadto odnaleziono 1 opis przypadku Ngo 2014 dotyczący wystąpienia neurotoksyczności w trakcie leczenia nelarabiną.

W badaniu **Berg 2005** u 27% pacjentów z co najmniej 2 wznową choroby otrzymujących nelarabinę w dawce 650mg/m<sup>2</sup> (dawka zarejestrowana do stosowania u dzieci i młodzieży) zaobserwowano odpowiedź na leczenie ogółem, a całkowita odpowiedź wystąpiła u 24% pacjentów. W grupie pacjentów w 1. wznowie choroby odpowiedź uzyskano u 55% pacjentów, natomiast odpowiedź całkowitą u **48%** pacjentów. Zgodnie z informacjami z publikacji EPAR w grupie pacjentów w 1. wznowie: mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 273 tygodnie, współczynnik 1-rocznego przeżycia wyniósł 33%, mediana całkowitego przeżycia wyniosła 33 tygodnie. W grupie pacjentów z ≥2 wznową choroby mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 12.3 tygodni, współczynnik 1-rocznego przeżycia wyniósł 14%, mediana całkowitego przeżycia wyniosła 13 tygodni.

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

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

Do badania **Jain 2014** włączono 40 chorych z T-ALL/T-LL z medianą wieku 38 lat (19-78 lat). Dwadzieścia trzech pacjentów (58%) miało T-ALL, 17 (43%) miało T-LL.

Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł 97%, w tym 32 pacjentów (91%) uzyskało całkowitą remisję (CR). Procent pacjentów uzyskujących CR był podobny w grupie pacjentów z T-ALL i T-LL (odpowiednio 89% i 94%). Nie odnotowano wystąpienia wczesnych zgonów (tj. do 4 tygodnia terapii). W 30,4 (2,4-69,2 miesiąca) miesięcznej medianie *follow-up* 28 pacjentów żyło i miało remisję.

U 13 pacjentów nastąpił nawrót choroby, a mediana czasu do nawrotu wyniosła 6,5 miesiąca (1,4-63,7 miesiąca). Prawdopodobieństwo trwania całkowitej remisji (CRD) oraz przeżycia całkowitego (OS) w okresie 3 lat wyniosło odpowiednio 65% (95% CI 46,5-78,5%) i 63% (95%CI 44-77,3%), przeżycie wolne od choroby (DFS) wyniosło 64 miesiące.

8 spośród 40 pacjentów (20%) otrzymało wszystkie 4 kursy nelarabiny i 14 pacjentów (28%) otrzymało pełne 2 kursy nelarabiny podczas fazy konsolidacji.

Wnioski: Autorzy podkreślili brak badań dla zastosowania nelarabiny w I linii leczenia pacjentów z T-ALL i T-LL i konieczność przeprowadzania dużego badania RCT pozwalającego ocenić rolę nelarabiny w tym leczeniu. Zgodnie z wnioskami autorów badania nelarabinę można bezpiecznie łączyć ze schematem hyper-CVAD u chorych z nowo rozpoznaną pacjentów z T-ALL / LL.

## Bezpieczeństwo stosowania

Profil bezpieczeństwa w kluczowych badaniach klinicznych podczas stosowania zalecanych dawek nelarabiny u dorosłych (1500 mg/m<sup>2</sup>) i u dzieci (650 mg/m<sup>2</sup>) określono na podstawie danych uzyskanych odpowiednio od 103 dorosłych pacjentów i 84 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży. **iz najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to: zmęczenie; zaburzenia żołądka i jelit; zaburzenia hematologiczne, zaburzenia układu oddechowego; zaburzenia układu nerwowego i gorączka.**

**Neurotoksyczność jest toksycznością ograniczającą możliwą do zastosowania dawkę nelarabiny. Podczas stosowania nelarabiny zgłaszano ciężkie zaburzenia neurologiczne.** Zdarzenia te obejmowały zaburzenia stanu psychicznego, w tym nasiloną senność, zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego, w tym drgawki, oraz neuropatię obwodową o różnym nasileniu - od drętwienia i parestezji do osłabienia motorycznego i porażenia. Zgłaszano również przypadki związane z demielinizacją oraz wstępujące neuropatie obwodowe o przebiegu podobnym do zespołu Guillain-Barré. Zaburzenia te nie zawsze ustępowały całkowicie po odstawieniu nelarabiny.

## Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia ALL/LBL i NHL: NCCN 2014, NCI 2013, PTOK 2013, DGHO 2012, PBCN 2011, Prescrire 2008, AHS 2013.

Rekomendacje NCCN 2014 i NCI 2013 wymieniają nelarabinę jako **jedną z opcji terapeutycznych** w leczeniu ALL/LBL. Nelarabina jest wymieniana jako lek stosowany w ramach chemioterapii ratunkowej u pacjentów z ALL / LBL **po wznowie lub braku odpowiedzi na wcześniejszą terapię**. W badaniach klinicznych oceniana jest m.in. zasadność zastosowania **nelarabiny** w skojarzeniu ze standardową chemioterapią.

Rekomendacja Prescrire wskazuje, iż dostępna jest niewielka liczba danych na temat leczenia po wielu wznowach choroby. Dostępność jedynie 2 badań klinicznych nie pozwala na wyciągnięcie istotnych wniosków dotyczących wpływu nelarabiny na czas przeżycia. Działania niepożądane mogą istotnie wpływać na jakość życia pacjentów.

## Rekomendacje finansowe


Odnaleziono 3 **pozytywne** rekomendacje dotyczące finansowania nelarabiny ze środków publicznych we wskazaniach rejestracyjnych: HAS 2007, SMC 2008, AWSG 2009. 2 z nich wskazywały na efektywność kosztową przy ograniczeniu zastosowania nelarabiny jako leczenia pomostowego przed allogenicznym SCT. Rekomendacje wskazują, iż zastosowanie nelarabiny pozwala na uzyskanie istotnej klinicznie odpowiedzi i zakwalifikowanie pacjentów do SCT.

## Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

W Polsce nelarabina jest obecnie finansowana wyłącznie w ramach programu jakim jest chemioterapia niestandardowa. Dane przekazane przez Prezesa NFZ pismem z dnia 11.08.2014 r., znak NFZ/CF/DGL/2014/0279/W/24488/KMA wskazują, że w latach 2011 – 2014 (do maja) wydano łącznie 5 zgód na leczenie nelarabiną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w rozpoznaniu C83.5 oraz 28 zgód w rozpoznaniu C91.0. Najwyższą wartość sfinansował NFZ w roku 2014 (dane do maja) dla rozpoznania C91.0 i było to 506 783,88 PLN (wartość świadczeń dla 9 zgód).

## 8. Piśmiennictwo

AHS 2013	Alberta Health Services – kwiecień 2013. Clinical Practice Guideline LYHE-002 version 8
AWMSG 2009	All Wales Medicines Strategy Group - kwiecień 2009. Nelarabine (Atriance®) for the treatment of T-cell acute lymphoblastic leukaemia and T-cell lymphoblastic lymphoma
Berg 2005	Berg SL, Blaney SM, Devidas M, et al. Phase II study of nelarabine (compound 506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2005; 23: 3376-82.
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Atriance; aktualizacja 18/02/2014
DeAngelo 2007	DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL, et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. Blood 2007; 109: 5136-42.
DGHO 2010	<a href="http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/indolente-non-hodgkin-lymphome">http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/indolente-non-hodgkin-lymphome</a>
DGHO 2012	<a href="http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/akute-lymphatische-leukaemie">http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/akute-lymphatische-leukaemie</a>
Dunsmore 2012	Dunsmore KP, Devidas M, Linda SB, et al. Pilot study of nelarabine in combination with intensive chemotherapy in high-risk T-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2012;30:2753-9
EPAR - ATRIANCE	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000752/WC500027915.pdf">Scientific Discussion</a> 2007; <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000752/WC500027915.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000752/WC500027915.pdf</a>
Giebel 2013	Giebel S: Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne. W: Krzakowski M, Warzocha K (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Tom II
Gökbuget 2011	High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation. Blood. 2011 Sep 29;118(13):3504-11
Gollard 2013	Gollard RP, Selco S. Irreversible myelopathy associated with nelarabine in T-cell acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2013 Jul 1;31(19):e327-31
Hartz 2013	Hartz B, Löbel U, Hagele C, Escherich G. Fatal neurological side-effects with necrosis of spinal cord following nelarabine treatment in a child with relapsed T-cell acute lymphoblastic leukemia. Am J Hematol. 2013 Dec;88(12):1096-7
HAS 2007	Haute Autorite de Sante 19 grudnia 2007 ATRIANCE 5 mg/ml, Solution for Infusion
informacja od eksperta – [REDACTED]	Informacja uzyskana od eksperta.
Jain 2014	Jain, P., Kantarjian, H., Ravandi, F., Thomas, D., O'Brien, S., Kadia, T., Burger, J., Borthakur, G., Daver, N., Jabbour, E., Konopleva, M., Cortes, J., Pemmaraju, N., Kelly, M. A., Cardenas-Turanzas, M., Garris, R., and Faderl, S. (2014): The combination of hyper-CVAD plus nelarabine as frontline therapy in adult T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-lymphoblastic lymphoma: MD Anderson Cancer Center experience.
Kawakami 2013	Kawakami M. Irreversible neurological defects in the lower extremities after haploidentical stem cell transplantation: possible association with nelarabine. Am J Hematol. 2013 Oct;88(10):853-7
NCCN 2013	National Comprehensive Cancer Network. Waldenstrom's Macroglobulinemia / Lymphoblastic Lymphoma - wersja 2.2013
NCCN 2014	National Comprehensive Cancer Network. Acute Lymphoblastic Leukemia - wersja 1.2014
NCCN 2014	National Comprehensive Cancer Network. Non-Hodgkin's Lymphomas - wersja 3.2014
NCI 2013	National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)
NCI 2013	National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)
NCI 2013	National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)
NCI 2013	National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)
Ngo 2014	Ngo, D., Patel, S., Kim, E. J., Brar, R., and Koontz, M. Z. (2014): Nelarabine neurotoxicity with concurrent intrathecal chemotherapy: Case report and review of literature.
Papayannidis 2010	Papayannidis C. Complete paraplegia after nelarabine treatment in a T-cell acute lymphoblastic leukemia adult patient. Am. J. Hematol. 85:608, 2010
PBCN 2011	Pan Birmingham Cancer Network (NHS) 2011. Guideline for the Management of Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) in Adults

Prescrire 2008	Rev Prescrire September 2008; 28 (299): 651-1/651-4. Nelarabine T-lymphoblastic leukaemia/lymphoma: more evaluation needed
Prescrire 2013	Rev Prescrire April 2013; 33 (354): 269-275. Drug-induced peripheral neuropathies
Raport AOTM-OT-431-37/2013	Nelarabina we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek (C83.0), chłoniak nieziarniczy rozlany limfoblastyczny (C83.5). Raport Nr: AOTM-OT-431-37/2013. Warszawa, 23 grudnia 2013 r.
SMC 2008	Scottish Medicines Consortium 07 marca 2008 Nelarabine, 5mg/ml solution for infusion (Atriance®) No. (454/08)
stanowisko eksperckie – prof. 	Opinia w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia: nelarabina we wskazaniach: leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (C91.0), chłoniakiem nieziarniczym rozlanym z małych komórek (C83.0), chłoniakiem nieziarniczym rozlanym limfoblastycznym (C83.5)
Winter 2010	Winter, S.S.D. (2010): Nelarabine may be safely incorporated into a phase III study for newly diagnosed t-lineage acute lymphoblastic leukemia: A report from the children's oncology group. Blood, Conference



## 9. Załączniki

### 9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 18. Strategia wyszukiwania – Medline przez PubMed (data wyszukiwania 7.08.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba wyników
#2	Search "nelarabine" [Supplementary Concept]	59
#3	Search atriance OR arranon OR nelarabine	96
#4	Search ((atriance OR arranon OR nelarabine)) OR "nelarabine" [Supplementary Concept]	96
#6	Search "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	21301
#7	Search "acute lymphoblastic leukemia" OR "lymphoblastic lymphoma"	19433
#8	Search (("acute lymphoblastic leukemia" OR "lymphoblastic lymphoma")) OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	29546
#10	Search "Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh]	82645
#11	Search "non hodgkin lymphoma" or "non-hodgkin lymphoma" or lymphoma	207634
#12	Search (("non hodgkin lymphoma" or "non-hodgkin lymphoma" or lymphoma)) OR "Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh]	207634
#14	Search (((("non hodgkin lymphoma" or "non-hodgkin lymphoma" or lymphoma)) OR "Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh])) OR (((("acute lymphoblastic leukemia" OR "lymphoblastic lymphoma")) OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]))	212983
#15	Search ((((((("non hodgkin lymphoma" or "non-hodgkin lymphoma" or lymphoma)) OR "Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh])) OR (((("acute lymphoblastic leukemia" OR "lymphoblastic lymphoma")) OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]))) AND ((atriance OR arranon OR nelarabine)) OR "nelarabine" [Supplementary Concept])	66

Tabela 19. Strategia wyszukiwania – Embase przez Ovid (data wyszukiwania 7.08.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba wyników
#1	(atriance or arranon or nelarabine).af.	449
#2	nelarabine/	438
#3	("acute lymphoblastic leukemia" or "lymphoblastic lymphoma").af.	37286
#4	acute lymphoblastic leukemia/	28634
#5	lymphoblastoma/	1857
#6	3 or 4 or 5	37916
#7	1 or 2	449
#8	("non hodgkin lymphoma" or "non-hodgkin lymphoma" or lymphoma).af.	178809
#9	nonhodgkin lymphoma/	41580
#10	8 or 9	178809
#11	6 or 10	207562
#12	7 and 11	325
#13	limit 12 to (human and embase)	303
#14	limit 13 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	105
#15	limit 13 to (evidence based medicine or meta analysis or "systematic review")	3
#16	14 or 15	107



Tabela 20. Strategia wyszukiwania – The Cochrane Library (data wyszukiwania 7.08.2014 r.)

Wyszukiwanie	Kwerenda	Liczba wyników
#1	MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	748
#2	"acute lymphoblastic leukemia" or "lymphoblastic lymphoma"	1196
#3	#1 or #2	1474
#4	MeSH descriptor: [Lymphoma, Non-Hodgkin] explode all trees	1226
#5	"non hodgkin lymphoma" or "non-hodgkin lymphoma" or lymphoma	5293
#6	#4 or #5	5312
#7	nelarabine or Atriance or Arranon	6
#8	#3 and #6 and #7	4

## 9.2. Schemat PRISMA – etapy selekcji badań

