





Instytut
Arcana



Nelarabina (Atriance®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii – analiza efektywności klinicznej (wersja z dnia 1 października 2014 r.)



Kraków 2014



© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *GSK Services Sp. z o.o.*

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE PIERWOTNEJ WERSJI RAPORTU HTA	9
2. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE AKTUALIZACJI I UZUPEŁNIENIA RAPORTU HTA	10
3. INDEKS SKRÓTÓW	11
4. STRESZCZENIE	17
5. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	25
5.1. Definiowanie problemu decyzyjnego	25
5.1.1. Populacja	25
5.1.2. Problem zdrowotny	28
5.1.3. Istniejąca praktyka i wytyczne postępowania klinicznego	33
5.2. Interwencja oceniana	37
5.2.1. Wskazania [6]	37
5.2.2. Mechanizm działania leku i interakcje z innymi produktami leczniczymi [6]	37
5.2.3. Skład ilościowy i jakościowy [6]	38
5.2.4. Dawkowanie i sposób podania leku [6]	38
5.2.5. Przeciwwskazania, specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [6]	39
5.2.6. Informacje dotyczące rejestracji leku Atriance® [6]	40
5.2.7. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych	40
5.2.8. Status finansowania ocenianej interwencji w innych państwach	44
5.3. Interwencja alternatywna	44
5.3.1. Protokół Ida-FLAG	45
5.3.2. Klofarabina/cyklofosfamid/etopozyd	54
5.3.3. Protokół FLAM	59
5.3.4. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce	64
5.4. Efekty zdrowotne	70
5.5. Typ badania	71
6. METODYKA ANALIZY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ	72
6.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	72
6.2. Pytanie kliniczne	74
6.3. Kryteria włączenia badań pierwotnych do analizy	74
6.4. Metody identyfikacji badań	75
6.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	75
6.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	77
6.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	80
6.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	81
6.6. Ocena jakości danych	82

6.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	82
6.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	83
7. NELARABINA W LECZENIU PACJENTÓW Z T-ALL I T-LBL, U KTÓRYCH NIE BYŁO REAKCJI NA LECZENIE LUB WYSTĄPIŁA WZNOWA PO ZASTOSOWANIU \geq 2 SCHEMATÓW CHEMIOTERAPII – SYSTEMATYCZNY PRZEGLĄD BADAŃ	84
7.1. Populacja pacjentów pediatrycznych	84
7.1.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	84
7.1.2. Charakterystyka badania	84
7.1.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	85
7.1.4. Charakterystyka interwencji	86
7.1.5. Skuteczność kliniczna	88
7.1.5.1. Odpowiedź na leczenie	89
7.1.5.2. Analiza przeżycia	89
7.1.5.3. Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych	89
7.1.6. Bezpieczeństwo	90
7.1.6.1. Utrata pacjentów z badania	90
7.1.6.2. Zdarzenia niepożądane	91
7.2. Populacja pacjentów dorosłych	93
7.2.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	93
7.2.2. Charakterystyka badania	93
7.2.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	94
7.2.4. Charakterystyka interwencji	95
7.2.5. Skuteczność kliniczna	96
7.2.5.1. Odpowiedź na leczenie	98
7.2.5.2. Analiza przeżycia	99
7.2.5.3. Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych	99
7.2.6. Bezpieczeństwo	100
7.2.6.1. Zgony	100
7.2.6.2. Utrata pacjentów z badania	100
7.2.6.3. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3-4	101
8. KLOFARABINA W SKOJARZENIU Z CYKLOFOSFAMIDEM I ETOPOZYDEM LUB SCHEMAT IDA-FLAG W LECZENIU PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH Z T-ALL/T-LBL, U KTÓRYCH NIE BYŁO REAKCJI NA LECZENIE LUB WYSTĄPIŁA WZNOWA PO ZASTOSOWANIU \geq 2 SCHEMATÓW CHEMIOTERAPII – SYSTEMATYCZNY PRZEGLĄD BADAŃ	103
8.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	103
8.2. Charakterystyka badania	103
8.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	104
8.4. Charakterystyka interwencji	106
8.5. Skuteczność kliniczna	107

8.5.1.	Remisja całkowita/remisja całkowita bez regeneracji płytek krwi	108
8.5.2.	Analiza przeżycia	109
8.5.3.	Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych	109
8.6.	Bezpieczeństwo	110
8.6.1.	Zgony.....	110
8.6.2.	Utrata pacjentów z badania	110
8.6.3.	Zdarzenia niepożądane	110
9.	SCHEMAT FLAM W LECZENIU PACJENTÓW DOROSŁYCH Z T-ALL/T-LBL, U KTÓRYCH NIE BYŁO REAKCJI NA LECZENIE LUB WYSTĄPIŁA WZNOWA PO ZASTOSOWANIU ≥ 2 SCHEMATÓW CHEMIOTERAPII – SYSTEMATYCZNY PRZEGLĄD BADAŃ	112
9.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji	112
9.2.	Charakterystyka badania	112
9.3.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	113
9.4.	Charakterystyka interwencji	115
9.5.	Skuteczność kliniczna.....	116
9.5.1.	Remisja całkowita.....	117
9.5.2.	Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych	117
9.6.	Bezpieczeństwo	117
9.6.1.	Zgony.....	118
9.6.2.	Zdarzenia niepożądane	118
10.	DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	120
10.1.	Cel	120
10.2.	Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy	120
10.3.	Wybór i uzasadnienie uwzględnionych w analizie zdarzeń niepożądanych	120
10.1.	Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie baz danych dotyczących bezpieczeństwa	123
10.2.	Analiza bezpieczeństwa stosowania nelarabiny w oparciu o badania nie spełniające kryteriów włączenia do analizy głównej	124
10.2.1.	Badania kliniczne I fazy	124
10.2.1.1.	Kryteria włączenia i wykluczenia.....	127
10.2.1.2.	Charakterystyka pacjentów	128
10.2.1.3.	Charakterystyka interwencji.....	129
10.2.1.1.	Zdarzenia niepożądane.....	129
10.2.2.	Badania kliniczne II fazy	133
10.2.2.1.	Kryteria włączenia i wykluczenia.....	134
10.2.2.2.	Charakterystyka pacjentów	134
10.2.2.3.	Charakterystyka interwencji.....	135
10.2.2.4.	Zdarzenia niepożądane.....	135
10.2.3.	Analiza przypadków klinicznych	140

11. PODSUMOWANIE	142
12. WNIOSKI	146
12.1. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa	147
13. OGRANICZENIA	150
14. DYSKUSJA	153
14.1. Wyszukiwanie	153
14.2. Wybór komparatora	153
14.3. Wiarygodność zewnętrzna	155
14.4. Wiarygodność wewnętrzna	156
14.5. Dyskusja z przeglądami	157
14.6. Dodatkowe dane dotyczące skuteczności	159
14.6.1. Populacja pacjentów pediatrycznych	160
14.6.1.1. Odpowiedź na leczenie	160
14.6.1.2. Analiza przeżycia	160
14.6.2. Populacja pacjentów dorosłych	161
14.6.2.1. Odpowiedź na leczenie	161
14.6.2.2. Analiza przeżycia	161
14.6.3. Analiza retrospektywna Forcade 2013	162
14.6.3.1. Odpowiedź na leczenie	163
14.6.3.2. Analiza przeżycia	164
15. ZAŁĄCZNIKI	165
15.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych dla nelarabiny	165
15.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla nelarabiny	167
15.3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla klofarabiny (schemat CLF/CFM/EPS)	171
15.4. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla schematu Ida-FLAG174	
15.5. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla schematu FLAM	202
15.1. Diagram wyszukiwania publikacji	228
15.2. Formularze ekstrakcji danych	232
16. PIŚMIENNICTWO	236
16.1. Analiza problemu decyzyjnego	236
16.2. Metodyka	240
16.3. Publikacje włączone do przeglądu badań z zastosowaniem nelarabiny	240
16.4. Publikacje włączone do przeglądu badań z zastosowaniem klofarabiny (schematu CLF/CFM/EPS)	241
16.5. Publikacje włączone do przeglądu badań z zastosowaniem schematu FLAM	241
16.6. Publikacje włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa	241
16.7. Publikacje włączone do dyskusji i ograniczeń	243

16.8.	Publikacje wyłączone z przeglądu badań z zastosowaniem nelarabiny	244
16.9.	Publikacje wyłączone z przeglądu badań z zastosowaniem schematu CLF/CFM/EPS	252
16.10.	Publikacje wyłączone z przeglądu badań z zastosowaniem schematu Ida-FLAG.....	256
16.11.	Publikacje wyłączone z przeglądu badań z zastosowaniem schematu FLAM.....	260
17.	SPIS TABEL	262
18.	SPIS WYKRESÓW	266

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE PIERWOTNEJ WERSJI RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	Starszy specjalista ds. farmakoeconomiki	<ul style="list-style-type: none">✓ Metodyka✓ Opracowanie strategii wyszukiwania✓ Wyszukiwanie w bazach medycznych✓ Selekcja badań do analizy✓ Ekstrakcja danych✓ Ocena wiarygodności✓ Wnioski✓ Dyskusja
[REDAKTOWANE]	Starszy specjalista ds. farmakoeconomiki	<ul style="list-style-type: none">✓ Metodyka✓ Opracowanie strategii wyszukiwania✓ Wyszukiwanie w bazach medycznych✓ Selekcja badań do analizy✓ Ekstrakcja danych✓ Ocena wiarygodności✓ Wnioski✓ Dyskusja
[REDAKTOWANE]	Ekspert	<ul style="list-style-type: none">✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia pierwotnej wersji analizy: 2008 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków

2. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE AKTUALIZACJI I UZUPEŁNIENIA RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	Starszy specjalista ds. farmakoekonomiki	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Analiza problemu decyzyjnego ✓ Opracowanie strategii wyszukiwania ✓ Przeszukiwanie baz danych ✓ Selekcja badań do analizy ✓ Metodyka ✓ Analiza statystyczna ✓ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa ✓ Streszczenie ✓ Wnioski ✓ Dyskusja ✓ Ograniczenia
[REDAKTOWANE]	Specjalista ds. farmakoekonomiki	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Analiza problemu decyzyjnego ✓ Opracowanie strategii wyszukiwania ✓ Przeszukiwanie baz danych ✓ Selekcja badań do analizy ✓ Analiza statystyczna ✓ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa ✓ Streszczenie
[REDAKTOWANE]	Konsultant merytoryczny	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDAKTOWANE]	Ekspert	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Ekspert kliniczny: konsultacje w ramach analizy

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	Ekspert medyczny	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Wsparcie merytoryczne
[REDAKTOWANE]	Ekspert medyczny	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Wsparcie merytoryczne

Data zakończenia analizy: kwiecień 2014 r.

Wersja z dnia 1 października 2014 r., uwzględniająca uwagę 1) z pisma Ministra Zdrowia nr MZ-PLR-4610-384/KWA/14 w sprawie niespełnienia minimalnych wymagań.

3. INDEKS SKRÓTÓW

ADA	aktywność deaminazy adenozyne (ang. <i>adenosine deaminase activity</i>)
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i>)
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myelogenous leukemia</i>)
ANC	bezwzględna liczba neutrofilów (ang. <i>absolute neutrophil count</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
Ara-C	arabinozyd cytozyny, cytarabina
ara-G	analog deoksyguanozyny
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna leków
ATP	adenozyne-5'-trifosforan
AUC	pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
B-CLL	przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa (ang. <i>B-cell chronic lymphocytic leukemia</i>)
BCR-ABL	gen fuzyjny powstały z fragmentu bcr (ang. <i>breakpoint cluster region</i>) chromosomu 22 i genu abl (protoonkogen na chromosomie 9)
bd	brak danych
BFM	schemat chemioterapii Berlin-Frankfurt-Münster
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEDAC	<i>Canadian Expert Drug Advisor Committee</i>
CFM	cyklofosfamid
CFU-GM	komórki prekursorowe szeregu granulocytów i monocytów (ang. <i>colony forming unit-granulocytes and macrophages</i>)
CFU-S	komórki tworzące kolonie w śledzionie (ang. <i>colony forming units - spleen</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego

CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CL	klirens (ang. <i>clearance</i>)
CLAG	kladrybina/cytarabina/G-CSF (ang. <i>cladribine/citarabine/G-CSF</i>)
CLF	klofarabina (ang. <i>clofarabine</i>)
C_{max}	maksymalne stężenie
CNS	ośrodkowy układ nerwowy (ang. <i>central nervous system</i>)
COMP	Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (ang. <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>)
CPK	kinaza kreatynowa (ang. <i>phospho-creatine kinase</i>)
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CRD	<i>Centre for Review and Dissemination</i>
CTCL	skórny chłoniak T-komórkowy (ang. <i>cutaneous T-cell lymphoma</i>)
CVZ	<i>College voor zorgverzekeringen</i>
DARE	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
DFS	przeżycie bez objawów choroby (ang., <i>disease free survival</i>)
DNA	kwasy deoksyrybonukleinowy (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
dNTP	trifosforan deoksyrybonukleozydowy
EBM	medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>Evidence Based Medicine</i>)
ECOG (skala)	skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
EPS	etopozyd (ang. <i>etoposide</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FLAM	schemat chemioterapii: fludarabina/cytarabina/mitoksantron

FLD	fludarabina
G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>)
GSK	<i>GlaxoSmithKline</i>
GTP	guanozyno-5'-trifosforan
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HSCT	przeszczepienie komórek hematopoetycznych (ang. <i>Hematopoietic stem cell transplantation</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health and Technology Assessment</i>)
IDA	idarubicyna
Ida-FLAG	schemat chemioterapii: fludarabina/cytarabina/G-CSF/idarubicyna
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i>)
IU	jednostka międzynarodowa (ang. <i>international unit</i>)
kg	kilogram
l	litr
LBL	chłoniak limfoblastyczny (ang. <i>lymphoblastic lymphoma</i>)
MD	różnica wartości średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
mg	miligram
ml	mililitr
MLL	białaczka mieszanokomórkowa (ang. <i>mixed lineage leukemia</i>)
mln	milion
MTD	maksymalna dawka tolerowana
µg	mikrogram
N	liczba pacjentów w grupie

n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI CTCAE	<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event</i>
nd	nie dotyczy
NEL	nelarabina
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	chłoniak nieziarnicy (ang. <i>non-Hodgkin's lymphoma</i>)
NHS EED	<i>NHS Economic Evaluation Database</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNH	liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego, dodatkowego, niekorzystnego efektu klinicznego w określonym czasie (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) pozwoli zapobiec wystąpieniu jednego, niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
NR	brak odpowiedzi (ang. <i>no response</i>)
ok.	około
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PALG	Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (ang. <i>Polish Adult Leukemia Group</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBPC	komórki progenitorowe krwi obwodowej (ang. <i>peripheral blood progenitor cells</i>)
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i>)
PD	choroba postępująca (ang. <i>progressive disease</i>)

PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICOS	populacja (ang. <i>population</i>), interwencja (ang. <i>intervention</i>), komparatory (ang. <i>comparators</i>), wyniki efektów zdrowotnych (ang. <i>outcomes</i>), typ badania (ang. <i>study</i>)
PMR	płyn mózgowo-rdzeniowy
PNS	obwodowy układ nerwowy (ang. <i>peripheral nervous system</i>)
p.o.	podawanie leku drogą doustną (łac. <i>per os</i>)
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTCL	obwodowy chłoniak T-komórkowy (ang. <i>peripheral T-cell lymphoma</i>)
pts	pacjenci
RB	korzyść względna (ang. <i>relative benefit</i>)
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RTG	badanie rentgenowskie
r.ż.	rok życia
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
s.c.	podawanie leku przez wstrzyknięcie podskórne
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SMC	<i>The Scottish Medicines Consortium</i>
STCL	ogólnoustrojowy chłoniak T-komórkowy (ang. <i>systemic T-cell lymphoma</i>)
t_{1/2}	czas półtrwania substancji w organizmie
T-ALL	ostra białaczka limfoblastyczna T-komórkowa (ang. <i>T-cell acute lymphoblastic leukemia</i>)
TK	tomografia komputerowa
T-LBL	chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy (ang. <i>T-cell lymphoblastic lymphoma</i>)

t_{max}	czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia substancji w organizmie;
T-PLL	białaczka prolimfocytowa T-komórkowa (ang. <i>T-cell prolymphocytic leukemia</i>)
TTP	czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>)
tyg.	tygodni
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
WBC	liczba białych krwinek (ang. <i>white blood cells</i>)
wg	według
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ww.	wyżej wymienione

4. STRESZCZENIE

Cel

Celem niniejszego opracowania, w ramach problemu decyzyjnego, jest: 1) jasne sprecyzowanie założeń analiz farmakoeconomicznych dla interwencji terapeutycznej: nelarabina (preparat Atriance®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową lub chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych; 2) analiza wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu pacjentów z oporną lub nawrotową postacią T-ALL/T-LBL oraz przegląd krajowych i zagranicznych decyzji oraz rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii (produkt leczniczy Atriance®).

Analiza problemu decyzyjnego

Populację docelową stanowią pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL), u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Zgodnie z obowiązującą klasyfikacją białaczek według World Health Organization z 2008 roku populacja pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym traktowana jest jako odrębna kategoria w ramach grupy nowotworów z komórek prekursorowych limfocytów („nowotwory z progenitorów układu limfocytowego” – ang. *precursor lymphoid neoplasms*) określona jako *T lymphoblastic leukemia/lymphoma*. Rozróżnienie ALL i LBL wiąże się ze stopniem nacieczenia szpiku, który wynosi 20% i więcej dla ALL i poniżej 20% dla LBL. Ze względu na niską częstość występowania T-ALL/T-LBL, traktowana jest jako choroba rzadka. Zachorowalność na ALL/LBL wśród dorosłych szacuje

Celem opracowania jest ponadto odpowiedź na pytanie czy stosowanie nelarabiny (Atriance®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową lub chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii i kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych jest skuteczniejsze i posiada „lepszy” profil bezpieczeństwa w porównaniu z terapią kłofarabiną w skojarzeniu z etopozydem i cyklofosfamidem i schematem Ida-FLAG (pacjenci pediatryczni) oraz w porównaniu ze schematem FLAM (pacjenci dorośli)?

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy GSK Services Sp. z o.o.

się na 0,5-1,5/100000 i jest największa wśród osób powyżej 65 r.ż. T-ALL stanowią około 6-15% wśród wszystkich ALL u dzieci i młodzieży < 18 r.ż. oraz około 26% (22-32%) u dorosłych. Około 15% dzieci oraz 25% dorosłych z T-ALL poddawanych jest III. linii chemioterapii rocznie. Częstość występowania chłoniaków nieziarnicznych (NHL, ang. *non-Hodgkin's lymphoma*) wynosi 2-18/100 000 mężczyzn oraz 1-11/100 000 kobiet i zależy od obszaru geograficznego. T-LBL stanowią około 3% wszystkich chłoniaków nieziarnicznych u dorosłych oraz 30% u dzieci. Około 10% dzieci i dorosłych z T-LBL poddawanych jest trzeciej linii chemioterapii rocznie.

T-ALL/T-LBL są nowotworami wywodzącymi się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów T, złożonymi z komórek blastycznych małej lub średniej wielkości, ze skąpą cytoplazmą o różnym zagęszczeniu chromatyny i małymi jąderkami. Charakteryzują się zaburzoną proliferacją i akumulacją niedojrzałych limfoblastów w szpiku kostnym, krwi obwodowej (T-ALL) oraz węzłach chłonnych (T-LBL).

Najczęściej obserwowanymi objawami ALL są

ogólne osłabienie, brak łaknienia, objawy infekcyjne z gorączką i zmianami zapalnymi. Zaburzenie prawidłowej hematopojezy prowadzi do objawów związanych z małopłytkowością, niedokrwistością i neutropenią. U chorych z LBL najczęściej obserwuje się występowanie cech takich jak obecność zmiany masywnej w śródpiersiu przednio-górnym, z towarzyszącym wysiękiem w jamach opłucnowych i worku osierdziowym z klinicznym obrazem zespołu żyły głównej górnej. Często jest także zajęcie innych lokalizacji węzłowych szczególnie powyżej przepony, zajęcie szpiku (<20-25% limfoblastów), rzadziej hepatosplenomegalia. W około 3-7% przypadków stwierdza się obecność blastów w płynie mózgowo-rdzeniowym. Podstawowym kryterium rozpoznania wstępnego ALL/LBL jest wykazanie $\geq 20\%$ limfoblastów białaczkowych we krwi, szpiku lub węzłach chłonnych. Celem ustalenia dokładnego rozpoznania konieczne jest określenie immunofenotypu, oraz przeprowadzenie badań cytogenetycznych i molekularnych.

W ponad 70% przypadków dorosłych pacjentów oraz około 80% w populacji pediatrycznej uzyskuje się remisje w ALL, a przy zastosowaniu intensywnego leczenia w >90%. Pomimo wysokiego odsetka osiągniętych całkowitych remisji wyniki odległego przeżycia u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną są nadal niezadawalające 5-letnie przeżycie osiąga około 30-40% dorosłych chorych. U blisko 15-25% chorych w populacji pediatrycznych dochodzi do nawrotu choroby w ciągu pierwszych 5 lat od uzyskania remisji.

W polskich oraz zagranicznych wytycznych nie odnaleziono algorytmów postępowania w ramach III linii leczenia T-ALL/T-LBL. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych nie ma ustalonych protokołów leczenia w ww. wskazaniu. Najczęściej pacjenci otrzymują chemioterapię FLAG (fludarabina/cytarabina/G-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów)) oraz Ida-FLAG (fludarabina/cytarabina /G-CSF/idarubicyna). Pacjenci pediatryczni z ALL są leczeni również klofarabiną w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem. Natomiast dorosłym pacjentom podaje się schemat FLAM (fludarabina/cytarabina /mitoksantron).

Pacjenci z T-ALL i T-LBL, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co

najmniej 2 schematów chemioterapii są potencjalnymi kandydatami do leczenia nelarabiną (analog puryn), której zastosowanie poprawia stan zdrowia pacjenta a tym samym umożliwia zakwalifikowanie chorego do przeszczepu komórek krwiotwórczych.

Ocenianą w niniejszym dokumencie interwencję stanowi preparat Atriance® (nelarabina) wskazany w leczeniu pacjentów z T-ALL/T-LBL, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.

W dniu 22 sierpnia 2007 roku Europejska Agencja Leków wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie całej Unii Europejskiej produktu Atriance®. 16 czerwca 2005 roku opublikowano decyzję COMP nr EU/3/05/293 o uznaniu leku Atriance® za lek sierocy w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej.

Pozytywne rekomendacje refundacyjne dla nelarabiny w leczeniu T-ALL/T-LBL, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii odnaleziono na stronach: AOTM, SMC (Szkocja), HAS (Francja) oraz AWMSG (Walia). Preparat Atriance® objęty jest refundacją w następujących krajach: Szwajcaria oraz Hiszpania. W Polsce nelarabina finansowana jest obecnie w indywidualnych przypadkach w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Mając na uwadze opinię ekspertów medycznych, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, jak również brak wytycznych postępowania klinicznego w III linii leczenia T-ALL/T-LBL, uznano, iż adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji jest schemat FLAM w populacji dorosłych oraz schematy Ida-FLAG i CLF/CFM/EPG (tylko dla chorych z T-ALL) w populacji dzieci i młodzieży.

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o punkty końcowe: przeżycie całkowite (w oparciu o medianę), przeżycie 1-roczone, przeżycie 3-letnie, odpowiedź na leczenie (całkowita, częściowa, mniej niż częściowa), przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych oraz bezpieczeństwo (zgony, zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane).

Metodyka analizy efektywności klinicznej

Ocenę efektywności klinicznej analizowanego preparatu przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Reviewer's*

Handbook) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (evidence based medicine).

Nelarabina w leczeniu pacjentów z T-ALL/T-LBL, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu ≥ 2 schematów chemioterapii – systematyczny przegląd badań

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań klinicznych z aktywnym komparatorem, umożliwiających przeprowadzenie porównania nelarabiny ze schematami stosowanymi obecnie w Polsce w ramach praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu (III linia leczenia pacjentów z T-ALL/T-LBL). W związku z powyższym zdecydowano o przygotowaniu przeglądu systematycznego badań z zastosowaniem nelarabiny w populacji pacjentów pediatrycznych i dorosłych.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 3 wielośrodkowe badania kliniczne bez grupy kontrolnej, typu *open-label* (*Berg 2005*, *DeAngelo 2007* oraz *Gökbuget 2011*) spełniające kryteria włączenia do przeglądu.

W badaniu klinicznym *Berg 2005* oceniano skuteczność kliniczną nelarabiny w populacji pacjentów < 21 roku życia, z T-ALL/T-NHL, m.in. po niepowodzeniu I lub II linii leczenia. W powyższym badaniu wszyscy pacjenci otrzymywali NEL w postaci wlewu dożylnego w dniach 1-5, w cyklach 21-dniowych. W badaniu zastosowano dawki 400, 650 oraz ≥ 900 mg/m². Sposób przedstawienia wyników przez autorów badania umożliwił wyodrębnienie wyników dla populacji docelowej (pacjenci po niepowodzeniu II linii leczenia otrzymujący dawkę 650 mg/m²) w zakresie skuteczności, dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono ogólnie, dla całej populacji badania (z podziałem na dawki NEL), za wyjątkiem punktu końcowego: utrata pacjentów z badania.

W badaniach *DeAngelo 2007* oraz *Gökbuget 2011* analizowano skuteczność i bezpieczeństwo nelarabiny w populacji pacjentów dorosłych. W analizowanych badaniach zastosowano NEL w dawce 1500 mg/m²,

podawaną w postaci wlewu dożylnego w dniach 1,3 i 5 co 21 dni (dawkowanie zgodne z ChPL dla preparatu Atriance®). Podobnie jak w badaniu *Berg 2005*, również w powyższych badaniach wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz analizy przeżycia zostały zaprezentowane oddzielnie dla poszczególnych subpopulacji włączonych do badania. Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w sposób uniemożliwiający ekstrakcję wyników dla populacji docelowej.

Autorzy badania *Berg 2005* przedstawili dane wskazujące na fakt, iż stosowanie nelarabiny w dawce 650 mg/m² w dniach 1-5 w cyklach 21-dniowych w populacji dzieci i młodzieży wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie ogółem u 27% pacjentów populacji docelowej (8 pacjentów), w tym odpowiedź całkowita wystąpiła u 7 pacjentów (23%), u 1 (3%) częściowa. Mediana czasu trwania odpowiedzi w analizowanej subpopulacji pacjentów wynosiła 12,3 tygodni.

Uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie umożliwiło wykonanie przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych u 5 pacjentów, u których wdrożono leczenie NEL jako terapię III linii.

Dane uzyskane dla nelarabiny stosowanej w populacji pacjentów dorosłych po II nawrocie po chemioterapii wskazują, iż nelarabina pozwala na uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie u 29% (*DeAngelo 2005*) i 46% (*Gökbuget 2011*) chorych, zaś odsetek przeżyć 1-roczych wynosił 9 – 25 % odpowiednio w badaniach *Gökbuget 2011* i *DeAngelo 2007*.

Wyniki dotyczące częstości wykonywania przeszczepów macierzystych komórek krwiotwórczych podano łącznie, dla całej populacji uwzględnionej w badaniach. Wśród pacjentów leczonych nelarabiną w badaniu *DeAngelo 2007* wykonano łącznie

7 przeszczepów macierzystych komórek krwiotwórczych, w tym u: 4 pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie nelarabiną, 1 z odpowiedzią bez pełnej odnowy hematologicznej oraz 2 bez odpowiedzi na leczenie. W badaniu *Gökbuget 2011* przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych przeprowadzono łącznie u 80% pacjentów badania, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie nelarabiną (tj. 36 pts/46 pts z całkowitą odpowiedzią). Mediana czasu od potwierdzenia wystąpienia odpowiedzi do wykonania przeszczepu wynosiła 21 dni (zakres: 7 – 104).

Ocenę bezpieczeństwa stosowania nelarabiny u pacjentów pediatrycznych oparto o analizę utraty pacjentów z badania oraz zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów z powodu AEs). Szczególną uwagę poświęcono ocenie neurotoksyczności, zamieszczono szczegółowe zestawienie AEs związanych z układem nerwowym w podziale na stopnie nasilenia.

Autorzy badania *Berg 2005* podają informację, iż w grupie pacjentów leczonych NEL w ramach III linii terapii utracono 98% pacjentów, głównie z powodu braku skuteczności terapii (62%).

W trakcie leczenia do najczęściej rejestrowanych zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów leczonych

dawką 650 mg/m² należały: neutropenia, leukopenia oraz obniżenie poziomu hemoglobiny. Neurologiczne zdarzenia niepożądane w stopniu 5 zarejestrowano zaledwie u 1 pacjenta, najczęściej występowały neurologiczne AEs w stopniu 1 i 2. Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpił u 3 pacjentów z analizowanej grupy.

Autorzy badań *DeAngelo 2007* oraz *Gökbuget 2011* podają informację, iż do czasu rozpoczęcia badania do analizy uzyskanych wyników z powodu zgonu utracono 87-88% pacjentów (w przeliczeniu na całą populację badania). W trakcie 3 pierwszych cykli NEL w badaniu *Gökbuget 2011* zgon wystąpił u 1 pacjenta.

Wśród zdarzeń niepożądanych w stopniu 3-4 raportowanych najczęściej w badaniu *DeAngelo 2007*, autorzy wymieniają: neutropenię, trombocytopenię, anemię. Wymienione zdarzenia niepożądane w stopniu 3 występują u 13-18% pacjentów, natomiast w stopniu 4 u 5 do 29% pacjentów.

Neurologiczne zdarzenia niepożądane w badaniu *Gökbuget 2011* raportowane były po 0,5 – 6% cykli nelarabiny (łączna liczba cykli przyjętych przez pacjentów badania wynosiła 201).

Klofarabina w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem (CLF/CFM/EPs) lub schemat Ida-FLAG w leczeniu pacjentów pediatrycznych z T-ALL/T-LBL, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu ≥ 2 schematów chemioterapii – systematyczny przegląd badań

Celem przedstawienia efektywności klinicznej schematów stosowanych obecnie w Polsce w ramach III linii leczenia dzieci i młodzieży z T/ALL lub T-LBL zdecydowano o przygotowaniu systematycznego przeglądu badań dla każdej z interwencji.

W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono prób klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu oceniającego efektywność kliniczną schematu Ida-FLAG w leczeniu nawrotowej lub opornej postaci ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej /chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego u pacjentów poniżej 21. roku życia.

Odnaleziono natomiast jedno nierandomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy (*Locatelli 2009*), spełniające kryteria włączenia do przeglądu oceniającego efektywność kliniczną klofarabiny

podawanej w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem (schemat CLF/CFM/EPs) w leczeniu analizowanego wskazania. Ocenianą interwencją było ww. leczenie skojarzone, w ramach którego podawano klofarabinę w dawce 40 mg/m² (w postaci 2-godzinnej infuzji), cyklofosamid w dawce 400 mg/m² (1-godzinna infuzja) oraz etopozyd w dawce 150 mg/m² (2-godzinna infuzja) przez 5 kolejnych dni cyklu.

Wyniki zamieszczone w badaniu *Locatelli 2009* wskazują, iż stosowanie leczenia skojarzonego w postaci CLF/CFM/EPs prowadzi do uzyskania remisji całkowitej/remisji całkowitej bez regeneracji płytek krwi u 12,5% pacjentów poniżej 21 r.ż. w czasie 8-miesięcznego okresu obserwacji. Przeżycie 18 miesięcy w analizowanej grupie pacjentów wynosi 0%. Ponad 60% pacjentów utracono z powodu zgonu

w trakcie trwania badania, jednakże żaden ze zgonów nie był spowodowany powikłaniami związanymi z leczeniem. Nie odnotowano także utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Większość zdarzeń niepożądanych raportowanych w czasie trwania badania miało charakter umiarkowany (stopień 1 i 2), poza zadanieniami niepożądanymi dotyczącymi wątroby oraz infekcjami (wysoki odsetek pacjentów, u których obserwowano 3 stopień zaawansowania AEs).

Schemat FLAM w leczeniu dorosłych pacjentów z T-ALL/T-LBL, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu ≥ 2 schematów chemioterapii – systematyczny przegląd badań

Celem przedstawienia efektywności klinicznej schematu stosowanego obecnie w Polsce w ramach III linii pacjentów dorosłych z T/ALL lub T-LBL zdecydowano o przygotowaniu systematycznego przeglądu badań dla analizowanego schematu.

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedno nierandomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy (Giebel 2006), spełniające kryteria włączenia do przeglądu oceniającego efektywność kliniczną schematu FLAM (fludarabina/cytarabina/mitoksantron) w leczeniu nawrotowej lub odpornej postaci ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej u dorosłych pacjentów. Ocenianą interwencją był ww. schemat chemioterapii, w ramach którego podawano fludarabinę w dawce 15 mg/m² (co 12 godzin, w postaci 30-minutowej infuzji), cytarabinę w dawce 100 mg/m² (podawana co 3 godziny, w postaci 45-minutowej infuzji) w dniach 1., 2., 8. i 9., oraz mitoksantron w dawce 10 mg/m² (20-minutowa infuzja) w dniach 3. i 10. Dane zaczerpnięte z badania Giebel 2006 wskazują, iż stosowanie leczenia schematu FLAM prowadzi do uzyskania remisji całkowitej u 62% pacjentów, w populacji chorych z T-ALL. Remisję całkowitą w populacji pacjentów, którzy

Podsumowując, niniejszą analizę oparto na dostępnej nierandomizowanej próbie klinicznej, której wyniki wskazują na to, iż oceniany schemat (CLF/CFM/EPs podawany w populacji dzieci i młodzieży) charakteryzuje się: stosunkowo niską skutecznością ocenioną w oparciu o uwzględnione punktu końcowe (CR/CRp, przeżycie 18-miesięczne) oraz dobrym profilem bezpieczeństwa.

otrzymali wcześniej ≥ 2 rzuty chemioterapii (ogółem ALL) odnotowano u 13% pacjentów. U 8 pacjentów (16%) wystąpił zgon w trakcie trwania badania (u 6 z nich z powodu zakażeń septycznych, u 2 przyczyną zgonu były powikłania kardiologiczne).

Najczęściej notowanymi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje (większość stopnia 3 i 4), nudności/wymioty (większość w stopniu łagodnym i umiarkowanym), zapalenie błony śluzowej, krwawienia, a także gorączka związana z leczeniem, zaburzenia w obrębie wątroby, biegunka, ból związany z leczeniem oraz zaburzenia rytmu serca. Wszystkie poważne niehematologiczne zdarzenia niepożądane poza ww. infekcjami występowały rzadko, tj. $\leq 10\%$ pacjentów.

Podsumowując, niniejszy przegląd oparto na dostępnej nierandomizowanej próbie klinicznej, której wyniki wskazują na to, iż oceniany schemat (FLAM podawany w populacji dorosłych pacjentów) charakteryzuje się: wysoką skutecznością w populacji pacjentów z T-ALL ogółem (wysoki odsetek remisji całkowitej) natomiast stosunkowo niską u pacjentów z ALL ogółem stosujących FLAM w ramach III linii leczenia. Analizowany schemat charakteryzuje się umiarkowanie dobrym profilem bezpieczeństwa.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, iż podawanie w postaci dożylniej infuzji preparatu Atriance® pacjentom z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po

zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii można uznać za terapię umiarkowanie bezpieczną oraz u znacznej części pacjentów dobrze tolerowaną.

Określenie profilu bezpieczeństwa nelarabiny, przedstawionego w ChPL dla preparatu Atriance®

zostało oparte o dane z prób klinicznych przeprowadzonych na populacji pediatrycznej i dorosłych pacjentach. Zdarzenia niepożądane raportowane w kluczowych badaniach klinicznych dotyczą dawkowania nelarabiny zgodnego z zalecanym, tj. u dorosłych (1500 mg/m²) i u dzieci (650 mg/m²). Na podstawie danych przedstawionych w ww. dokumencie można wnioskować, iż najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi są: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia krwi i układu chłonnego (neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość u dorosłych i dzieci oraz neutropenia z gorączką u pacjentów powyżej 18 r.ż. oraz leukopenia w populacji pediatrycznej), zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci hipokalemii u dzieci, zaburzenia układu nerwowego (obwodowe zaburzenia neurologiczne w obu populacjach oraz senność, niedoczulica, parestezje, zawroty oraz ból głowy u dorosłych), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (duszność i kaszel w populacji dorosłych), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności, wymioty, zaparcia), zaburzenia hepatologiczne w postaci zwiększenia aktywności aminotransferaz w populacji pediatrycznej, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (ból mięśni u dorosłych), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (obrzęki, obrzęki obwodowe, gorączka, ból, zmęczenie, osłabienie u dorosłych pacjentów).

Informacje odnalezione na stronach internetowych instytucji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania leków (URPL, EMA, URPL) potwierdziły dane zaczerpnięte z Charakterystyki Produktu Leczniczego dla preparatu Atriance®. Ponadto odnaleziony raport sporządzony przez FDA dotyczący zdarzeń niepożądanych notowanych po wprowadzeniu nelarabiny na rynek medyczny, wskazuje, iż możliwe jest również wystąpienie takich zdarzeń niepożądanych jak demielinizacja, nasilająca się neuropatia obwodowa podobna do zespołu Guillain-Barré oraz rabdomyoliza.

W odnalezionych badaniach klinicznych I fazy (PGAA1001, PGAA1003, PGA105446, Gandhi 2008), w których zdarzenia niepożądane odnotowano u większości pacjentów (89-100%), ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) występowały u 33-65% pacjentów, z wyjątkiem populacji dorosłych w badaniu PGA105446, w której nie zaobserwowano SAEs.

Większość ciężkich zdarzeń niepożądanych nie była związana z zastosowanym leczeniem. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zmęczenie, nudności, wymioty, biegunka, ból, ból głowy, senność, astenia, gorączka, limfopenia, trombocytopenia, neutropenia, anemia. Większość raportowanych w ww. badaniach zdarzeń niepożądanych (poza neutropenią) miało charakter umiarkowany bądź łagodny lub nie było dostępnych danych na temat stopnia ich zaawansowania. W czasie trwania badania u ~6-26% pacjentów (w zależności od próby klinicznej) wystąpił zgon.

Dane z badań klinicznych II fazy (PGAA2003, Czuczman 2007), pokazują iż ciężkie zdarzenia niepożądane notowano u około połowy pacjentów. Najczęściej notowanymi zdarzeniami niepożądanymi było: zmęczenie, nudności, senność, zaparcia, astenia, gorączka, bóle mięśniowe oraz trombocytopenia i neuropatia w badaniu Czuczman 2007, w którym przedstawiono jedynie AEs w stopniu 3-4. Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpił u 4-11% pacjentów. Głównymi przyczynami były, m.in.: zapalenie płuc, niedotlenienie, wysięk w jamie opłucnej, infekcje oraz krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa zamieszczono również dane pochodzące z uwzględnionej w przeglądzie badań dla nelarabiny próbie klinicznej Berg 2005. Zamieszczone dane dotyczą stosowania nelarabiny w odmiennych niż zalecana dawkach, tj. 400 mg/m² i 900 mg/m², zdarzenia niepożądane wystąpiły o 78% pacjentów, bez względu na dawkę. Ciężkie zdarzenia niepożądane zanotowano u 1/5 pacjentów (w grupie osób stosujących nelarabinę w niższej dawce) oraz u 1/3 leczonych nelarabiną w dawce 900 mg/m² (w tej grupie większość SAEs związana była z podanym leczeniem). Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: trombocytopenia, obniżenie poziomu hemoglobiny, leukopenia, neutropenia oraz obniżenie poziomu potasu we krwi. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu Berg 2005 najczęściej występowały: neuropatia obwodowa (w obu podgrupach) oraz halucynacje i zapalenie trzustki (w grupie pacjentów leczonych nelarabiną w dawce 900 mg/m², w której większość SAEs choć występowały rzadko, to pojawiały się w większości

przypadków częściej niż w grupie chorych, którym podawano niższą dawkę nelarabiny. Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpił u 8% i 22% pacjentów, w grupach leczonych odpowiednio 400 mg/m² i 900 mg/m² nelarabiny.

Ponadto odnalezione opisy przypadków klinicznych dostarczyły danych dotyczących potencjalnej neurotoksyczności nelarabiny u pacjentów z ALL/LBL objawiającej się m.in. parestezją i porażeniem kończyn.

Wnioski

Celem przeglądu była odpowiedź na pytanie: czy nelarabiny (Atriance®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową lub chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii i kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych jest bardziej skuteczna i posiada „lepszy” profil bezpieczeństwa w porównaniu z terapią kłofarabiną w skojarzeniu z etopozydem i cyklofosfamidem i schematem Ida-FLAG (pacjenci pediatryczni) oraz w porównaniu ze schematem FLAM (pacjenci dorośli)?

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono badań umożliwiających przeprowadzenie porównania efektywności klinicznej nelarabiny z aktualnie stosowanymi opcjami terapeutycznymi w analizowanym wskazaniu, zdecydowano o przygotowaniu przeglądów systematycznych dla nelarabiny oraz schematów: Ida-FLAG i CLF/CFM/EPS (populacja pacjentów pediatrycznych) oraz FLAM (populacja pacjentów dorosłych).

Porównując wyniki uzyskane dla nelarabiny i kłofarabiny w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem należy zauważyć, iż odsetek odpowiedzi całkowitych uzyskanych dla subpopulacji odpowiadających populacji docelowej jest znacznie wyższy w przypadku nelarabiny (23% vs 12,5%). Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych wykonano u 53% pacjentów (z ALL ogółem) z odpowiedzią na leczenie schematem CLF/CFM/EPS, podczas gdy w przypadku nelarabiny odsetek ten (dla populacji docelowej) przekraczał 70% (5 pts/7 pts z całkowitą odpowiedzią na leczenie).

W przypadku pacjentów dorosłych w subpopulacji odpowiadającej populacji docelowej stosowanie nelarabiny wiązało się z uzyskaniem odpowiedzi całkowitej u 29% - 46% pacjentów, podczas gdy wyniki dotyczące stosowania schematu FLAM w III

linii leczenia pacjentów z ALL (z linii B lub T) wskazują na odsetek na poziomie 13%.

Większość zdarzeń niepożądanych raportowanych przez pacjentów leczonych schematem CLF/CFM/EPS miała charakter łagodny. Nie zarejestrowano AEs w 4 stopniu nasilenia, nie stwierdzono również zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych. Neurologiczne zdarzenia niepożądane, charakterystyczne dla nelarabiny, zarejestrowano w przypadku pacjentów przyjmujących CLF/CFM/EPS jedynie u 1 chorego.

Przyjmowanie schematu FLAM przez pacjentów dorosłych wiązało się ze znacznym ryzykiem wystąpienia infekcji w stopniu 3-4 (46% pacjentów). Neurologiczne zdarzenia niepożądane w stopniu 3-4 zarejestrowano u 2% pacjentów badania.

W przypadku nelarabiny częstość pojawiających się zdarzeń niepożądanych była wysoka, jednak ich nasilenie było umiarkowane lub łagodne. Wydaje się więc, iż nelarabinę (preparat Atriance®) uznać można za umiarkowanie bezpieczną oraz w większości przypadków dobrze tolerowaną opcję terapeutyczną.

Wyniki dotyczące uzyskania odpowiedzi całkowitej w przypadku pacjentów pediatrycznych i dorosłych wskazują na wyższą skuteczność nelarabiny w porównaniu z kłofarabiną w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem oraz ze schematem FLAM.

W dyskusji do niniejszej analizy zamieszczono m.in. dodatkowe dane dotyczące skuteczności ocenianej interwencji w populacji pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych. Wykazano, iż całkowita hematologiczna odpowiedź na leczenie wystąpiła u >80% pacjentów przyjmujących nelarabinę w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapeutykami. Odsetek przeżyć 1-roczytnych u analizowanych pacjentów wynosił 90%.

Wydaje się więc, iż można wnioskować, że przyjmowanie nelarabiny, stanowiącej substancję czynną ocenianego preparatu, zwiększa szansę uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz prawdopodobieństwo poprawy stanu zdrowia, pozwalając na przeprowadzenie przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych prowadząc tym samym do wydłużenia życia pacjentów i dając szansę na wyleczenie.

Mimo iż do wyników powyższej analizy należy podejść z ostrożnością z uwagi na niską wiarygodność włączonych badań oraz ograniczenia dotyczące sposobu prezentacji wyników przez autorów włączonych badań to należy wziąć pod uwagę, iż problem zdrowotny, którego dotyczy analiza jest

chorobą rzadką (charakteryzującą się dużą śmiertelnością w krótkim czasie) i przeprowadzenie dużych badań klinicznych, szczególnie w schemacie RCT, byłoby utrudnione czy wręcz niemożliwe. Zatem wnioskowanie na podstawie wyników dostępnych dowodów naukowych w postaci badań II fazy wydaje się uzasadnione.

Neleży podkreślić, iż leczenie nelarabiną uważane jest w praktyce klinicznej za „terapię ratunkową”, której pacjenci mogą zostać pozbawieni po wycofaniu dotychczasowego sposobu finansowania leczenia produktem leczniczym Atriance® w ramach chemioterapii niestandardowej.

5. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

5.1. Definiowanie problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest jasne sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych dla interwencji terapeutycznej - nelarabina (sierocy produkt leczniczy Atriance®) stosowanej w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL, ang. *T-cell acute lymphoblastic leukemia*) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL, ang. *T-cell lymphoblastic lymphoma*), u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Przedmiotem niniejszego opracowania jest również analiza wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej i chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego u dorosłych pacjentów oraz pacjentów pediatrycznych, a także przegląd krajowych i zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii (preparat Atriance®). Problem decyzyjny sformułowano zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane wyniki, rodzaj badania).

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *GSK Services Sp. z o.o.*

5.1.1. Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Wybrana populacja zawiera się w populacji określonej w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania leku Atriance® [6].

Należy podkreślić, iż choroby rzadkie, jako poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa, uznane zostały za priorytetowy obszar działań w zakresie zdrowia publicznego Unii Europejskiej i uzyskały podstawowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących ochrony zdrowia i badań naukowych. Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach.

Epidemiologia

Zachorowalność na ALL/LBL wśród dorosłych szacuje się na 0,5-1,5/100000 i jest największa wśród osób powyżej 65 r.ż. [71].

Częstość występowania ostrych białaczek limfoblastycznych jest zależna od wieku. ALL stanowią 20% rozpoznań wśród ostrych białaczek u dorosłych [55]. ALL jest najczęstszym nowotworem wieku dziecięcego i stanowi około 75-85% wszystkich białaczek oraz ~25-30% wszystkich nowotworów w populacji pediatrycznej. U dzieci najwyższa częstość zachorowania na ostrą białaczkę limfoblastyczną dotyczy przedziału wiekowego 2–5 lat (6,2/100 000 dzieci/rok), następnie w wieku 5–9 lat (2,7/100 000/rok) i 10–14 lat (1,6/100 000/rok). U dorosłych, powyżej 30 r.ż. obserwuje się wzrost liczby zachorowań wraz z wiekiem, z częstością zachorowań od 0,4/100 000/rok u osób w wieku 30–40 lat do 2,4/100 000/rok u osób powyżej 75 lat. U dorosłych średnia zachorowalność na ALL wynosi około 1–1,5/100 000 osób/rok, co stanowi około 1,1–1,2% wszystkich nowotworów [53, 61, 77]. Na podstawie danych zaczerpniętych z rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych z okresu 2004-2006, standaryzowany wg wieku współczynnik zapadalności na ostre białaczki limfoblastyczne wynosi 0,4-0,5/100 000 przypadków w wieku ≥ 18 roku życia [74, 75].

Według różnych źródeł literaturowych białaczki limfoblastyczne T-komórkowe stanowią około 6-15% wśród wszystkich ALL u dzieci i młodzieży < 18 r.ż. oraz około 26% (22-32%) u dorosłych [77, 75, 26,]. Około 15% dzieci oraz 25% dorosłych z T-ALL poddawanych jest trzeciej linii chemioterapii rocznie [32].

Częstość występowania chłoniaków nieziarnicznych (NHL, ang. *non-Hodgkin's lymphoma*) wynosi 2-18/100 000 mężczyzn oraz 1-11/100 000 kobiet i zależy od obszaru geograficznego [53, 82]. *Sprawozdanie z realizacji Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych w roku 2008* opracowane przez Ministerstwo Zdrowia wskazuje, iż zapadalność na chłoniaki nieziarnicze w populacji ogólnej szacuje się na 14-18/100 000 osób [64].

Ocenia się, że w Polsce występuje kilkanaście nowych przypadków zachorowań na 100 000 mieszkańców rocznie. Pierwszy szczyt zachorowań przypada na 2. i 3. dekadę, a drugi na 6. i 7. dekadę życia [82].

Chłoniaki limfoblastyczne (LBL, ang. *lymphoblastic lymphoma*) stanowią 2% wszystkich chłoniaków nieziarnicznych u dorosłych. W populacji pediatrycznej dystrybucja podtypów histopatologicznych jest odmienna. Limfoblastyczne chłoniaki prekursorowe pre-T i pre-B (LBL) stanowią u dzieci 20-30% przypadków nieziarnicznych chłoniaków złośliwych. Chłoniaki z limfoblastów T (T-LBL) stanowią prawie 90% wszystkich chłoniaków limfoblastycznych u dorosłych chorych [81]. Większość chorych z LBL stanowią młodzi pacjenci. Mediana wieku zachorowania wynosi 28 lat (70-80% pacjentów ma poniżej 35. rż.). 70% chorych stanowią mężczyźni [81].

T-LBL stanowią około 3% wszystkich chłoniaków nieziarnicznych u dorosłych oraz 30% u dzieci (*non-Hodgkin's lymphoma*). Około 10% dzieci i dorosłych z T-LBL poddawanych jest trzeciej linii chemioterapii rocznie [32].

W oparciu o opinię eksperta medycznego [REDACTED], epidemiologia dla analizowanego wskazania w populacji pediatrycznej w Polsce przedstawia się następująco:

➤ ostra białaczka limfoblastyczna T-komórkowa:

- białaczka limfoblastyczna: 200 dzieci;

- białaczka limfoblastyczna T-komórkowa: 10-15% białaczek limfoblastycznych (20-30 dzieci);
 - odsetek chorych wyleczonych i dożywających: 70% T-ALL (14-21 dzieci);
 - z powyższej liczby w skali roku około 10 chorych kwalifikuje się do leczenia z zastosowaniem nelarabiny (pacjenci, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii);
- chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy:
- chłoniaki nieziarnicze: 41 nowych chorych rocznie (dane z 2011 roku);
 - odsetek chorych wyleczonych i dożywających: 80-90% (około 33-37 dzieci);
 - chłoniaki limfoblastyczne T-komórkowe: około 1/3 (11-12 dzieci);
 - z powyższej liczby w skali roku 5 chorych kwalifikowałoby się do leczenia z zastosowaniem nelarabiny (pacjenci, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych).

Zatem łączna liczba nowych pacjentów pediatrycznych z T-ALL/T-LBL, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii wynosi rocznie 15. Każdego z tych chorych należy traktować, jako potencjalnego kandydata do przeszczepu komórek krwiotwórczych. Zatem każdy z tych pacjentów powinien podjąć próbę leczenia nelarabiną.

W oparciu o opinię eksperta medycznego ██████████ część dorosłych pacjentów, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii ze względu na wiek, obecność chorób współistniejących uniemożliwiających stosowanie allotransplantacji lub brak dawcy nie kwalifikuje się do terapii preparatem Atriance®.

Zgodnie z opinią eksperta medycznego ██████████ w populacji osób dorosłych epidemiologia dla danego wskazania przedstawia się następująco:

- białaczka limfoblastyczna T-komórkowa:
- białaczka limfoblastyczna T-komórkowa: rocznie około 50 nowych rozpoznań;
 - u około 20 chorych z T-ALL w skali roku wystąpi niepowodzenie po dwóch obowiązujących schematach leczenia,
 - z powyższej liczby w skali roku około 13 chorych kwalifikuje się do leczenia z zastosowaniem nelarabiny (pacjenci, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych);
- chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy:
- chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy: rocznie około 20 nowych przypadków zachorowań;

- w skali roku u około 10 osób z T-LBL wystąpi niepowodzenie dwóch wcześniejszych schematów chemioterapii;
- z powyższej liczby w skali roku 7 chorych kwalifikowałoby się do leczenia z zastosowaniem nelarabiny (pacjenci, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczy).

Powyższe dane wskazują na to, iż ostra białaczka limfoblastyczna T-komórkowa/chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy jest chorobą rzadką. W Polsce obowiązująca definicja choroby rzadkiej została sprecyzowana między innymi w załączniku 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Zgodnie z tym dokumentem choroba rzadka występuje z częstością ≤ 5 przypadków na 10 000 osób [84].

5.1.2. Problem zdrowotny

Definicja

Ostre białaczki/chłoniaki limfoblastyczne są nowotworami wywodzącymi się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów B lub T, złożonymi z komórek blastycznych małej lub średniej wielkości, ze skąpą cytoplazmą o różnym zagęszczeniu chromatyny i małymi jąderkami, które zasiedlają głównie szpik i krew (ostre białaczki limfoblastyczne z linii B lub T (T-ALL lub B-ALL)) lub, rzadziej, głównie węzły i tkanki pozawęzłowe (chłoniaki limfoblastyczne z linii B lub T (T-LBL lub B-LBL)) [53]. Ostra białaczka limfoblastyczna jest heterogenną chorobą rozrostową, w której obraz kliniczny może znacząco różnić się w zależności od wieku pacjenta. Charakteryzuje się zaburzoną proliferacją i akumulacją niedojrzałych limfoblastów w szpiku kostnym, krwi obwodowej oraz węzłach chłonnych [61].

Zgodnie z obowiązującą klasyfikacją białaczek według *World Health Organization* z 2008 roku [80] populacja pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym potraktowana jest jako odrębna kategoria w ramach grupy nowotworów z komórek prekursorowych limfocytów („nowotwory z progenitorów układu limfocytowego” – ang. *precursor lymphoid neoplasms*) określona jako *T lymphoblastic leukemia/lymphoma*. Rozróżnienie ALL i LBL wiąże się ze stopniem nacieczenia szpiku, który wynosi 20% i więcej dla ALL i poniżej 20% dla LBL [71].

Powyższy podział stanowi klasyfikację biologiczną, kładącą nacisk na zaburzenia genetyczne o zdefiniowanym ryzyku - chłoniaki limfoblastyczne wraz z ostrą białaczką limfoblastyczną, wyróżnione są jako jedna jednostka chorobowa [55].

Etiologia i patogeneza

Ostra białaczka limfoblastyczna /chłoniak limfoblastyczny jest klonalną chorobą układu krwiotwórczego, polegającą na nadmiernej proliferacji komórek progenitorowych linii T, po utracie

przez nie zdolności dojrzewania. Proces ten jest skutkiem mutacji powstających we wczesnych etapach różnicowania komórek linii limfoidalnej (limfoblastów). Z czasem dochodzi do wyparcia prawidłowych komórek szpiku oraz uwalniania limfoblastów do krwi. W przypadku linii limfocytów B fizjologicznym miejscem dojrzewania jest szpik kostny. Natomiast miejscem dojrzewania limfocytów T jest grasica, zatem może ona stanowić punkt wyjścia nowotworu [71].

Ryzyko rozwoju nowotworów układu krwiotwórczego jest znacznie podwyższone u osób z niektórymi chorobami wrodzonymi, związanymi najczęściej z zaburzeniem funkcjonowania mechanizmów naprawy DNA, deregulacją cyklu komórkowego i różnicowania [71].

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na ostre białaczki (w tym białaczki limfoblastyczne T-komórkowe).

Tabela 1.
Czynniki ryzyka zachorowani na białaczkę (w tym ALL) [56, 54, 59]

Czynnik ryzyka
Płeć męska
Wiek (2-5 lat)
Rasa (biała - 2 razy wyższe niż u pozostałych; czarna)
Aktywacja kaskady onkogenów przez czynniki środowiskowe: promieniowanie <i>in utero</i> , benzen, toluen, ksylen, barwniki anilinowe, pochodne chlorowe węglowodorów, promieniowanie jonizujące. Wykazano aktywację ets-1, H-ras 1, myb, abl u chorych z ALL
Zaburzenia wytwarzania i funkcji czynników wzrostu niezbędnych na różnych etapach hematopoezy
Wrodzone zaburzenia chromosomalne: zespół Downa (20 razy większe ryzyko), zespół Klinefeltera
Zakażenie wirusowe (lub odległe jego skutki): wykazano zależność między wystąpieniem T-komórkowej ALL a zakażeniem ludzkim retrowirusem T-limfotropowym (HTLV 0-1)
Nerwiakowłóknikowatość typu I (neurofibromatoza typ I)
Zespół Blooma, Zespół Schwachmana
Histiocytoza komórek Langerhansa
Zespół ataksja-teleangiektazja (<i>Ataxia telangiectasia</i>)
Wysoka masa urodzeniowa (≥ 4000 g)

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Obraz kliniczny wykazuje związek z immunofenotypem, zmianami genetycznymi i molekularnymi oraz wiekiem [53].

Choroba cechuje się bardzo agresywnym przebiegiem, a objawy kliniczne rozwijają się w ciągu kilku tygodni. Wyróżnia się:

- objawy wynikające z nacieczenia szpiku kostnego i wynikającej z tego neutropenii niedokrwistości i małopłytkowości;

- objawy zajęcia narządów i tkanek pozaszpikowych: śledziona (splenomegalia); watroby (hepatomegalia), węzłów chłonnych (limfadenopatia), ośrodkowego układu nerwowego (ból głowy, nudności, wymioty, zaburzenia świadomości), śródpiersia (duszność, zespół żyły głównej górnej), jąder (powiększenie);

- objawy ogólne: gorączka, zmniejszenie masy ciała, potliwość [71].

Charakterystyczne objawy dla ostrej białaczki limfoblastycznej/chłoniaka limfoblastycznego notuje się u większości pacjentów 2–6 tygodni przed ustaleniem właściwego rozpoznania. Najczęściej obserwowane dolegliwości to ogólne osłabienie, brak łaknienia oraz objawy infekcyjne z gorączką i zmianami zapalnymi, a nawet ropnymi w obrębie nosogardła. Nieprawidłowości w obrazie krwi obwodowej są najczęstszym powodem podejrzenia ALL/LBL. Zaburzenie prawidłowej hematopoezy prowadzi bowiem do objawów związanych z małopłytkowością, niedokrwistością i neutropenią. Niedokrwistość może stanowić także przyczynę pojawienia się bledzi powłok skórnych. Wynikiem zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych jest zwiększona temperatura ciała, pojawiające się owrzodzenia w jamie ustnej oraz inne objawy zakażeń w obrębie jamy ustnej, uszu, nosa i gardła. Infekcje te z reguły nie ustępują mimo podejmowanego leczenia. W sytuacji kiedy u chorych na skutek wyparcia prawidłowych elementów krwi ze szpiku dochodzi do małopłytkowości, pojawiają się wówczas objawy skazy krwotocznej w postaci wybroczyn oraz podbiegnięć krwawych na skórze i błonach śluzowych. Czasami stwierdza się bóle kostne, a ich przyczyną są ogniskowe zmiany destrukcyjne kości spowodowane naciekiem kości blastami. Stosunkowo rzadkimi objawami jest powiększenie narządów limfatycznych. Niekiedy białaczka z linii komórek T występuje w postaci guzowatej, ze znacznym powiększeniem węzłów chłonnych obwodowych i śródpiersiowych, hepatosplenomegalią oraz hiperleukocytozą. U około 5% dzieci w czasie ustalania rozpoznania stwierdza się zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przez proces nowotworowy [66, 59].

Obraz kliniczny chłoniaka z limfoblastów T jest zazwyczaj bardzo typowy. Najczęściej obserwuje się występowanie cech takich jak obecność zmiany masywnej w śródpiersiu przednio-górnym (ponad 80%-90% przypadków T-LBL), z towarzyszącym wysiękiem w jamach opłucnowych (40-50%) i worku osierdziowym (30-40%) z klinicznym obrazem zespołu żyły głównej górnej. Często jest także zajęcie innych lokalizacji węzłowych (70%) szczególnie powyżej przepony, zajęcie szpiku <20-25% limfoblastów (20-40%), rzadziej hepatosplenomegalia (15%-20%). U około 3-7% przypadków stwierdza się obecność blastów w płynie mózgowo-rdzeniowym [81].

Rozpoznanie

Podstawą rozpoznania wstępnego jest stwierdzenie $\geq 20\%$ limfoblastów białaczkowych we krwi lub szpiku. W przypadkach z rozrostem guzowatym i odsetkiem blastów w szpiku <20-25% rozpoznaje się chłoniaka limfoblastycznego. Celem ustalenia dokładnego rozpoznania konieczne jest określenie immunofenotypu (możliwe w ciągu kilku godzin) oraz przeprowadzenie badań cytogenetycznych i molekularnych (możliwe w ciągu kilku dni) [53, 71].

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami diagnostycznymi do ustalenia rozpoznania T-ALL/T-LBL wykorzystuje się następujące badania pomocnicze:

- badania krwi obwodowej:

- dla podtypów wywodzących się z linii T istotna jest bardzo duża i szybko narastająca leukocytoza;
 - zwykle notuje się niedokrwistość, neutropenię i małopłytkowość;
 - w rozmazie krwi obwodowej obecne są limfoblasty małej lub średniej wielkości, z cytoplazmą niezbyt obfitą, zasadochłonną, bez ziarnistości i z jądrem o zwartej strukturze, zawierającym zwykle 1-2 małych jąderek. Eozynofilia może wyprzedzać rozpoznanie lub towarzyszyć rozpoznaniu ALL z linii T;
- badania szpiku – badanie cytologiczne wykazuje przewagę jednego typu komórek limfoblastycznych przy równoczesnej regresji linii erytropetycznej i megakariopoetycznej (stanowi podstawę wstępnego rozpoznania białaczki);
- badanie immunofenotypu komórek krwi lub szpiku – jest niezbędne do określenia wyboru leczenia i rokowania. W praktyce do rozpoznania wymagana jest obecność w cytoplazmie lub błonie komórkowej co najmniej 2 antygenów specyficznych liniowo. Stosuje się metodę fluorymetrii przepływowej;
- badania cytogenetyczne – u większości chorych (50-70% przypadków) występują zaburzenia kariotypu w postaci zmian ilości chromosomów i ich zmian strukturalnych (translokacje, inwersje i delecje). ALL z (9;22), czyli z chromosomem Ph, stanowi 20-30% przypadków u chorych na ALL, a u osób starszych nawet do 50%. Jest to postać o najwyższym stopniu ryzyka. W większości przypadków zaburzenia kariotypu mają postać translokacji obejmujących gen 14 (TCR alfa i delta) oraz gen 7 (beta i gamma).;
- badania molekularne – obecność specyficznych onkogenów wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Szczegółowe oznaczenia translokacji w kariotypu wykrywane są metodami biologii molekularnej (PCR - reakcja łańcuchowa polimerazy, ang. *polymerase chain reaction*);
- badania obrazowe – RTG/TK klatki piersiowej w podtypach ALL T-komórkowych wykazuje u około 50% przypadków poszerzenie górnego śródpiersia spowodowane powiększeniem grasicy i węzłów chłonnych. USG jest pomocna w określeniu wielkości węzłów chłonnych i śledziony [55, 53, 71].

Niezwykle istotne jest uwzględnienie w procesie diagnostycznym rozpoznań różnicowych, które obejmują:

- ostrą białaczkę szpikową (AML, ang. *acute myeloid leukemia* lub *acute myelogenous leukemia*) – szczególnie postaci nieodróżniane;
- przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukemia*);
- agresywne chłoniaki z dojrzałych limfocytów;
- mononukleozę zakaźną i inne infekcje wirusowe, zwłaszcza przebiegające z małopłytkowością i niedokrwistością hemolityczną;
- przyczyny pancytopenii, z niedokrwistością płastyczną włącznie [53, 71].

Rokowanie i naturalny przebieg choroby

W przypadku braku podjęcia leczenia, faza początkowa choroby charakteryzuje się możliwością występowania tylko nieprawidłowości w badaniach krwi. W okresie zaawansowanym występują powikłania krwotoczne, septyczne, czasem związane z lokalizacją nacieków w ośrodkowym układzie nerwowym, śródpiersiu i innych narządach, które bez leczenia prowadzą do zgonu w ciągu kilku tygodni [53].

W ponad 70% przypadków dorosłych pacjentów oraz około 80% w populacji pediatrycznej uzyskuje się remisje w ALL, a przy zastosowaniu intensywnego leczenia w >90%. Odsetek całkowitych 5-letnich przeżyć znacznie się zwiększył i w latach 2000-2005 wyniósł w zależności od wieku: u dorosłych <30lat – 54%, 30-44 lat – 35%, 45-60 lat – 24%, >60 lat – 13% [53, 61]. Odpowiednie leczenie w postaci wysokodawkowej chemioterapii i/lub alo/auto-HCT (przeszczep komórek krwiotwórczych od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego) umożliwia uzyskanie remisji ALL/LBL u około 80% chorych, a długoletnich przeżyć u około 30-40% [53].

Obserwuje się zależność rokowania od podtypu ALL. W przypadku ostrej limfoblastycznej białaczki T-komórkowej częstość remisji jest duża, ale notuje się wczesne nawroty, jeżeli leczenie nie jest dostatecznie intensywne. Podtypy pre-T i z dojrzałych komórek T są zaliczane do źle rokujących i stanowią wskazanie do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*) [53].

W czasie leczenia należy określić wyjściową ocenę rokowania stanu pacjentów. W związku z powyższym wyróżnia się następujące kategorie ryzyka:

- standardowe:
 - wiek <35 lat;
 - leukocytoza <100 000/ μ l w ALL z linii T oraz T-LBL;
 - immunofenotyp – w ALL/LBL z linii T postać korowa (DC1a+), pre-T (CD7, CD34);
 - uzyskanie CR (remisja całkowita, ang. *complete remission*) w ciągu <4 tygodni;
- pośrednie – pozostałe postacie wymienione w kategorii powyżej i poniżej;
- bardzo duże – karyotyp t(9;22) [Ph+, bcr/abl+] [53, 70].

Znaczenie kategorii ryzyka może ulegać zmianie w miarę postępu leczenia [53].

Wznowy ostrych białaczek limfoblastycznych są nadal znaczącym problemem w onkologii, szczególnie dotyczy to wznów ALL wywodzących się z linii T limfocytów. Leczenie wznowy wiąże się ze znacznie większą toksycznością niż w przypadku leczenia pierwszego zachorowania, ze względu na przebytą już intensywną terapię. Jednocześnie jej skuteczność, jak i szansa na trwałą remisję, jest znacznie mniejsza i dotyczy ok. 23% pacjentów z T-ALL [25].

Pomimo wysokiego odsetka osiągniętych całkowitych remisji wyniki odległego przeżycia u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną są nadal niezadawalające 5-letnie przeżycie osiąga około 30-40% dorosłych chorych. U blisko 15-25% chorych w populacji pediatrycznych dochodzi do nawrotu choroby w ciągu pierwszych 5 lat od uzyskania remisji [26, 70].

W grupie standardowego ryzyka 5-letnie przeżycie pacjentów leczonych chemioterapią wynosi powyżej 50% a ryzyko wznowy 40–50%, natomiast dla pacjentów wysokiego ryzyka wskaźniki wznów wynoszą od 75–80%. Dotychczas uważano, iż dla wszystkich chorych w grupie wysokiego ryzyka allotransplantacja komórek hematopoetycznych (alloHSCT) jest leczeniem docelowym [70]. Aktualnie uzyskuje się długotrwałe przeżycia na poziomie 30–40% u chorych poniżej 60 roku życia, 10–15% w grupie wiekowej 60–70 lat i < 5% > 70 lat [55].

5.1.3. Istniejąca praktyka i wytyczne postępowania klinicznego

Planując terapię w ostrej białaczce limfoblastycznej T-komórkowej/chłoniaku limfoblastycznym T-komórkowym u każdego chorego przed rozpoczęciem leczenia należy:

- ustalić podtyp ALL oraz LBL wg klasyfikacji WHO 2008. W związku z tym oprócz fenotypizacji limfoblastów zawsze należy wykonać badanie kariogramu, a w białaczkach B-komórkowych dodatkowo wykonać badanie BCR-ABL (w przypadku dodatniego wyniku wykonać badanie ilościowe) oraz t(4;11)MLL-AF4. Wydaje się, że określanie podtypu wg EGIL traci na znaczeniu chociaż dla ALL T-komórkowych nadal może mieć znaczenie rozpoznanie podtypu CD1a+, który uważany był za korzystny czynnik prognostyczny;
- określić standardowe czynniki prognostyczne. Do klasycznych czynników prognostycznych przywiązuje się coraz mniejsze znaczenie w dobie monitorowania MRD (Minimalna choroba resztkowa, ang. *minimal residual disease*). Znaczenie dla wyboru leczenia mają postacie BCR-ABL dodatnie, które w kategoriach prognostycznych były określane jako kryterium bardzo wysokiego ryzyka;
- oznaczyć fenotyp limfoblastów dla celów monitorowania MRD. Bardzo ważny element przy diagnozie, gdyż od jakości tego badania może zależeć dalsza stratyfikacja leczenia. W ostatnich opracowaniach ocena MRD w trakcie leczenia okazała się być najważniejszym niezależnym czynnikiem prognostycznym [55, 58].

Ze względu na niewielką liczbę chorych nie ma powszechnie obowiązujących standardów leczenia ALL/LBL. Stosowane protokoły leczenia zostały opracowane przez poszczególne narodowe grupy badawcze na podstawie własnych doświadczeń oraz uwarunkowań specyficznych dla każdego z krajów [71].

Aktualnie stosowane protokoły leczenia nie wyróżniają osobnych schematów dla białaczek B- i T-komórkowych. W leczeniu ALL dorosłych rekomendowane są protokoły PALG (Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych), które dostosowują siłę i rodzaj terapii do stopnia ryzyka, wieku pacjenta (uważa się, że u tzw. młodych dorosłych: 21–25 rż., bardziej intensywna chemioterapia prowadzona na wzór protokołów pediatrycznych daje lepsze rezultaty) oraz uwzględniają MRD przy stratyfikacji chorych. W standardowej terapii ALL status MRD należy określić również po indukcji oraz po konsolidacji [55].

Protokoły terapii obejmują 4 fazy. Pierwszą stanowi przedleczenie mające na celu wstępną redukcję masy nowotworu i zapobieżenie wystąpieniu zespołu lizy guza. Kolejna faza to leczenie indukujące z intencją uzyskania całkowitej remisji, optymalnie z poziomem MRD poniżej 10^{-3} .

Celem kolejnego etapu – konsolidacji jest utrwalenie całkowitej remisji i dalsza redukcja minimalnej choroby resztkowej. Ostatnia faza to trwające 2 lata leczenie podtrzymujące, które może być skojarzone z autologicznym lub allogenicznym przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych. Aktualny protokół stosowany w Polsce oznaczony jest synonimem PALG ALL6 [71].

Protokoły terapii pacjentów z ALL/LBL Ph(-) cechują się stosowaniem intensywnej polichemioterapii. W fazie **przedleczenia** stosuje się: prednizon w dawce 60 mg/m² (≥40 r.ż., 40 mg/m²) przez okres do 7 dni. W okresie **indukcji** podaje się: prednizon w dawce 60 mg/m² (≥40 r.ż., 40 mg/m²) przez 28 dni, oraz winkrystynę w dawce 2 mg + daunorubicynę w dawce 50 mg/m² (≥40 r.ż., 40 mg/m²) w dniach 1., 8., 15., 22. oraz peg-asparaginazę (1000 j.m./m²) w dniu 13. Wśród pacjentów z obecnymi czynnikami wysokiego ryzyka stosowana jest, na wzór GMALL, druga indukcja z zastosowaniem schematu: FLAM (w dniach 1, 2, 8, 9: fludarabina 2x15 mg/m² oraz cytarabina 8x100 mg/m², w dniach 3, 10 mitoksantron w dawce 10 mg/m²); miniFLAM (w dniach 1, 2: fludarabina 2x15 mg/m² i cytarabina 8x100mg/m², w dniu 3 mitoksantron w dawce 10 mg/m²); FLAM-CAMP (w dniach 1, 2: fludarabina 2x15 mg/m² i cytarabina 8x100mg/m², w dniu 3 mitoksantron w dawce 10 mg/m², w dniach 10, 11: alemtuzumab 15 mg) [71].

W ramach **leczenia konsolidującego** standardowo stosuje się cytarabiną w dużych dawkach oraz metotreksat w średnich dawkach, a w ramach badań klinicznych także inne kombinacje wielolekowe powtarzane zwykle 2-krotnie [53]. **Leczenie podtrzymujące** wskazane jest u pacjentów z kategorii standardowego ryzyka, u których uzyskuje się dobrą całkowitą remisję potwierdzoną badaniem MRD (<0,1%) lub niekwalifikujących się do przeszczepu z uwagi na zły stan biologiczny, choroby współistniejące lub staszy wiek. Leczenie podtrzymujące stosowane jest przez okres około 2 lat. W ramach tej fazy podaje się zwykle: merkaptopurynę w dawce 90 mg/m² – od dnia 8 +metotreksat 15 mg/m² co tydzień od dnia 8, winkrystynę 2 mg+daunorubicynę 50 mg/m² (≥40 r.ż., 40 mg/m²) w dniu 1 oraz prednizon doustnie przez 7 dni w dawkach jak w indukcji. Cykle powtarzane są co 6 tygodni, od 7. cyklu nie podaje się daunorubicyny. W przypadkach wysokiego ryzyka rekomendowane jest allogeniczne przeszczepienie szpiku lub w razie braku dawcy autoprzeszczepienie [55, 71]. O wskazaniach do przeszczepienia allogenicznego decyduje klasyfikacja do grupy wysokiego ryzyka nawrotu, co w opracowanym 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 [71].

U chorych na ALL Ph(+) obowiązkowe jest stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, ang. *tyrosine kinase inhibitors*), w pierwszej kolejności imatynib, w skojarzeniu z chemioterapią. Intensywność chemioterapii może być już znacznie mniejsza. W przypadku wystąpienia toksyczności redukuje się dawki cytostatyków, dawkowanie imatynibu pozostawiając bez zmian. Zgodnie z zaleceniami w każdym przypadku należy dążyć do wykonania alloprzeszczepu. W przypadku braku zgodnego dawcy alternatywą może być autoprzeszczep (w przypadku uzyskania odpowiedzi molekularnej) z leczeniem podtrzymującym z użyciem TKI [71].

Schemat postępowania w starszej grupie wiekowej (>55 lat) przewiduje stosowanie leków o ograniczonej toksyczności. U chorych z postacią Ph(-) przewiduje się w fazie przedleczenia stosowanie deksametazonu (10 mg/m²), w fazie indukcji natomiast skojarzonego zestawu leków:

deksametazon/daunorubicyna/winkrystyna/cpeg-asparaginaza (Indukcja I), cyklofosfamid/cytarabina/merkaptopuryna (Indukcja II); w konsolidacji: metotreksat i cytarabinę, a w podtrzymującej terapii: prednizon, winkrystynę, daunorubicynę, merkaptopurynę i metotreksat. W tej grupie wiekowej, w Ph(+) imatinib w dawce 600 mg/dobę jest kojarzony w indukcji z winkrystyną i deksametazonem, w konsolidacji – z cytarabiną, a w podtrzymywaniu remisji, jeżeli nie zastosowano alloprzeszczepienia, imatinib w monoterapii [71]. W bezpiecznym stosowaniu intensywnego leczenia pomocne są cytokiny (G-CSF podawany jako profilaktyka pierwotna i wtórna) oraz optymalne leczenie wspomagające, które powinno być prowadzone wg zasad dostosowanych indywidualnie do stosowanego programu chemioterapii [55, 71].

Ponadto na każdym etapie obowiązuje profilaktyka/leczenie zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Ten element terapii obejmuje dokanałowe stosowanie cytostatyków oraz dożylnie podawanie dużych dawek leków przenikających do płynu mózgowo-rdzeniowego, a także napromienianie wykonywane zazwyczaj w ramach przygotowania do przeszczepu [71].

Leczenie wznowy T-ALL/T-LBL

W oparciu o informacje zaczerpnięte z wytycznych opracowanych przez Amerykańskie *Leukemia&Lymphoma Society*, do czynników zwiększających ryzyko nawrotu po pierwszych cyklach chemioterapii zalicza się:

- ✓ minimalną chorobę resztkową po 20 tygodniach leczenia;
- ✓ wiek ≥ 30 lat;
- ✓ wysoka liczba krwinek białych w momencie rozpoznania choroby;
- ✓ rozprzestrzenienie się choroby poza szpik kostny do innych części układu chłonnego (np. śledziony);
- ✓ niektóre nieprawidłowości genetyczne, np. obecność chromosomu Filadelfia lub MLL (ang. *mixed lineage leukemia*), translokacje genów;
- ✓ konieczność podania chemioterapii indukcyjnej przez cztery lub więcej tygodni w celu osiągnięcia pierwszej całkowitej remisji [58].

Zgodnie z zaleceniami Polskiej Pediatrycznej Grupy Leczenia Białaczek i Chłoniaków w przypadku nawrotów ostrej białaczki limfoblastycznej/chłoniaka limfoblastycznego w populacji dzieci stosuje się obecnie protokół BFM ALL REZ 2002. Powyższych pacjentów, którzy doświadczyli pierwszego nawrotu choroby, kwalifikuje się do jednej z czterech grup ryzyka zależnie od:

- ✓ lokalizacji wznowy – pozaszpikowa, szpikowa, mieszana;
- ✓ czasu wystąpienia wznowy – bardzo wczesna (pojawia się w ciągu 18 miesięcy od rozpoznania i poniżej 6 miesięcy od zakończenia pierwotnego leczenia); wczesna (notowana po 18 miesiącach od rozpoznania i przed upływem 6 miesięcy od zakończenia pierwotnego leczenia); późna (obserwowana po upływie co najmniej 6 miesięcy od zakończenia pierwotnego leczenia);
- ✓ czasu wystąpienia wznowy, lokalizacji, immunofenotypu oraz obecności rearanżacji bcr/abl, pacjentów kwalifikuje się do grup ryzyka S1-S4 [29].

Obecnie trwają prace nad wdrożeniem nowego protokołu chemioterapii IntReALL 2010 [29, 36], w oparciu o wyniki międzynarodowego badania klinicznego o tym samym akronimie.

Amerykańskie wytyczne NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Leukemia&Lymphoma Society oraz National Cancer Institute wymieniają nelarabinę oraz klofarabinę jako opcje terapeutyczne w nawrotowej i/lub odpornej postaci ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej. Nelarabina zalecana jest również w leczeniu nawrotowych postaci chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego [58, 68, 65]. Pacjenci z chłoniakami limfoblastycznymi podobnie jak ostrą białaczką limfoblastyczną wymagają agresywnych kombinacji w ramach kolejnych cykli chemioterapii [4].

Wczesna odpowiedź na leczenie

Celem zdefiniowania stanu szpiku po podaniu cyklu chemioterapii jest ocena wczesnej reakcji na leczenie. Wartościami granicznymi stanowiącymi główny czynnik stratyfikujący są:

- ✓ M1 - <5% blastów w szpiku kostnym;
- ✓ M2- 5-25% komórek blastycznych;
- ✓ M3 - >25% komórek blastycznych [67].

Minimalną chorobę resztkową (MRD, ang. *minimal residual disease*) należy oceniać za pomocą cytometrii przepływowej. MRD dotyczy komórek białaczkowych, które w ilości śladowej przetrwały zastosowane leczenie przeciwnowotworowe. W cytometrii przepływowej poszukiwanie MRD wymaga technik zwanych technikami populacji śladowych (ang. *rare events technique*), dzięki którym można wykrywać komórki białaczkowe z czułością 1: 10000 – 1: 100000. Do wykazania obecności komórek stanowiących śladową populację potrzebne są odpowiednie techniki ułatwiające poszukiwania pojedynczych komórek. Ze względu na specyfikę metodyki cytometrii przepływowej, dla pewności wykrycia MRD konieczna jest obecność zgrupowania co najmniej 10-20 komórek o immunofenotypie białaczkowo swoistym. Wykonywanie częstych pomiarów MRD u pacjentów z ALL wykazuje, że stałe obniżanie wartości minimalnej choroby resztkowej do zera związane jest z pomyślnym rokowaniem, natomiast utrzymywanie się wysokich wartości MRD z reguły prowadzi do wznowy choroby. Ciągłe monitorowanie MRD z reguły wykazuje wzrost jej wartości przed klinicznymi objawami wznowy choroby [78, 70].

Brak reakcji na leczenie

W przypadku braku uzyskania pełnej remisji choroby u pacjentów poddanych intensywnej chemioterapii stwierdza się brak odpowiedzi na leczenie. W takiej sytuacji należy podjąć próbę wprowadzenia terapii ratującej, która powinna być traktowana jako pomost do allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych [71]

Brak reakcji na leczenie lub wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii

W polskich oraz zagranicznych wytycznych **nie odnaleziono algorytmów postępowania w ramach III linii leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej oraz chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego**. Zgodnie z opinią eksperta medycznego nie ma ustalonych protokołów leczenia w ww. wskazaniu. Najczęściej pacjenci otrzymują chemioterapię FLAG (fludarabina/cytarabina/G-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów)), Ida-FLAG (fludarabina/cytarabina/G-CSF/idarubicyna) lub CLAG (kladrybina/ cytarabina/G-CSF). Chorzy

w populacji pediatrycznej z białaczką limfoblastyczną są leczeni również klofarabiną w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem, natomiast dorosłym pacjentom podaje się schemat FLAM (fludarabina/cytarabina/mitoksantron). Klofarabina podawana w monoterapii nie jest standardowym postępowaniem w Polsce. Klofarabinę podaje się głównie chorym z białaczką B-komórkową.

Według opinii eksperta medycznego pacjenci z T-ALL i T-LBL, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii są potencjalnymi kandydatami do leczenia nelarabiną. Zastosowanie tego analogu puryn poprawia stan zdrowia pacjenta a tym samym umożliwia zakwalifikowanie chorego do przeszczepu komórek krwiotwórczych. Transplantacja komórek krwiotwórczych możliwa jest po obniżeniu choroby resztkowej do wartości 0,1% (MRD, ang. *minimal residual disease*).

5.2. Interwencja oceniana

Ocenianą interwencją jest nelarabina (preparat Atriance®) należąca do grupy farmakoterapeutycznej – leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi puryn, kod ATC: L01B B 07. Nelarabina jest prolekiem dla analogu deoksyganozyny ara-G, działającym toksycznie na komórki nowotworowe [6]. Preparat Atriance® jest sierocym produktem leczniczym (ang. *orphan drug*).

5.2.1. Wskazania [6]

Zgodnie z informacjami z Charakterystyki Produktu Leczniczego preparat Atriance® jest wskazany 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.

Ze względu na niewielką populację pacjentów z tymi schorzeniami (choroby sieroce) informacje dotyczące stosowania w tych wskazaniach oparte są na ograniczonych danych.

5.2.2. Mechanizm działania leku i interakcje z innymi produktami leczniczymi [6]

Nelarabina jako prolek dla analogu deoksyganozyny ara-G jest szybko demetylowana przez deaminazę adenozy (ADA) do ara-G i następnie ulega wewnątrzkomórkowo fosforylacji przez kinazę deoksyganozynową i kinazę deoksycytydynową 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, co 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.

Badania *in vitro* wykazały, że nelarabina i ara-G nie hamowały w istotnym stopniu aktywności głównych izoenzymów wątrobowego cytochromu P450 (CYP): CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 lub CYP3A4.

Nie zaleca się skojarzonego stosowania nelarabiny i inhibitorów deaminazy adenozy, takich jak pentostatyna. Skojarzone stosowanie tych leków może zmniejszyć skuteczność nelarabiny i (lub) zmienić profil działań niepożądanych każdej z tych substancji czynnych.

5.2.3. Skład ilościowy i jakościowy [6]

Produkt leczniczy Atriance® ma postać roztworu do infuzji. Każdy mililitr zawiera 5 mg nelarabiny. Każda fiolka zawiera 250 mg nelarabiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy mililitr zawiera 1,725 mg (75 mikromoli) sodu. Pozostałymi substancjami pomocniczymi są: kwas solny (do odpowiedniego pH), wodorotlenek sodu (do odpowiedniego pH) oraz woda do wstrzykiwań.

5.2.4. Dawkowanie i sposób podania leku [6]

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Atriance® podawanie nelarabiny jest następujące:

- ✓ *Dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej):* zalecana dawka nelarabiny u dorosłych wynosi 1 500 mg/m², podawana dożylnie w ciągu dwóch godzin, w dniu 1., 3. i 5., i powtarzana co 21 dni;
- ✓ *Dzieci i młodzież (w wieku 21 lat i poniżej):* zalecana dawka nelarabiny u dzieci i młodzieży wynosi 650 mg/m², podawana dożylnie w ciągu jednej godziny, przez 5 kolejnych dni, powtarzana co 21 dni. W badaniach klinicznych u pacjentów w wieku od 16 do 21 lat stosowano zarówno dawkę 650 mg/m² jak i dawkę 1 500 mg/m². Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania obu schematów były podobne. W przypadku leczenia pacjentów z tej grupy wiekowej lekarz prowadzący powinien rozważyć, który schemat jest odpowiedni. Dostępne są ograniczone dane z zakresu farmakologii klinicznej dotyczące pacjentów w wieku poniżej 4 lat.

Modyfikacja dawki

Stosowanie nelarabiny musi być przerwane w przypadku wystąpienia pierwszych objawów zaburzeń neurologicznych 2. stopnia lub większego wg. klasyfikacji *National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event* (NCI CTCAE). W przypadku wystąpienia innych działań toksycznych, w tym toksyczności hematologicznej, opcjonalnie można opóźnić zastosowanie kolejnych dawek.

Pacjenci w podeszłym wieku

Liczba pacjentów w wieku 65 lat lub starszych leczonych nelarabiną była niewystarczająca, aby określić czy u tych pacjentów reakcja na leczenie jest inna niż u młodszych pacjentów.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Atriance® należy podawać wyłącznie dożylnie pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków cytotoksycznych.

5.2.5. Przeciwwskazania, specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [6]

Przeciwwskazaniem do stosowania preparatu Atriance® jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

U pacjentów otrzymujących nelarabinę zaleca się stosowanie dożylnego nawadniania, zgodnie ze standardowymi procedurami stosowanymi w celu opanowania hiperurykემii u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza. U pacjentów z ryzykiem hiperurykემii należy rozważyć zastosowanie allopurynolu. Z leczeniem nelarabiną związane były leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość i neutropenia (w tym neutropenia z gorączką). Należy systematycznie badać pełną morfologię krwi, w tym liczbę płytek.

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. 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 (ang. *National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

U pacjentów leczonych uprzednio lub aktualnie chemioterapią dokanałową, albo leczonych uprzednio napromienianiem czaszki i kręgosłupa, ryzyko neurologicznych zdarzeń niepożądanych jest zwiększone i dlatego nie jest zalecane jednoczesne stosowanie chemioterapii dokanałowej i (lub) napromieniania czaszki i kręgosłupa.

Immunizacja z użyciem szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje potencjalnie może spowodować zakażenie u osoby z upośledzoną odpornością. Dlatego nie jest zalecane stosowanie immunizacji z użyciem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.

W związku z tym, iż preparat Atriance® zawiera sód należy mieć na uwadze jego spożycie u pacjentów stosujących dietę z kontrolą podaży tego pierwiastka.

5.2.6. Informacje dotyczące rejestracji leku Atriance® [6]

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje rejestracyjne preparatu Atriance®.

Tabela 2.
Podstawowe informacje rejestracyjne – preparat Atriance®

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Atriance®
Postać farmaceutyczna	Roztwór do infuzji
Wygląd produktu leczniczego	Przezroczysty, bezbarwny roztwór
Rodzaj i zawartość opakowania*	Fiolki z bezbarwnego szkła (typu I) z gumowym korkiem nie zawierającym lateksu, zabezpieczone kapslem. Każda fiolka zawiera 50 ml. Preparat dostępny jest w opakowaniach zawierających 6 fiolek.
Numer dopuszczenia do obrotu	Pozwolenie nr: EU/1/07/403/001
Kod ATC	L01BB07

*Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

W dniu 22 sierpnia 2007 roku Europejska Agencja Leków (EMA) wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie całej Unii Europejskiej produktu Atriance®. Podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku jest *Glaxo Group Limited*.

Zgodnie z ustaleniami Komitetu ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (COMP, ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*) produkt leczniczy uznany zostaje jako lek sieroczy, w sytuacji gdy:

- stosuje się go u $\leq 5/10\ 000$ osób w populacji ogólnej (co charakteryzuje częstość występowania chorób rzadkich);
- jest stosowany w chorobach przewlekłych: zagrażających życiu lub mogących prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych, gdy przychody ze sprzedaży nie pokryją kosztów inwestycyjnych bez dodatkowego wsparcia;
- nie ma skutecznych technologii opcjonalnych lub jeśli takie technologie są dostępne, ale nie przynoszą satysfakcjonującej poprawy stanu zdrowia [24].

16 czerwca 2005 roku opublikowano decyzję COMP nr EU/3/05/293 o uznaniu leku Atriance® za lek sieroczy w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej. Zgodnie z danymi producenta na terenie Unii Europejskiej liczba pacjentów cierpiących na ostrą białaczkę limfoblastyczną wynosi 51 000 przypadków (1,1/10 000 osób) [23].

5.2.7. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – nelarabiny biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji, jak i odnalezione nazwy handlowe preparatów ją zawierających.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [39], *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [46], *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC) [49], *The Scottish Medicines Consortium* (SMC) [50], *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [42], *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) i *Canadian Expert Drug Advisory Committee* (CEDAC) [41], *Haute Autorité de Santé* (HAS) [33] i *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) [52].

Rekomendacje refundacyjne dla nelarabiny odnaleziono na stronach: AOTM, SMC (Szkocja), HAS (Francja) oraz AWMSG (Walia). Informacje dotyczące rekomendacji refundacyjnych dla nelarabiny (preparat Atriance®) stosowanej w wyżej wymienionym wskazaniu, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące nelarabiny (preparat Atriance®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej i chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [2]	Polska/ luty 2009	T-ALL i T-LBL	Pozytywna	Finansowanie nelarabiny ze środków publicznych jest rekomendowane w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, po niepowodzeniu dwóch obowiązkujących schematów leczenia, kwalifikujących się do przeszczepu szpiku kostnego, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, pod warunkiem uzyskania kosztu terapii zbliżonego do poziomu efektywności kosztowej, zalecanego przez WHO. Nelarabina jest obecnie najbardziej skuteczną terapią dla pacjentów z T-ALL i T-LBL, po niepowodzeniu dwóch obowiązkujących standardowych schematów chemioterapii, która może doprowadzić do remisji choroby i umożliwić całkowite wyleczenie poprzez przeszczerp szpiku kostnego. Ze względu na bardzo wysoki koszt terapii, poważne działania niepożądane oraz potrzebę dalszych badań nad efektywnością kliniczną nelarabiny, finansowanie tej technologii medycznej powinno odbywać się w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ. Umożliwi to także prawidłowe kwalifikowanie chorych do terapii oraz prowadzenie rejestru efektywności i bezpieczeństwa leczenia.
Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [72]	Polska/ grudzień 2013	ICD-10:C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna) ICD-10:C83.5 (chłoniak niezłazniczy limfoblastyczny rozlany) ICD-10:C83.0 (chłoniak niezłazniczy z małych komórek, rozlany)	Pozytywna	Prezes AOTM 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
The Scottish Medicines Consortium (SMC) [76]	Szkocja/ marzec 2008	T-ALL i T-LBL	Pozytywna	Prezes AOTM 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 Nelarabina jest rekomendowana do ograniczonego stosowania w Szkocji w leczeniu pacjentów z T-ALL i T-LBL, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mieli nawrót po co najmniej dwóch schematach chemioterapii. Dotyczy to pacjentów, u których nelarabina jest podawana w celu umożliwienia przeprowadzenia przeszczepu komórek szpiku kostnego. Stosowanie nelarabiny jest nieopłacalne w terapii paliatywnej.

Nelarabina (Atriance®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii – analiza efektywności klinicznej

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
Haute Autorité de Santé (HAS) [31]	Francja/ grudzień 2007	T-ALL i T-LBL	Pozytywna	Nelarabina jest rekomendowana do włączenia na listę leków refundowanych dopuszczonych do użytku szpitalnego i różnego typu placówek pełniących usługi z zakresu ochrony zdrowia. Rzeczywista korzyść ze stosowania nelarabiny jest znaczna. Stosowanie nelarabiny u dorosłych oraz pacjentów pediatrycznych z T-ALL i T-LBL, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mieli nawrót po co najmniej dwóch schematach chemioterapii, jest skuteczne. Nie ma obecnie innej lepszej opcji terapeutycznej której efektem jest wywołanie trwałej odpowiedzi na leczenie, w tej grupie pacjentów.
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) [27]	Walia/ kwiecień 2009	T-ALL i T-LBL	Pozytywna	Nelarabina jest rekomendowana do ograniczonego stosowania w Walii do leczenia pacjentów z T-ALL i T-LBL, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mieli nawrót po co najmniej dwóch schematach chemioterapii. Dotyczy to pacjentów, u których nelarabina jest podawana w celu umożliwienia przeprowadzenia przeszczepu komórek szpiku kostnego. Stosowanie nelarabiny jest nieopłacalne w terapii paliatywnej.

5.2.8. Status finansowania ocenianej interwencji w innych państwach

Decyzje refundacyjne analizowano w oparciu o informacje z Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska) [40], *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [46], nowozelandzkiego PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) [48], australijskiego PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) [47], Szwedzkiego TLV (*Dental and Pharmaceutical Benefits Board*) [51], *Danish Medicines Agency* (Dania) [44], *College voor zorgverzekeringen - CVZ* (Holandia) [43], *Medical Product Database* (Kela; Finlandia) [34], *Open Drug Database* (niemiecka część Szwajcarii) [35], włoskiej *Agenzia Italiana del Farmac* [38], *Ministerio de Sanidad y Política Social* (Hiszpania) [45] oraz kanadyjskiej *Health Canada* [37].

W oparciu o dane odnalezione na ww. stronach internetowych ustalono iż preparat Atriance® objęty jest refundacją w następujących krajach: Szwajcaria oraz Hiszpania. W Polsce nelarabina w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej/chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego obecnie jest finansowana w indywidualnych przypadkach w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej [72, 1].

5.3. Interwencja alternatywna

Zgodnie z wytycznymi AOTM analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [3].

Należy w tym miejscu podkreślić, iż dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. Decyzje refundacyjne w odniesieniu do leków sierocych podlegają nie tylko ocenom ekonomicznym, ale również ocenom etycznym.

Podstawą leczenia T-ALL i T-LBL jest intensywne chemioterapie kilkoma lekami jednocześnie, której celem jest doprowadzenie do całkowitej remisji oraz podjęcie próby wyleczenia poprzez przeszczep szpiku kostnego [2]. Zgodnie z opinią eksperta medycznego, prof. Sebastiana Giebela w polskiej praktyce w leczeniu dorosłych z oporną lub nawrotową T-ALL/T-LBL jest stosowany schemat FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron).

Według opinii eksperta medycznego prof. dr hab. n. med. [REDACTED] w przypadku populacji dzieci i młodzieży z oporną lub nawrotową T-ALL/T-LBL w III linii leczenia obowiązującym standardem jest schemat Ida-FLAG (idarubicyna, fludarabina, cytarabina oraz czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF)). W leczeniu pacjentów pediatrycznych z T-ALL, po niepowodzeniu dwóch obowiązujących schematów leczenia,

kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych można również zastosować schemat klofarabina, cyklofosfamid, etopozyd (CLF/CFM/EPS).

Analiza statusu finansowania ww. substancji czynnych wchodzących w skład schematów FLAM oraz CLF/CFM/EPS wykazała iż, one są podawane bezpłatnie w analizowanych wskazaniach (odpowiednio FLAM: C83.5 i C91.0; CLF/CFM/EPS: C91.0), natomiast idarubicyna wchodząca w skład Ida-FLAG refundowana jest we wskazaniu C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna).

Klofarabina jako alternatywna opcja terapeutyczna u pacjentów z oporną/nawrotową postacią T-ALL została wskazana również w Stanowisku Rady Przejrzystości z 30 grudnia 2013 r.[86] oraz Rekomendacji Prezesa AOTM z 30 grudnia 2013 r [72]. Jednocześnie w obu dokumentach podkreślono, iż brak jest bezpośredniego komparatora dla nelarabiny w populacji pacjentów z T-LBL oraz dorosłych z T-ALL, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.

Przy wyborze komparatorów dla ocenianej interwencji wzięto pod uwagę głównie opinię ekspertów medycznych, a także zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, jak również brak wytycznych postępowania klinicznego w III linii leczenia T-ALL/T-LBL. Uznano, iż adekwatnym komparatorem dla nelarabiny jest schemat FLAM w populacji dorosłych oraz schematy Ida-FLAG i CLF/CFM/EPS (tylko dla chorych z T-ALL) w populacji dzieci i młodzieży.

5.3.1. Protokół Ida-FLAG

Fludarabina

Fosforan fludarabiny jest fluorowanym rozpuszczalnym w wodzie analogiem nukleotydu widarabiny – środek o działaniu przeciwwirusowym – 9-β-D-arabinofuranozyloadeninę (ara-A), która jest częściowo oporna na deaminację przez deaminazę adenozynową.

Fosforan fludarabiny jest szybko defosforylowany do 2F-ara-A, który jest wchłaniany przez komórki organizmu a następnie fosforylowany wewnątrzkomórkowo przez kinazę deoksycytydynową do aktywnego trójfosforanu, 2F-ara-ATP. Metabolit ten hamuje reduktazę rybonukleotydu, polimerazę α/δ i ε DNA, prymazę DNA i ligazę DNA, hamując tym samym syntezę DNA. Ponadto następuje częściowe zahamowanie polimerazy II RNA i w konsekwencji zmniejszenie syntezy białek.

Pomimo że niektóre z aspektów mechanizmu działania 2F-ara-ATP nie zostały dotychczas wyjaśnione uznaje się, że wpływając na syntezę DNA, RNA i białek hamuje on wzrost komórek, przy czym dominującym czynnikiem jest hamowanie syntezy DNA. Ponadto, badania in vitro wykazały, że narażenie limfocytów CLL na 2F-ara-A powoduje rozległą fragmentację i śmierć komórek, co jest charakterystyczne dla apoptozy [12, 13].

Wskazanie

Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej (CLL) u pacjentów z wystarczającą rezerwą szpiku kostnego. Leczenie pierwszego rzutu fludarabiną należy podejmować tylko w przypadkach zaawansowanej choroby w III/IV stopniu wg klasyfikacji Rai (wg klasyfikacji Bineta

C) lub I/II stopniu wg klasyfikacji Rai (wg klasyfikacji Bineta A/B), jeśli u pacjenta występują objawy zależne od choroby lub ewidentna progresja choroby [12, 13].

Dawkowanie

Zalecaną u dorosłych dawką fosforanu fludarabiny jest 25 mg/m² powierzchni ciała, podawana drogą dożylną codziennie przez 5 kolejnych dni w 28-dniowych cyklach. Każda fiołka wymaga dodania 2 ml wody do wstrzykiwań. Każdy ml odtworzonego roztworu zawiera 25 mg fosforanu fludarabiny. W celu szybkiego podania dożylnego (bolus) dawkę należy rozcieńczyć w 10 ml roztworu 0,9% chlorku sodu. Możliwe jest również rozcieńczenie wymaganej dawki leku w 100 ml roztworu 0,9% chlorku sodu i podanie we wlewie dożylnym w ciągu około 30 minut. Czas trwania leczenia zależy od powodzenia leczenia oraz tolerancji na lek. Zaleca się podawanie fludarabiny aż do osiągnięcia maksymalnej odpowiedzi na leczenie (zwykle 6 cykli), a następnie lek należy odstawić [12, 13].

Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego Fludalym jest przeciwwskazane:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek z klirensiem kreatyniny <30 ml/min;
- u pacjentów z niewyrównaną niedokrwistością hemolityczną;
- podczas karmienia piersią [12].

Cytarabina

Cytarabina, będąca analogiem nukleozydu pirymidynowego, jest przeciwnowotworowym produktem leczniczym, który hamuje syntezę kwasu dezoksyrybonukleinowego w fazie S cyklu komórkowego. Cytarabina wykazuje również właściwości przeciwwirusowe i immunosupresyjne. Szczegółowe badania nad mechanizmem cytotoksyczności *in vitro* wskazują, że podstawowym działaniem cytarabiny jest hamowanie syntezy deoksycytydyny, poprzez czynny metabolit trifosforan-5-cytarabiny (ARA-CTP), chociaż pewną rolę w jej działaniu cytostatycznym i cytobójczym może odgrywać hamowanie kinaz cytydylowych i wbudowywanie się cytarabiny w cząsteczki kwasów nukleinowych. Schemat dawkowania z zastosowaniem wysokich dawek cytarabiny jest w stanie przełamać odporność komórek białaczkowych nie odpowiadających na leczenie z zastosowaniem dawek konwencjonalnych [7, 8].

Za odporność komórek odpowiedzialnych jest kilka mechanizmów: zwiększenie ilości substratu, zwiększenie wewnątrzkomórkowej puli ARA-CTP, istnieje dodatnia korelacja pomiędzy wewnątrzkomórkową retencją ARA-CTP, a odsetkiem komórek w fazie S [7].

Cytarabina ulega dezaminacji do arabinofuranozylouracylu w wątrobie i w nerkach. Po dożylnym podaniu jedynie 5,8% dawki ulega wydaleniowi w postaci niezmięnionej z moczem w ciągu 12-24 godzin; 90% dawki wydalane jest w postaci nieczynnego produktu dezaminacji - arabinofuranozylouracylu (ARA-U). Cytarabina jest metabolizowana szybko, głównie w wątrobie, rzadziej w nerkach. W ciągu 15 minut stężenie we krwi zmniejsza się do niemierzalnych poziomów. Okres półtrwania produktu leczniczego wynosi 10 minut [7, 8].

Maksymalne stężenie cytarabiny w surowicy podczas stosowania dużych dawek jest 200 razy większe w porównaniu ze stężeniem podczas stosowania dawek konwencjonalnych. Najwyższe stężenie nieaktywnego metabolitu ARA-U podczas stosowania dużych dawek obserwuje się już po 15 minutach. Klirens nerkowy cytarabiny jest mniejszy w przypadku stosowania dużych dawek w porównaniu z stosowaniem dawek konwencjonalnych. Stężenie cytarabiny w płynie mózgowordzeniowym (PMR) po dożylnym podaniu cytarabiny w dużej dawce 1-3 g/m², wynosi około 100-300 nanogramów/ml [7, 8].

Po podskórnym podaniu cytarabiny, maksymalne stężenie w osoczu uzyskiwane jest po około 20-60 minutach od podania, i jest one znacznie mniejsze niż analogiczne stężenia uzyskane po podaniu dożylnym [7, 8].

Wskazanie

Cytarabina jest stosowana u dorosłych w celu indukcji remisji ostrej białaczki szpikowej oraz u dorosłych i dzieci w celu indukcji remisji innych ostrych białaczek [7].

Preparat Cytosar, którego substancją czynną stanowi cytarabina, jest wskazany przede wszystkim do indukcji i podtrzymania remisji w ostrej białaczce szpikowej zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Stwierdzono również jego skuteczność w leczeniu innych białaczek, takich jak ostra białaczka limfoblastyczna i przewlekła białaczka szpikowa (faza blastyczna). Produkt można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Najlepsze wyniki uzyskuje się często po zastosowaniu terapii skojarzonej. Remisje wywołane przez terapię preparatem Cytosar, o ile nie następowało po nich leczenie podtrzymujące, były krótkotrwałe.

Produkt leczniczy Cytosar stosowano doświadczalnie w leczeniu wielu chorób nowotworowych, przy czym rzadko był skuteczny u pacjentów z guzami litymi. Uzyskiwano poprawę u dzieci z chłoniakiem nieziarnicznym, leczonych produktem Cytosar w terapii skojarzonej. Wykazano, że cytarabina w dużych dawkach w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi lub w monoterapii, jest skuteczna w leczeniu źle rokującej białaczki, białaczki odpornej na leczenie i w zaostrzeniach (nawrotach) ostrej białaczki [8].

Dawkowanie

Standardowymi dawkami są: na początku leczenia (indukcja remisji) dawka cytarabiny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi wynosi zwykle 100 mg/m² pc. na dobę w ciągłym wlewie dożylnym (dni od 1.do 7.) lub 100 mg/m² pc. dożylnie co 12 godzin (dni od 1. do 7.) [8].

Zalecane dawkowanie w czasie poszczególnych etapów leczenia:

➤ indukcja remisji:

- leczenie ciągłe: 2 schematy (I) szybkie wstrzyknięcie – dawka początkowa podawana przez 10 dni wynosi 2 mg/kg mc/dobę. Zwiększenie dawki do 4 mg/kg/dobę; (II) dawka 0,5-1,0 mg/kg m.c./dobę podawana w infuzji trwającej do 24 godzin. Po 10 dniach dobową dawkę początkową może być zwiększona do 2 mg/kg m.c. z zastrzeżeniem toksyczności;
- leczenie okresowe: 2 schematy (I) dawkę 3-5 mg/kg m.c./dobę podaje się dożylnie przez 5 kolejnych dni. Po 2-9 dniowej przerwie, podaje się kolejny cykl

leczenia; (II) podawanie cytarabiny w postaci ciągłej infuzji, przez 5-7 dni, w dawce 100-200 mg/m²/dobę

- leczenie podtrzymujące: 1 mg/kg m.c. raz lub dwa razy w tygodniu lub 100-200 mg/m² w ciągłym wlewie przez 5 dni w odstępach miesięcznych lub w skojarzeniu z innymi cytotoksycznymi produktami leczniczymi [7].

Cytarabina pod ścisłym nadzorem medycznym może być stosowana w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z innymi cytotoksycznymi produktami leczniczymi w wyższych dawkach (od 2 do 3 g/m²) podawanych w infuzji dożyłnej trwającej od 1 do 3 godzin, stosowanej co 12 godzin przez 2-6 dni (w sumie 12 dawek na cykl). Nie należy stosować dawki większej niż całkowita dawka lecznicza, 36 g/m². Częstotliwość cykli leczenia zależy od reakcji na leczenie oraz toksyczności hematologicznej i niehematologicznej [7, 8].

Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania cytarabiny są:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [7, 8];
- niedokrwistość, leukopenia i trombocytopenia o niezłśliwej etiologii (np. aplazja szpiku kostnego) [7];
- zwyrodnieniowe i toksyczne encefalopatie, zwłaszcza po zastosowaniu metotreksatu lub leczeniu z zastosowaniem promieniowania jonizującego [7].

G-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów)

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (filgrastim, pegfilgrastim, lipetilgrastim) stosowanych w Polsce i objętych refundacją z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

Tabela 4.
Charakterystyka G-CSF stosowanych w Polsce

GCS-F	Działanie i farmakokinetyka	Wskazanie	Dawkowanie	Przeciwwskazanie
<p>Filgrastim [20, 19, 18, 17]</p>	<p>Ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest glikoproteiną regulującą wytwarzanie i uwalnianie neutrofilów ze szpiku kostnego. Filgrastim (r-metHuG-CSF) powoduje znaczne zwiększenie liczby neutrofilów we krwi obwodowej w ciągu 24 godzin, przy niewielkim zwiększeniu liczby monocytów. U niektórych pacjentów z SCN filgrastym może również wywoływać niewielkie zwiększenie liczby krążących granulocytów kwasochłonnych i zasadochłonnych względem wartości wyjściowych; u niektórych z tych pacjentów już przed leczeniem może wystąpić eozynofilia lub bazofilia. W zalecanym zakresie dawek zwiększenie liczby neutrofilów jest zależne od dawki. Neutrofile wytwarzane w odpowiedzi na leczenie filgrastymem wykazują prawidłową lub zwiększoną aktywność, co wykazały badania chemotaksji i fagocytozy. Po zakończeniu leczenia filgrastymem liczba krążących neutrofilów zmniejsza się o 50% w ciągu 1-2 dni, a powraca do wartości prawidłowych w ciągu 1-7 dni. Podobnie jak w przypadku innych krwiotwórczych czynników wzrostu, G-CSF wykazuje <i>in vitro</i> właściwości pobudzające względem ludzkich komórek śródbłonnka, które posiadają swoiste receptory dla G-CSF. W związku z tym wykazano, że G-CSF indukuje funkcje komórek śródbłonnka związane z angiogenezą. Ponadto wykazano, że G-CSF zwiększa migrację neutrofilów w śródbłonnku naczyniowym.</p> <p>Pojedyncza dawka podskórna 0,5 mln j./kg mc. (5 µg/kg mc.) prowadzi do maksymalnego stężenia w surowicy po tmax wynoszącym 4,5 ± 0,9 godzinny (średnia ± SD). Objętość dystrybucji we krwi wynosi około 150 ml/kg. Po podaniu podskórnym zalecanych dawek stężenie w surowicy utrzymuje się powyżej 10 ng/ml przez 8 - 16 godzin. Istnieje dodatnia korelacja liniowa pomiędzy wielkością dawki a stężeniem filgrastymu w surowicy. Eliminacja filgrastymu ma przebieg niefalowy w</p>	<p>Stosowany jest: (I) w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów otrzymujących pacjentów otrzymujących ustaloną chemioterapię lekami cytotoksycznymi z powtórnie stwierdzonego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) oraz w celu skrócenia czasu trwania neutropenii u pacjentów poddanych leczeniu mieloablacyjnemu przed przeszczepieniem szpiku, u których występuje zwiększone ryzyko przedłużonej ciężkiej neutropenii; (II) w celu mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. <i>peripheral blood progenitor cells</i>, PBPC); (III) w celu zwiększenia liczby neutrofilów oraz zmniejszenia częstości i czasu trwania objawów związanych z zakażeniem (u pacjentów z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią z bezwzględnie niską liczbą neutrofilów (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ oraz ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie); (IV) w leczeniu przewlekłej neutropenii (ANC mniejsze lub równe $1,0 \times 10^9/l$) u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem</p>	<p>Chemioterapia lekami cytotoksycznymi → 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 µg/kg mc./dobę). Pierszej dawki filgrastymu nie należy podawać przed upływem 24 godzin od zakończenia chemioterapii cytotoksycznej. Podawać codziennie, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru neutrofilów oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Po chemioterapii stosowanej w leczeniu guzów litych, chłoniaków i biłaczek limfatycznych przewiduje się, że czas trwania leczenia spełniający wymiennie wyżej kryteria wyniesie do 14 dni.</p> <p>Mobilizacja PBPC → 1,0 mln j./kg mc./dobę (10 µg/kg mc./dobę) przez 5-7 kolejnych dni (w monoterapii). Czas wykonania leukaferezy: 1 lub 2 zabiegi wystarczające w dniu 5. i 6. są często wystarczające. W innych sytuacjach konieczne może być wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferezy. Podawanie filgrastymu należy kontynuować aż do ostatniej leukaferezy. Zalecana dawka filgrastymu w mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 µg/kg mc./dobę), podawana codziennie począwszy od pierwszego dnia po zakończeniu chemioterapii, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru neutrofilów oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Leukaferezę należy wykonać w okresie, gdy ANC zwiększy się $< 0,5 \times 10^9/l$ do $> 5,0 \times 10^9/l$. U pacjentów, którzy nie byli w przeszłości poddani intensywnej chemioterapii, jednorazowa leukafereza jest często wystarczająca. W innych sytuacjach zaleca się wykonanie dodatkowych zabiegów</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</p>

GCS-F	Działanie i farmakokinetyka	Wskazanie	Dawkowanie	Przeciwwskazanie
<p>Pegfilgrastim [16]</p>	<p>odniesieniu do dawki, a jego klirens zmniejsza się w miarę zwiększenia dawki. Wydaje się, że główną drogą eliminacji filgrastymu jest klirens z udziałem neutrofilów, który ulega wysyceniu w przypadku stosowania większych dawek</p> <p>Ludzki czynnik wzrostu granulocytów (G-CSF) jest glikoproteiną regulującą procesy wytwarzania i uwalniania granulocytów obojętnochłonnych ze szpiku kostnego. Pegfilgrastym jest koniugatem kowalencyjnym rekombinowanego ludzkiego G-CSF (r-methHuG-CSF) z jedną cząsteczką glikolu polietylenowego (PEG), o masie cząsteczkowej 20 kDa. Pegfilgrastym ma dłuższy niż filgrastym okres półtrwania, na skutek mniejszego klirensu nerkowego. Pegfilgrastym i filgrastym charakteryzują się identycznym sposobem działania – powodują znaczące zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych w krwi obwodowej w ciągu 24 godzin od podania oraz niewielkie zwiększenie liczby monocytów i (lub) limfocytów. Na podstawie badań aktywności chemotaktycznej i fagocytarnej wykazano, że granulocyty obojętnochłonne wytwarzane po podaniu pegfilgrastymu wykazują prawidłową lub wzmożoną aktywność, podobnie jak po podaniu filgrastymu. Podobnie jak w przypadku innych hematopoetycznych czynników wzrostu, w warunkach <i>in vitro</i> wykazano, że G-CSF stymuluje ludzkie komórki śródbłonkowe. W warunkach <i>in vitro</i> G-CSF może stymulować wzrost komórek szpikowych, w tym komórek nowotworowych; podobne działanie obserwowano również <i>in vitro</i> w stosunku do komórek niepochoźdzących ze szpiku kostnego.</p> <p>Po podskórnym podaniu jednej dawki pegfilgrastymu, maksymalne stężenie produktu w osoczu występuje po 16–120 godzinach i utrzymuje się przez cały czas trwania neutropenii związanej z chemioterapią mielosupresyjną. Eliminacja pegfilgrastymu, w odniesieniu do dawki, ma</p>	<p>wirusem HIV, w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, gdy nie można zastosować innych metod leczenia neutropenii</p>	<p>leukaferazy.</p> <p>Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci są takie same jak u dorosłych otrzymujących mielosupresyjną chemioterapię cytotoksyczną.</p> <p>Zaleca się stosowanie jednej dawki zawierającej 6 mg pegfilgrastimu (jedna ampułkostrzykawka) w każdym cyklu chemioterapii. Lek należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym, około 24 godziny po zakończeniu chemioterapii cytotoksycznej.</p> <p>Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>

Nelarabina (Atriance®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie bytoreakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii – analiza efektywności klinicznej

GCS-F	Działanie i farmakokinetyka	Wskazanie	Dawkowanie	Przeciwwskazanie
<p>Lipegfilgrastim [14]</p>	<p>przebieg nieliniowy; klirens osoczowy pegfilgrastymu maleje w miarę zwiększania dawki produktu. Główną drogą eliminacji pegfilgrastymu jest klirens granulocytów obojętnochłonnych.</p> <p>Lipegfilgrastym jest kowalencyjnym połączeniem filgrastymu z jedną cząsteczką metoksypolietylenoglikolu (PEG) poprzez węglowodanowy łącznik składający się z glicyny, kwasu N-acetyloneuraminowego i N-acetylogalaktozaminy. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 39 kDa, z czego część białkowa stanowi około 48%. Ludzki G-CSF jest glikoproteina regulującą wytwarzanie i uwalnianie neutrofilii czynnościowych ze szpiku kostnego. Filgrastym jest nieglikozylowanym, rekombinowanym, metioninowym ludzkim G-CSF. Lipegfilgrastym jest postacią 8 filgrastymu o dłuższym okresie półtrwania, z powodu zmniejszonego klirensu nerkowego. Lipegfilgrastym wiąże się z ludzkim receptorem G-CSF jak filgrastym i pegfilgrastym.</p>	<p>Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych).</p>	<p>Zalecane jest stosowanie jednej dawki 6 mg lipegfilgrastymu (jedna ampulko-strzykawka produktu Lonquex) w każdym cyklu chemioterapii, podawanej około 24 godziny po chemioterapii cytotoksycznej.</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>

Idarubicyna

Idarubicyna jest antracykliną wbudowującą się w cząsteczkę DNA, wchodzącą w interakcję z enzymem topoizomerazą II, co powoduje hamowanie syntezy kwasów nukleinowych. Zmiana w pozycji 4 cząsteczki antracykliny nadaje związkowi wysoki poziom lipofilności, a w konsekwencji prowadzi do zwiększenia stopnia jego penetracji do komórki w porównaniu do doksorubicyny i daunorubicyny. W badaniach *in vitro* na ludzkich komórkach opornych na antracykliny wykazano obniżoną częstość występowania oporności krzyżowej na idarubicynę w porównaniu do doksorubicyny lub daunorubicyny. Główny metabolit idarubicyny, idarubicynol, także wywiera działanie przeciwnowotworowe w badaniach na modelach eksperymentalnych, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* [21].

Po podaniu dożylnym u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i nerek idarubicyna jest eliminowana z krążenia ogólnego z szybkością odpowiadającą okresowi półtrwania w osoczu wynoszącemu 11 - 25 godzin. Produkt ulega w większości przekształceniu do czynnego metabolitu, idarubicynolu, który jest wolno wydalany z organizmu, okres jego półtrwania w osoczu wynosi 41 - 69 godzin. Produkt jest eliminowany przez wydalanie z żółcią i przez nerki, przede wszystkim w postaci idarubicynolu [21].

Badania stężenia produktu w komórkach (jądrzastych komórkach krwi i komórkach szpiku kostnego) osób chorych na białaczkę wykazały, że idarubicyna osiąga maksymalne stężenie komórkowe w ciągu kilku minut. Stężenie idarubicyny i idarubicynolu w jądrzastych komórkach krwi i w komórkach szpiku kostnego jest ponad sto razy większe niż stężenie w osoczu. Szybkość eliminacji z osocza i z komórek jest prawie identyczna, przy czym krańcowy okres półtrwania wynosi około 15 godzin. Krańcowy okres półtrwania idarubicynolu wynosi 72 godziny [21].

Wskazanie

Idarubicyna jest produktem antymitotycznym i cytotoksycznym powszechnie stosowanym w chemioterapii w połączeniu z innymi substancjami. Lek ten jest wskazany w terapii następujących nowotworów:

- ostra białaczka nieлимfoblastyczna (ANLL), określana również jako ostra białaczka szpikowa (AML) u dorosłych. Idarubicyna wywołuje remisje zarówno w terapii pierwszego rzutu, jak i u chorych z nawrotami choroby lub nieodpowiadających na terapię;
- ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) u dorosłych i dzieci, jako lek drugiego rzutu [21].

Dawkowanie

Zalecana dawka dla dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) wynosi 12 mg/m² pc. na dobę, dożylnie, przez 3 dni, podczas gdy u dzieci wynosi 10 mg/m² pc. na dobę, dożylnie, przez 3 dni w przypadku stosowania produktu w monoterapii.

Konieczne jest dostosowanie zalecanego dawkowania do zaburzeń hematologicznych u danego pacjenta, a w przypadku leczenia skojarzonego – do dawek pozostałych leków cytotoksycznych. Na ogół dawkę oblicza się na podstawie całkowitej powierzchni ciała pacjenta.

Idarubicynę w postaci rozcieńczonego roztworu z proszku, można podawać wyłącznie dożylnie. Wlew należy wykonywać w ciągu 5 do 10 minut przez wprowadzone wcześniej cewniki do dożylnego wlewu, przez które przepływa roztwór 0,9% chlorku sodu lub 5% dekstrozy [21].

Przeciwwskazania

Stosowanie idarubicyny jest przeciwwskazane u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, inne antracykliny lub antracenodiony;
- z ciężką niewydolnością wątroby;
- z ciężką niewydolnością nerek;
- z ciężką kardiomiopatią;
- z ciężką niewydolnością mięśnia sercowego;
- z niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego;
- z ciężkimi zaburzeniami rytmu serca;
- z utrzymującą się supresją szpiku kostnego;
- wcześniej leczonych maksymalną kumulacyjną dawką idarubicyny i (lub) innymi antracyklinami lub antracenodionami;
- w okresie karmienia piersią [21].

Protokół Ida-FLAG (fludarabina/cytarabina/G-CSF/idarubicyna)

Schemat dawkowania protokołu Ida-FLAG:

- idarubicyna (podawana dożylnie): 12 mg/m² w dniach 2-4;
- fludarabina (podawana dożylnie): 30 mg/m² w dniach: 1-4;
- cytarabina (podawana dożylnie): 2 000 mg/m² w dniach 1-4;
- G-CSF (filgrastim, podawany podskórnym): 400 µg/m² w dniach 0-4 [60, 62].

Zgodnie z opinią eksperta medycznego oprócz najczęściej stosowanego schematu opisanego powyżej, w praktyce klinicznej wykorzystuje się także inne warianty:

- a) fludarabina 30mg/m² i.v. w dniach 1-5
cytarabina 2g/m² i.v. w dniach 1-5
idarubicyna 12 mg/m² i.v. w dniach 1-3
G-CSF 300 µg/day s.c. w dniach 0-6;
- b) fludarabina 30 mg/m² i.v. 4 dni
cytarabina 2 g/m² i.v. 4 dni
idarubicyna 10 mg/m² i.v. 2 dni

G-CSF 5 µg/kg s.c. 24 godziny po zakończeniu chemioterapii, aż do normalizacji liczby granulocytów.

W opinii eksperta medycznego podawanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów może się wydłużyć do normalizacji liczby granulocytów. Po bloku Ida-FLAG bardzo często obserwuje się aplazję, która może trwać nawet kilka tygodni. Nie zawsze możliwe jest podanie kolejnego cyklu chemioterapii w ciągu 21 dni.

5.3.2. Klofarabina/cyklofosfamid/etopozyd

Klofarabina

Klofarabina jest antymetabolitem nukleozydu puryn. Jej aktywność przeciwnowotworowa wynika z 3 mechanizmów:

- ✓ zahamowanie polimerazy DNA a powodujące zatrzymanie wydłużania łańcucha DNA i (lub) syntezy/naprawy DNA;
- ✓ zahamowanie reduktazy rybonukleotydowej wraz z obniżeniem puli komórkowych trifosforanów deoksyrybonukleotydowych (dNTP);
- ✓ przerwanie integralności błony mitochondriów z uwolnieniem cytochromu C i innych czynników proapoptotycznych prowadzące do zaprogramowanej śmierci komórek nawet w przypadku limfocytów nie dzielących się [11].

Wyniki badań *in vitro* dowodzą, iż klofarabina hamuje wzrost komórek i wykazuje działanie cytotoksyczne wobec różnych szybko proliferujących linii komórek hematologicznych i litego guza. Klofarabina wykazuje również działanie wobec nieaktywnych limfocytów i makrofagów. Ponadto, klofarabina opóźnia wzrost nowotworu i w niektórych przypadkach powoduje regresję nowotworu [11].

Farmakokinetyka klofarabiny zależy od masy ciała i pomimo, że wskazano na wpływ liczby białych krwinek (WBC) na farmakokinetykę klofarabiny, nie był on wystarczający do indywidualizacji schematu dawkowania u pacjenta na podstawie jego liczby białych krwinek. Infuzja dożylna klofarabiny w dawce 52 mg/m² pc. zapewniała równoważną ekspozycję w szerokim zakresie mas ciała. Jednak wartość C_{max} jest odwrotnie proporcjonalna do masy ciała pacjenta, dlatego u małych dzieci wartość C_{max} może być większa pod koniec infuzji niż w przypadku typowego dziecka o masie ciała 40 kg, któremu podano taką samą dawkę klofarabiny na m² pc. Zatem u dzieci o masie ciała < 20 kg należy rozważyć odpowiednio dłuższy czas trwania infuzji [11].

Klofarabina jest wydalana w wyniku połączonego wydalania przez nerki i wydalania poza nerkowego. Po 24 godzinach około 60% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej w moczu. Wielkość klirensu klofarabiny wydaje się być większa niż wielkość filtracji kłębuszkowej wskazującą filtrację i wydzielanie leku przez kanaliki nerkowe jako mechanizm eliminacji przez nerki. Jednak, ponieważ klofarabina nie jest w wykrywalnym zakresie metabolizowana przez układ enzymów cytochromu P450 (CYP), ścieżki eliminacji poza nerkowej pozostają obecnie nieznanne.

Nie zauważono żadnych widocznych różnic w farmakokinetyce pomiędzy pacjentami płci męskiej i żeńskiej [11].

Wskazanie

Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania oceniono w badaniach z udziałem pacjentów w wieku ≤ 21 podczas pierwszej diagnozy [11].

Dawkowanie

Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku)

Obecnie posiadane informacje są niewystarczające do ustalenia bezpieczeństwa stosowania i skuteczności klofarabiny u dorosłych pacjentów [11].

Dzieci i młodzież:

Zalecana dawka wynosi 52 mg/m² pc. podawana w infuzji dożylniej trwającej 2 godziny dziennie przez 5 kolejnych dni. Powierzchnię ciała należy obliczyć stosując rzeczywisty wzrost i masę ciała pacjenta przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia. Cykle leczenia należy powtarzać co 2 do 6 tygodni (licząc od pierwszego dnia poprzedniego cyklu) po przywróceniu normalnej hematopoezy (tj. bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) $\geq 0,75 \times 10^9/l$) i powrotu do wyjściowych parametrów czynności narządów [11].

Przeciwwskazania

Lek jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na klofarabinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- ciężką niewydolnością nerek lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Należy przerwać karmienie piersią przed, podczas lub po zakończeniu leczenia klofarabiną [11].

Cyklofosfamid

Cyklofosfamid jest substancją cytostatyczną z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamidu, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem – aldofosfamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami a DNA. Alkilacja powoduje fragmentacje łańcuchów DNA oraz rozerwanie wiązań krzyżowych DNA – białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega faza G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego [9].

Cyklofosfamid jest prawie całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego. U człowieka, po pojedynczym podaniu dożylnym znakowanego cyklofosfamidu, występuje w ciągu 24 godzin znaczny spadek stężenia cyklofosfamidu i jego metabolitów w surowicy, a wykrywalne stężenia leku utrzymują się w surowicy do 72 godzin. Lek jest nieaktywny *in vitro* i ulega przemianie

do postaci aktywnej *in vivo*. Średni okres półtrwania cyklofosfamidu w surowicy wynosi 7 godzin u dorosłych oraz 4 godziny u dzieci. Cyklofosfamid i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki. Stężenie leku we krwi po podaniu dożylnym i doustnym są biorównoważne [9].

Wskazanie

Cyklofosfamid jest stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w poniżej wymienionych chorobach:

- ✓ białaczki:
 - ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa;
- ✓ chłoniaki złośliwe:
 - ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak nieziarniczny, szpiczak mnogi;
- ✓ łite guzy złośliwe wywołujące lub niewywołujące przerzutów:
 - rak jajnika,
 - rak piersi,
 - drobnokomórkowy rak płuc,
 - neuroblastoma (nerwiak niedojrzały),
 - mięsaka Ewinga,
 - mięśniakomięsak prążkowany u dzieci,
 - kostniakomięsak,
 - ziarniniak Wegenera.
- ✓ Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów - jako bodziec warunkujący, poprzedzający alogeniczny przeszczep szpiku kostnego:
 - ciężka anemia aplastyczna,
 - ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna,
 - przewlekła białaczka szpikowa [9].

Dawkowanie

W leczeniu chorób nowotworowych u dorosłych i dzieci zaleca się następujące dawkowanie:

- ✓ w leczeniu długotrwałym stosuje się 3 do 6 mg/kg masy ciała (co odpowiada 120 do 240 mg/m² powierzchni ciała) na dobę;
- ✓ w leczeniu przerywanym 10 do 15 mg/kg masy ciała (co odpowiada 400 do 600 mg/m² powierzchni ciała) w odstępach od 2 do 5 dni;
- ✓ w leczeniu przerywanym dużymi dawkami np. 20 do 40 mg/kg masy ciała (co odpowiada 800 do 1600 mg/m² powierzchni ciała) i większymi (np. jako bodziec warunkujący przed przeszczepem szpiku kostnego) w odstępach od 21 do 28 dni [9].

Podane zalecenia dawkowania głównie odnoszą się do stosowania cyklofosfamidu w monoterapii. W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów przed kolejnymi cyklami leczenia [9].

Cykle leczenia przerywanego mogą być powtarzane co 3 – 4 tygodnie. Czas trwania leczenia oraz odstępy pomiędzy kolejnymi cyklami ustala się w zależności od wskazań, zastosowanego schematu chemioterapii skojarzonej, stanu ogólnego pacjenta, wyników badań laboratoryjnych oraz poprawy parametrów morfologii krwi [9].

Przeciwwskazania

Cyklofosfamid jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- czynnymi zakażeniami;
- znacznie zaburzoną czynnością szpiku kostnego (szczególnie pacjenci, u których wcześniej zastosowano leki cytotoksyczne i (lub) radioterapię);
- zapaleniem pęcherza (*Cystitis*) i obturacją odpływu moczu;
- znaną nadwrażliwością na cyklofosfamid.

Nie należy podawać cyklofosfamidu kobietom w czasie ciąży oraz w okresie karmienia piersią [9].

Etopozyd

Etopozyd jest półsyntetyczną pochodną podofilotoksyny. Posiada znaczące działanie cytotoksyczne, a jego właściwości zależne są od schematu dawkowania. Mechanizm działania etopozydu polega na:

- ✓ rozszczepieniu jednego lub obu łańcuchów DNA poprzez zaburzenie czynności topoizomerazy II (enzym otwierający łańcuch DNA), i tym samym hamowanie syntezy DNA.

Śmierć komórki zależy od stężenia etopozydu i czasu trwania narażenia komórki na jego działanie. Działanie etopozydu zależy od fazy cyklu komórkowego [10].

Właściwości farmakokinetyczne etopozydu wykazują dużą zmienność międzypersonalną. Substancja ta jest szybko dystrybuowana i w ok. 94% wiązana z białkami osocza. Okres półtrwania fazy dystrybucji wynosi około 1,5 godziny, a okres półtrwania końcowej fazy wydalania mieści się w zakresie od 4 do 11 godzin. Wartości klirensu całkowitego (33-38 ml/min) podobnie jak okres półtrwania w fazie końcowej, są niezależne od dawki w przedziale od 100 do 600 mg/m² pc. W tym samym zakresie dawek wartości AUC i C_{max} zwiększają się liniowo wraz z wartością dawki. Średnia objętość dystrybucji wynosi ok. 32% mc. Etopozyd charakteryzuje się stosunkowo słabymi właściwościami przenikania do płynu mózgowo-rdzeniowego. Nie kumuluje się w tkankach i narządach. W przypadku codziennego podawania 100 mg/m² pc. przez 4-6 dni etopozyd nie kumuluje się w osoczu. Około 45% podanej dawki wydalanej jest z moczem, 1/3 dawki wydalana jest w postaci niezmienionej w ciągu 72 godzin. Jedynie 6% lub mniej podanej dożylnie dawki etopozydu jest wydalane z żółcią w postaci niezmienionej [10, 22].

Wskazanie

W skojarzeniu z innymi cytostatykami w leczeniu I rzutu drobnokomórkowego raka płuca. Nowotwory złośliwe jądra (w skojarzeniu z innymi cytostatykami). Chłoniaki złośliwe i chłoniak Hodgkina [22].

Leczenie guzów złośliwych jądra oraz drobnokomórkowego raka płuc, w skojarzeniu z innymi cytostatykami [10].

Dawkowanie

Zalecana dawką etopozydu u dorosłych pacjentów jest 60 – 120 mg/m² i.v. na dobę przez 5 kolejnych dni. Nie należy powtarzać cykli leczenia częściej niż co 21 dni. Cykl leczenia należy powtórzyć wyłącznie po uprzednim skontrolowaniu morfologii i uzyskaniu zadowalającego wyniku obrazu krwi. Najczęściej stosuje się następujące schematy dawkowania: 100 mg/m² pc. Przez 5 dni lub 120 mg/m² pc. Co drugi dzień w dniach 1., 3. i 5. U dzieci nie zaleca się podawania preparatu Etoposid-Ebewe ze względu na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania [10].

W leczeniu skojarzonym dawkowanie etopozydu zależy od przyjętego schematu. I.v. zwykle początkowo 50-120 mg/m² pc./d przez 5 kolejnych dni co 3-4 tyg. lub 100-150 mg/m² pc./d 1., 3. i 5. dnia co 3-4 tyg. Dawkę należy w następnych cyklach modyfikować w zależności od odpowiedzi na leczenie i jego tolerancji. W monoterapii można stosować dawki do 200 mg/m² pc./d i.v. przez 5 kolejnych dni co 3 tyg. P.o. Zwykle w dawce 100-200 mg/m² pc./d przez 5 kolejnych dni co 3-4 tyg. lub w dawce 200 mg/m² pc./d 1., 3. i 5. dnia co 3-4 tyg. Dawki >200 mg/d podawać w 2 daw. podz. Lek należy przyjmować na czczo, kapsułki połykać w całości. U chorych z upośledzeniem czynności nerek należy zmniejszyć dawki w zależności od klirensu kreatyniny - redukcja dawki do 75%, jeśli klirens kreatyniny wynosi 10-50 ml/min, do 50%, gdy klirens jest mniejszy niż 10 ml/min [22].

Przeciwwskazania

Stosowanie etopozydu jest przeciwwskazane u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby;
- z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min);
- z ciężkim zaburzeniem czynności szpiku;
- podczas karmienia piersią [10].

Klofarabina w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem

W przypadku braku odpowiedzi na leczenie, kiedy nie uzyskuje się remisji choroby podejmuje się próbę zastosowania terapii ratującej w postaci protokołu klofarabina/cyklofosfamid/etopozyd. Dawkowanie w tym schemacie jest następujące:

- klofarabina: 40 mg/m² (i.v. 2 godziny);
- cyklofosfamid: 400 mg/m² (i.v. 1 godzina);
- etopozyd: 150 mg/m² (i.v. 2 godziny).

Wszystkie wymienione wyżej chemioterapeutyki podaje się w dniach 1-5 cyklu [29].

5.3.3. Protokół FLAM

Fludarabina

Fosforan fludarabiny jest fluorowanym rozpuszczalnym w wodzie analogiem nukleotydu widarabiny – środek o działaniu przeciwwirusowym – 9-β-D-arabinofuranozyloadeninę (ara-A), która jest częściowo oporna na deaminację przez deaminazę adenozynową.

Fosforan fludarabiny jest szybko defosforylowany do 2F-ara-A, który jest wchłaniany przez komórki organizmu, a następnie fosforylowany wewnątrzkomórkowo przez kinazę deoksycytydynową do aktywnego trójfosforanu, 2F-ara-ATP. Metabolit ten hamuje reduktazę rybonukleotydu, polimerazę α/δ i ε DNA, prymazę DNA i ligazę DNA, hamując tym samym syntezę DNA. Ponadto następuje częściowe zahamowanie polimerazy II RNA i w konsekwencji zmniejszenie syntezy białek.

Pomimo że niektóre z aspektów mechanizmu działania 2F-ara-ATP nie zostały dotychczas wyjaśnione uznaje się, że wpływając na syntezę DNA, RNA i białek hamuje on wzrost komórek, przy czym dominującym czynnikiem jest hamowanie syntezy DNA. Ponadto, badania *in vitro* wykazały, że narażenie limfocytów CLL na 2F-ara-A powoduje rozległą fragmentację i śmierć komórek, co jest charakterystyczne dla apoptozy [12, 13].

Wskazanie

Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej (CLL) u pacjentów z wystarczającą rezerwą szpiku kostnego. Leczenie pierwszego rzutu fludarabiną należy podejmować tylko w przypadkach zaawansowanej choroby w III/IV stopniu wg klasyfikacji Rai (wg klasyfikacji Bineta C) lub I/II stopniu wg klasyfikacji Rai (wg klasyfikacji Bineta A/B), jeśli u pacjenta występują objawy zależne od choroby lub ewidentna progresja choroby [12, 13].

Dawkowanie

Zalecaną u dorosłych dawką fosforanu fludarabiny jest 25 mg/m² powierzchni ciała, podawana drogą dożylną codziennie przez 5 kolejnych dni w 28-dniowych cyklach. Każda fiołka wymaga dodania 2 ml wody do wstrzykiwań. Każdy ml odtworzonego roztworu zawiera 25 mg fosforanu fludarabiny. W celu szybkiego podania dożylnego (bolus) dawkę należy rozcieńczyć w 10 ml roztworu 0,9% chlorku sodu. Możliwe jest również rozcieńczenie wymaganej dawki leku w 100 ml roztworu 0,9% chlorku sodu i podanie we wlewie dożylnym w ciągu około 30 minut. Czas trwania leczenia zależy od powodzenia leczenia oraz tolerancji na lek. Zaleca się podawanie fludarabiny aż do osiągnięcia maksymalnej odpowiedzi na leczenie (zwykle 6 cykli), a następnie lek należy odstawić [12, 13].

Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego Fludalym jest przeciwwskazane:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;

- u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek z klirensiem kreatyniny <30 ml/min;
- u pacjentów z niewyrównaną niedokrwistością hemolityczną;
- podczas karmienia piersią [12, 13].

Cytarabina

Cytarabina, będąca analogiem nukleozydu pirymidynowego, jest przeciwnowotworowym produktem leczniczym, który hamuje syntezę kwasu dezoksyrybonukleinowego w fazie S cyklu komórkowego. Cytarabina wykazuje również właściwości przeciwwirusowe i immunosupresyjne. Szczegółowe badania nad mechanizmem cytotoksyczności *in vitro* wskazują, że podstawowym działaniem cytarabiny jest hamowanie syntezy deoksycytydyny, poprzez czynny metabolit trifosforan-5-cytarabiny (ARA-CTP), chociaż pewną rolę w jej działaniu cytostatycznym i cytobójczym może odgrywać hamowanie kinaz cytydylowych i wbudowywanie się cytarabiny w cząsteczki kwasów nukleinowych. Schemat dawkowania z zastosowaniem wysokich dawek cytarabiny jest w stanie przełamać odporność komórek białaczkowych nie odpowiadających na leczenie z zastosowaniem dawek konwencjonalnych [7, 8].

Za odporność komórek odpowiedzialnych jest kilka mechanizmów: zwiększenie ilości substratu, zwiększenie wewnątrzkomórkowej puli ARA-CTP, istnieje dodatnia korelacja pomiędzy wewnątrzkomórkową retencją ARA-CTP, a odsetkiem komórek w fazie S [7].

Cytarabina ulega dezaminacji do arabinofuranozyouracylu w wątrobie i w nerkach. Po dożylnym podaniu jedynie 5,8% dawki ulega wydaleniu w postaci niezmienionej z moczem w ciągu 12-24 godzin; 90% dawki wydalane jest w postaci nieczynnego produktu dezaminacji - arabinofuranozyouracylu (ARA-U). Cytarabina jest metabolizowana szybko, głównie w wątrobie rzadziej w nerkach. W ciągu 15 minut stężenie we krwi zmniejsza się do niemierzalnych poziomów. Okres półtrwania produktu leczniczego wynosi 10 minut [7, 8].

Maksymalne stężenie cytarabiny w surowicy podczas stosowania dużych dawek jest 200 razy większe w porównaniu ze stężeniem podczas stosowania dawek konwencjonalnych. Najwyższe stężenie nieaktywnego metabolitu ARA-U podczas stosowania dużych dawek obserwuje się już po 15 minutach. Klirens nerkowy cytarabiny jest mniejszy w przypadku stosowania dużych dawek w porównaniu z stosowaniem dawek konwencjonalnych. Stężenie cytarabiny w płynie mózgoworodzeniowym (PMR) po dożylnym podaniu cytarabiny w dużej dawce $1-3\text{g/m}^2$, wynosi około 100-300 nanogramów/ml [7, 8].

Po podskórnym podaniu cytarabiny, maksymalne stężenie w osoczu uzyskiwane jest po około 20-60 minutach od podania, i jest one znacznie mniejsze niż analogiczne stężenia uzyskane po podaniu dożylnym [7, 8].

Wskazanie

Cytarabina jest stosowana u dorosłych w celu indukcji remisji ostrej białaczki szpikowej oraz u dorosłych i dzieci w celu indukcji remisji innych ostrych białaczek [7].

Preparat Cytosar, którego substancję czynną stanowi cytarabina, jest wskazany przede wszystkim do indukcji i podtrzymania remisji w ostrej białaczce szpikowej zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Stwierdzono również jego skuteczność w leczeniu innych białaczek, takich jak ostra

białaczka limfoblastyczna i przewlekła białaczka szpikowa (faza blastyczna). Produkt można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Najlepsze wyniki uzyskuje się często po zastosowaniu terapii skojarzonej. Remisje wywołane przez terapię preparatem Cytosar, o ile nie następowało po nich leczenie podtrzymujące, były krótkotrwałe [8].

Produkt leczniczy Cytosar stosowano doświadczalnie w leczeniu wielu chorób nowotworowych, przy czym rzadko był skuteczny u pacjentów z guzami litymi. Uzyskiwano poprawę u dzieci z chłoniakiem nieziarnicznym, leczonych produktem Cytosar w terapii skojarzonej. Wykazano, że cytarabina w dużych dawkach w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi lub w monoterapii, jest skuteczna w leczeniu źle rokującej białaczki, białaczki odpornej na leczenie i w zaostrzeniach (nawrotach) ostrej białaczki [8].

Dawkowanie

Standardowymi dawkami są: na początku leczenia (indukcja remisji) dawka cytarabiny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi wynosi zwykle 100 mg/m² pc. na dobę w ciągłym wlewie dożylnym (dni od 1.do 7.) lub 100 mg/m² pc. dożylnie co 12 godzin (dni od 1. do 7.) [8].

Zalecane dawkowanie w czasie poszczególnych etapów leczenia:

- indukcja remisji:
 - leczenie ciągle: 2 schematy (I) szybkie wstrzyknięcie – dawka początkowa podawana przez 10 dni wynosi 2 mg/kg mc/dobę. Zwiększenie dawki do 4 mg/kg/dobę; (II) dawka 0,5-1,0 mg/kg m.c./dobę podawana w infuzji trwającej do 24 godzin. Po 10 dniach dobową dawką początkową może być zwiększona do 2 mg/kg m.c. z zastrzeżeniem toksyczności;
 - leczenie okresowe: 2 schematy (I) dawkę 3-5 mg/kg m.c./dobę podaje się dożylnie przez 5 kolejnych dni. Po 2-9 dniowej przerwie, podaje się kolejny cykl leczenia; (II) podawanie cytarabiny w postaci ciągłej infuzji, przez 5-7 dni, w dawce 100-200 mg/m²/dobę
- leczenie podtrzymujące: 1 mg/kg m.c. raz lub dwa razy w tygodniu lub 100-200 mg/m² w ciągłym wlewie przez 5 dni w odstępach miesięcznych lub w skojarzeniu z innymi cytotoksycznymi produktami leczniczymi [7].

Cytarabina pod ścisłym nadzorem medycznym może być stosowana w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z innymi cytotoksycznymi produktami leczniczymi w wyższych dawkach (od 2 do 3 g/m²) podawanych w infuzji dożylniej trwającej od 1 do 3 godzin, stosowanej co 12 godzin przez 2-6 dni (w sumie 12 dawek na cykl). Nie należy stosować dawki większej niż całkowita dawka lecznicza, 36 g/m². Częstotliwość cykli leczenia zależy od reakcji na leczenie oraz toksyczności hematologicznej i niehematologicznej [7, 8].

Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania cytarabiny są:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- niedokrwistość, leukopenia i trombocytopenia o niezłśliwej etiologii (np. aplazja szpiku kostnego);

- zwyrodnieniowe i toksyczne encefalopatie, zwłaszcza po zastosowaniu metotreksatu lub leczeniu z zastosowaniem promieniowania jonizującego [7, 8].

Mitoksantron

Mitoksantron należący do antracyklin jest syntetycznym antybiotykiem z grupy antracenodionów (pochodną antrachinonu) o właściwościach cytostatycznych i immunosupresyjnych. Substancja ta wiąże się z jądrowym DNA, zaburzając procesy transkrypcji i translacji. Zaburza czynność RNA i jest silnym inhibitorem topoizomerazy II, enzymu odpowiedzialnego za rozplatanie i naprawę uszkodzonych nici DNA. Mitoksantron działa cytotoksycznie zarówno na proliferujące, jak i nieproliferujące komórki ludzkie w hodowlach, co wskazuje, że nie działa specyficznie na cykl komórkowy. *In vitro* hamuje proliferację limfocytów T i B, makrofagów, upośledza prezentację antygenów, wydzielanie interferonu gamma, TNF α i IL-2 [15].

Mitoksantron można podawać łącznie z wieloma innymi cytostatykami i glikokortykosteroidami. Obserwuje się wzmożone działanie na czynność szpiku kostnego i błonę śluzową przewodu pokarmowego, jednak działanie to jest odwracalne. Można tego uniknąć przez odpowiednie dostosowanie dawki. Nie obserwowano ciężkich lub nieoczekiwanych reakcji niepożądanych na inne jednocześnie przyjmowane leki [15].

Mitoksantron podany dożylnie ulega szybkiej i intensywnej dystrybucji do tkanek. Lek jest powoli wydalany, a średni okres półtrwania wynosi 12 dni (zakres od 5 do 18 dni) przy utrzymującym się stężeniu w tkankach. Podobne wartości okresu półtrwania otrzymano u pacjentów po podawaniu mitoksantronu w pojedynczej dawce co 21 dni oraz u pacjentów otrzymujących dawki leku w odstępach 21-dniowych przez 5 kolejnych dni [15].

Mitoksantron wiąże się z białkami w około 78%. Lek nie przenika przez barierę krew-mózg. W znacznym stopniu substancja ta metabolizowana jest w wątrobie, a wydalana głównie przez drogi żółciowe, ale także przez nerki i wątrobę. Około 10% podanej dawki jest wydalane przez nerki w ciągu 5 dni (około 6% w postaci niezmienionej), a w tym samym czasie około 20% jest wydalane z żółcią. Zaburzenia czynności wątroby powodują wolniejsze wydalanie mitoksantronu, a przez to zwiększenie jego retencji i kumulacji w osoczu i tkankach [15].

Wskazanie

Mitoksantron jest wskazany w leczeniu:

- raka piersi z przerzutami;
- chłoniaka nieziarniczego (typu non-Hodgkin);
- ostrej białaczki nieлимfocytowej u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi;
- wtórnej postępującej (SPMS) lub nawracająco-ustępującej (RRMS) postaci stwardnienia rozsianego [15].

Dawkowanie

Zalecaną dawką początkową mitoksantronu stosowanego w monoterapii chłoniaka nieziarniczego jest 14 mg/m² pc., podawana w pojedynczej dawce dożylniej. Tę pełną dawkę można

powtórzyć 21 dni po pierwszym podaniu, jeśli liczba leukocytów i płytek krwi osiągnie wystarczający poziom. Mniejszą dawkę początkową (12 mg/m² pc. lub mniejszą) zaleca się u pacjentów z niewystarczającą rezerwą szpikową, np. na skutek wcześniejszej chemioterapii lub u pacjentów w złym stanie ogólnym [15].

Modyfikację dawkowania oraz czas podawania kolejnych dawek należy uzależnić od klinicznej oceny stopnia i czasu trwania mielosupresji. Mitoksantronu nie wolno podawać pacjentom z liczbą neutrofilów <1 500/mm³ i (lub) liczbą płytek krwi <25 000/mm³. Poniższa tabela zawiera proponowane wskazówki dotyczące modyfikacji dawkowania w leczeniu chłoniaka nieziarniczego, w zależności od nadiru hematologicznego (który zazwyczaj występuje po około 10 dni od podania leku) [15].

Tabela 5.
Zalecane dawkowania mitoksantronu w monoterapii [15]

Nadir po pierwszej dawce		Czas do normalizacji	Kolejna dawka po odpowiedniej normalizacji hematologicznej
WBC	Płytki krwi		
>1500/mm ³	oraz >50 000/mm ³	<21 dni	Powtórzyć dawkę początkową po normalizacji
>1500/mm ³	oraz >50 000/mm ³	>21 dni	Wstrzymać dawkowanie aż do normalizacji, następnie powtórzyć dawkę początkową
<1500/mm ³	oraz <50 000/mm ³	Bez znaczenia	Po normalizacji zmniejszyć dawkę początkową o 2 mg/m ² pc.
<1000/mm ³	oraz <25 000/mm ³	Bez znaczenia	Po normalizacji zmniejszyć dawkę początkową o 4 mg/m ² pc.

Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania mitoksantronu są:

- nadwrażliwość na mitoksantron, na inne antracykliny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- zahamowanie czynności szpiku kostnego;
- ciąża [15].

Protokół FLAM (fludarabina/cytarabina/mitoksantron)

W leczeniu indukującym remisję stosuje się następujące dawkowanie: fludarabina 15 mg/m² w dniach 1., 2., 8., i 9., cytarabina (Ara-C) 750 mg/m² co 3 godz., w dniach 1., 2., 8., 9., mitoksantron 19 mg/m² w dniach 3., 4., 10., i 11. Wariantem indukcji dla pacjentów bez remisji choroby jest zastosowanie schematu FLAM (wg PALG 5-2207C, tj. *Polish Adult Leukemia Group*): fludarabina *i.v.* w dawce 2 x 15 mg/m² (30-minutowy wlew co 12 godzin) w ciągu 4 dni (pomiędzy dawką drugą a trzecią zalecane jest 6 dni przerwy), cytarabina *i.v.* w dawce 8 x 100 mg/m² (45-minutowy wlew, pierwszy bezpośrednio po zakończeniu podawania fludarabiny, i dalej co 3 h) w ciągu 4 dni (pomiędzy dawką drugą a trzecią zalecane jest 6 dni przerwy) oraz mitoksantron *i.v.* w dwóch dawkach po 10 mg/m² w dniach następujących po zastosowaniu drugiej i czwartej dawki fludarabiny i cytarabiny [28].

Na podstawie danych zaczerpniętych z badań klinicznych przeprowadzonych przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych, w ramach protokołu FLAM stosuje się następujące dawkowanie: fludarabina 15 mg/m² (w postaci 30-minutowej infuzji) co 12 h w dniach 1, 2, 8 i 9 poprzedzających wprowadzenie cytrabiny (Ara-C) 100 mg/m² (45-minutowa infuzja) co 3 godziny w tych samych dniach. Mitoksantron w dawce 10 mg/m² (20-minutowa infuzja) jest podawana w dniach 3 i 10 tym cyklu [28].

5.3.4. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [73] poniżej przedstawiono aktualny stan finansowania rozpatrywanych interwencji alternatywnych ze środków publicznych w Polsce. Jedynymi technologiami opcjonalnymi w analizowanym wskazaniu, zgodnie z opiniami ekspertów medycznych i Stanowiskiem Rady Konsultacyjnej AOTM w sprawie finansowania nelarabiny (Atriance®) [2], są uwzględnione w niniejszej analizie komparatory.

Mając na uwadze powyższe w niniejszym rozdziale przedstawiono status finansowania substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii: FLAM, Ida-FLAG oraz CLF/CFM/EPS

Informacje dotyczące stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej i chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r. (Lista C. Leki stosowane w ramach chemioterapii) [69] przedstawiono poniżej.

Tabela 6
Podstawowe informacje dotyczące stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych [69]

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto, [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Schemat Ida-FLAG								
Fludarabini phosphas	Fludalym, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg, 5 fiol.	1017.1, Fludarabinum inj	406,08	426,38	426,38	Zał C.25 [69]	bezpłatne	0,00
Fludarabini phosphas	Fludarabine Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml, 1 fiol. a 2 ml	1017.1, Fludarabinum inj	291,60	306,18	306,18	Zał C.25 [69]	bezpłatne	0,00
Fludarabini phosphas	Fludara Oral, tabl. powl., 10 mg, 15 tabl.	1017.2, Fludarabinum p.o.	1247,81	1310,20	1310,20	Zał C.25 [69]	bezpłatne	0,00
Fludarabini phosphas	Fludara Oral, tabl. powl., 10 mg, 15 tabl.	1017.2, Fludarabinum p.o.	1663,74	1746,93	1746,93	Zał C.25 [69]	bezpłatne	0,00
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg, 1 fiol. a 10 ml	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	Zał. C.14 [69]	bezpłatne	0,00
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg, 1 fiol. a 20 ml	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	Zał. C.14 [69]	bezpłatne	0,00
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml, 1 fiol. a 40 ml	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,90	176,90	Zał. C.14 [69]	bezpłatne	0,00
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml, 1 fiol. a 5 ml	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	Zał. C.14 [69]	bezpłatne	0,00
Cytarabinum	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 1 ml	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	Zał. C.14 [69]	bezpłatne	0,00
Cytarabinum	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	Zał. C.14 [69]	bezpłatne	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cytarabinum	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	Zał. C.14 [69]	bezpłatne	0,00
Cytarabinum	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,90	176,90	Zał. C.14 [69]	bezpłatne	0,00
Cytarabinum	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 amp. (+1 rozp.)	1011.1, Cytarabinum	11,03	11,58	11,58	Zał. C.14 [69]	bezpłatne	0,00
Cytarabinum	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg, 1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	Zał. C.14 [69]	bezpłatne	0,00
Cytarabinum	Cytosar, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol.s.subs.	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	Zał. C.14 [69]	bezpłatne	0,00
Cytarabinum	DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol. a 5 ml	1011.2, Cytarabinum depocyte	6318,00	6633,90	6633,90	Zał. C.15 [69]	bezpłatne	0,00
G-CSF - Filgrastimum	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 300 µg/ml, 5 fiol. a 1 ml	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	607,50	637,88	637,88	Wszystkie zarejestrowane wskazania	bezpłatne	0,00
G-CSF - Filgrastimum	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 600 µg/ml, 1 amp.-strz. a 0,5 ml	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	121,50	127,58	127,58	Wszystkie zarejestrowane wskazania	bezpłatne	0,00
G-CSF - Filgrastimum	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 960 µg/ml, 1 amp.-strz. a 0,5 ml	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	194,40	204,12	204,12	Wszystkie zarejestrowane wskazania	bezpłatne	0,00
G-CSF - Filgrastimum	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 12 mln j./0,2 ml, 5 amp.-strz. a 0,2 ml	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	248,40	260,82	260,82	Wszystkie zarejestrowane wskazania	bezpłatne	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto. [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
G-CSF - Filgrastimum	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml, 5 amp.-strz. a 0,5 ml	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	594,00	623,70	623,70	Wszystkie zarejestrowane wskazania	bezpłatne	0,00
G-CSF - Filgrastimum	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,5 ml, 5 amp.-strz. a 0,5 ml	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	972,00	1020,60	1020,60	Wszystkie zarejestrowane wskazania	bezpłatne	0,00
G-CSF - Filgrastimum	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 30 mln j.m./0,5ml, 1 amp.-strz a 0,5 ml z osłoną zabezpieczającą igłę	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	129,98	136,48	136,48	Wszystkie zarejestrowane wskazania	bezpłatne	0,00
G-CSF - Filgrastimum	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 30 mln j.m./0,5ml, 5 amp.-strz a 0,5 ml z osłoną zabezpieczającą igłę	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	650,65	683,18	683,18	Wszystkie zarejestrowane wskazania	bezpłatne	0,00
G-CSF - Filgrastimum	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 30 mln j.m./0,5ml, 10 amp.-strz a 0,5 ml z osłoną zabezpieczającą igłę	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	1301,29	1366,35	1366,35	Wszystkie zarejestrowane wskazania	bezpłatne	0,00
G-CSF - Filgrastimum	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 48 mln j.m./0,8ml, 1 amp.-strz a 0,8 ml z osłoną zabezpieczającą igłę	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	214,38	225,10	225,10	Wszystkie zarejestrowane wskazania	bezpłatne	0,00
G-CSF - Filgrastimum	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 48 mln j.m./0,8ml, 5 amp.-strz a 0,8 ml z osłoną zabezpieczającą igłę	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	1071,90	1125,50	1125,50	Wszystkie zarejestrowane wskazania	bezpłatne	0,00
G-CSF - Filgrastimum	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 48 mln j.m./0,8ml, 10 amp.-strz a 0,8 ml z osłoną zabezpieczającą igłę	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	2143,80	2250,99	2250,99	Wszystkie zarejestrowane wskazania	bezpłatne	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto. [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
G-CSF - Filgrastimum	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 30 mln j.m./0,5ml, 1 amp.-strz a 0,5 ml	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	127,44	133,81	133,81	Wszystkie zarejestrowane wskazania	bezpłatne	0,00
G-CSF - Filgrastimum	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 48 mln j.m./0,5ml, 1 amp.-strz a 0,5 ml	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	215,27	226,03	226,03	Wszystkie zarejestrowane wskazania	bezpłatne	0,00
G-CSF - Pegfilgrastimum	Neulasta, roztwór do wstrzykiwań, 6 mg/0,6ml, 1 amp.-strz. a 0,6 ml (z zab.igły)	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	3286,98	3451,33	3451,33	Wszystkie zarejestrowane wskazania	bezpłatne	0,00
G-CSF - Lipefilgrastimum	Lonquex, roztwór do wstrzykiwań, 6 mg/0,6 ml, 1 amp.-strz. a 0,6 ml z urz.zabezp.	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	3222,18	3383,29	3383,29	Wszystkie zarejestrowane wskazania	bezpłatne	0,00
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg, 1 fiol. a 5 ml	1022.0, Idarubicinum	410,40	430,92	301,93	Zał C.30 [69]	bezpłatne	0,00
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol. a 10 ml	1022.0, Idarubicinum	766,80	805,14	603,86	Zał C.30 [69]	bezpłatne	0,00
Idarubicini hydrochloridum	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	1022.0, Idarubicinum	287,55	301,93	301,93	Zał C.30 [69]	bezpłatne	0,00
Idarubicini hydrochloridum	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	1022.0, Idarubicinum	575,10	603,86	603,86	Zał C.30 [69]	bezpłatne	0,00
Klofarabina/cyklofosfamid / etopozyd								
Klofarabinum	Evotra, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml	1111.0, Klofarabina	6905,52	7250,80	7250,80	Zał C.66 [69]	bezpłatne	0,00
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż.	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	Zał C.13 [69]	bezpłatne	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto. [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg, 1 fiol.s.subs.	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	15,31	Zał C.13 [69]	bezpłatne	0,00
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol.s.subs.	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	Zał C.13 [69]	bezpłatne	0,00
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol. a 2,5 ml	1016.0, Etoposidum	15,12	15,88	8,51	Zał C.24 [69]	bezpłatne	0,00
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. a 5 ml	1016.0, Etoposidum	21,60	22,68	17,01	Zał C.24 [69]	bezpłatne	0,00
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol. a 10 ml	1016.0, Etoposidum	43,20	45,36	34,02	Zał C.24 [69]	bezpłatne	0,00
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol. a 20 ml	1016.0, Etoposidum	86,40	90,72	68,04	Zał C.24 [69]	bezpłatne	0,00
Etoposidum	Etoposid - Actavis, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	1016.0, Etoposidum	16,20	17,01	17,01	Zał C.24 [69]	bezpłatne	0,00
Schemat FLAM								
Fludarabini phosphas	Patrz schemat Ida-FLAG	-	-	-	-	-	-	-
Cytarabinum	Patrz schemat Ida-FLAG	-	-	-	-	-	-	-
Mitoxantronum	Mitoxantrone	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd

nd- nie dotyczy; detal. –detailed. Mitoxantron jest rozliczany w ramach świadczenia „Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) - 100 mg”[83].

5.4. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [3] w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej, tj.: zgony, zapobieganie objawom choroby, brak progresji choroby, jakość życia pacjentów, działania niepożądane. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć np. bez powikłań choroby. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w dokumencie „*Guidelines for Industry Clinical Trials Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics*” [79] efektywność danej interwencji w terapii nowotworów powinna być oceniana w przypadku badań randomizowanych w oparciu o następujące punkty końcowe: całkowite przeżycie (OS), przeżycie wolne od choroby (DFS), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), całkowita odpowiedź na leczenie (CR), czas do progresji (TTP) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS). Jednocześnie Hales *et al.* w publikacji „*Assessing oncologist benefit in clinical trials of immunotherapy agents*” [30] podkreślają, iż to przeżycie całkowite (OS), uważane jest za złoty standard w odniesieniu do oceny korzyści klinicznej ze stosowania danej terapii przeciwnowotworowej. Jest to punkt końcowy najbardziej wiarygodny i preferowany przez autorów badań klinicznych dotyczących chorób nowotworowych.

Autorzy publikacji „*The ongoing evolution of endpoints in oncology*” [63] zwracają uwagę, iż do oceny przeżycia całkowitego wymagany jest długi okres obserwacji, co jest niewątpliwą wadą tego punktu końcowego. Zalecane jest zatem w przypadku pacjentów leczonych w ramach II lub III linii rozważenie zastosowania surogatów jako bardziej użytecznych do oceny skuteczności poszczególnych form terapii. Ogólnie akceptowanym i często stosowanym zastępczym punktem końcowym w badaniach onkologicznych jest całkowita odpowiedź na leczenie. Znaczenie oceny całkowitej odpowiedzi na leczenie w badaniach typu *single-arm* podkreślają również autorzy „*Guidelines for Industry Clinical Trials Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics*” [79].

Na podstawie danych pochodzących z badań włączonych do przeglądu Lee 2011 [57] wykazano silną korelację pomiędzy odsetkiem odpowiedzi całkowitych (CR rate) a 3-letnim przeżyciem bez punktu końcowego/bez progresji. Podobnej korelacji nie stwierdzono dla przeżycia 5-letniego. Zatem analizowany punkt końcowy może być rozważany jako surogat w ocenie skuteczności terapii w chłoniaku nieziarnicznym.

Dokonując oceny skuteczności chemioterapeutyków stosowanych w białaczkach o ostrym przebiegu należy uwzględnić także dodatkowe korzyści jakie niesie za sobą ich podawanie, w postaci umożliwienia wykonania przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, który stanowi często jedyną szansę na wyleczenie pacjentów z nawrotową lub oporną postacią nowotworu [5].

Najnowsze doniesienia wskazują również na dużą wartość predykcyjną punktu końcowego: ocena choroby resztkowej (*minimal residual disease*), pozwalającego na ocenę skuteczności terapii indukcyjnej bez konieczności oczekiwania na nawrót nowotworu lub zgon [5].

Mając na uwadze zarówno powyższe jak i dostępność danych odnośnie poszczególnych punktów końcowych we włączonych badaniach w analizie zostaną uwzględnione następujące punkty końcowe:

- Przeżycie całkowite (w oparciu o medianę);
- Przeżycie 1-roczone, 3-letnie;
- Odpowiedź na leczenie (całkowita, częściowa, mniej niż częściowa);
- Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych;
- Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane).

5.5. Typ badania

Do przeglądów zostały włączone badania kliniczne I i II fazy, oceniające efektywność kliniczną nelarabiny oraz interwencji alternatywnych w analizowanym wskazaniu.

6. METODYKA ANALIZY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ

6.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] oraz zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2.04.2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce [4].

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTM prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [2];
2. poszerzoną ocenę bezpieczeństwa.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - population) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - intervention) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - comparison) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - outcomes) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - study design) typu badań, których metodyka umożliwi uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest

ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w Rozdziale 5 niniejszego dokumentu.

2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
6. Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
7. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [3].
8. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

6.2. Pytanie kliniczne

Celem przeglądu jest odpowiedź na pytanie: czy stosowanie nelarabiny (Atriance®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową lub chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii i kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych jest bardziej skuteczne i posiada „lepszy” profil bezpieczeństwa w porównaniu z terapią kłofarabiną w skojarzeniu z etopozydem i cyklofosfamidem i schematem Ida-FLAG (pacjenci pediatryczni) oraz w porównaniu ze schematem FLAM (pacjenci dorośli)?

Ekspertyza została wykonana na zlecenie firmy *GSK Services Sp. z o.o.*

6.3. Kryteria włączenia badań pierwotnych do analizy

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

- **populacja:** pacjenci (dorośli i dzieci) z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową lub chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych;
- **interwencja:** nelarabina: 1) w dawce 650 mg/m² podawana w postaci infuzji dożylnych w dniach 1-5, co 21 dni (pacjenci pediatryczni), 2) w dawce 1500 mg/m² podawana w postaci infuzji dożylnych w dniach 1, 3 i 5, co 21 dni (pacjenci dorośli);
- **komparator:** aktualnie stosowane w Polsce opcje terapeutyczne w analizowanym wskazaniu (wg opinii ekspertów medycznych);

Schematy chemioterapii:

- Pacjenci pediatryczni:
 - schemat Ida-FLAG: idarubicyna, fludarabina, cytarabina i G-CSF;
 - kłofarabina w dawce 40 mg/m², w skojarzeniu z etopozydem (dawka 150 mg/m²) oraz cyklofosfamidem (dawka 400 mg/m²);
- Pacjenci dorośli:
 - schemat FLAM: fludarabina, cytarabina i mitoksantron.
- **punkty końcowe:** przeżycie całkowite (mediana przeżycia, odsetek przeżyć 1-roczych, 3-letnich); odpowiedź na leczenie (ogółem, całkowita, częściowa, mniej niż częściowa); czas trwania odpowiedzi; bezpieczeństwo;
- **badania:** typu *head-to-head* z aktywnym komparatorem;

Kryteria wykluczenia z analizy:

- nieadekwatna interwencja: dawka niezgodna z ChPL dla preparatu Atriance®; równoczesne podawanie nelarabiny z innymi chemioterapeutykami (dni: 1 - 5 cyklu); podawanie leczenia skojarzonego w okresie po zakończeniu wlewów z nelarabiny (po 5 dniu cyklu) nie stanowiło kryterium wykluczenia;
- nieadekwatna populacja: niezgodna z ChPL dla preparatu Atriance®; brak sprecyzowania immunofenotypu komórek (linia T lub B); brak sprecyzowania linii leczenia, którą stanowi nelarabina (np. określenie ogólnie *relapse* lub *refractory*); do tej kategorii zaklasyfikowano również badania (w tym *case reports*), w których liczba pacjentów odpowiadających populacji docelowej była ≤ 5 ;
- nieadekwatny sposób przedstawienia wyników: uniemożliwiający ekstrakcję danych dla analizowanej populacji;
- nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki;
- badania wtórne;
- analizy retrospektywne;
- publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych;

Do analizy głównej niniejszego opracowania włączono tylko publikacje w pełnej wersji tekstowej.

W przypadku braku badań *head-to-head* do przeglądu zostaną włączone badania prospektywne typu *singe arm*, w których liczebność populacji odpowiadającej populacji docelowej jest > 5 .

Mając na uwadze wytyczne AOTM do dodatkowej analizy bezpieczeństwa (Rozdz. 10) włączono badania niespełniające predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy głównej, jednakże dostarczające istotne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania nelarabiny.

Do dyskusji włączono badania wtórne będące przeglądami systematycznymi zdefiniowanymi w oparciu o kryteria Cook'a, które spełniają kryteria włączenia do analizowanego problemu decyzyjnego (PICOS) oraz w ramach „Dodatkowych danych dot. Skuteczności” informacje z badań włączonych do głównej części przeglądu dla nelarabiny, dla subpopulacji nie spełniających kryteriów włączenia do przeglądu oraz wyniki analizy retrospektywnej dla populacji pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych.

6.4. Metody identyfikacji badań

6.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano nelarabinę, stosowaną w populacji pacjentów z oporną lub nawrotową postacią T-ALL lub T-LBL.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- o elektroniczne bazy danych:
 - *Medline przez PubMed;*
 - *EMBASE;*
 - *Cochrane Library – bazy Cochrane Reviews, Other Reviews oraz Technology Assessment;*
 - *CRD (Center for Reviews and Dissemination) złożoną z: DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects); NHS EED (NHS Economic Evaluation Database); Health Technology Assessment (HTA) Database;*

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*:

- *przeglądy systematyczne Cochrane (The Cochrane Database of Systematic Reviews);*
- *inne przeglądy doniesień (Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews).*

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przeprowadzono w oparciu o strategię wyszukiwania publikacji w bazie *Pubmed*, a wyniki wyszukiwania przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań wtórnych”.

Strategię wyszukiwania w bazach: *Cochrane, PubMed i EMBASE* zamieszczono w załączniku „Wyszukiwanie badań pierwotnych”, ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniu 27.09.2014r. – 29.09.2014 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia. Podczas selekcji zastosowano kryterium czasowe: zdecydowano o włączeniu przeglądów opublikowanych w przedziale czasowym: 2010 r.-2014 r.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (I.K, W.M.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (K.M.). Stopień zgodności

pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej zidentyfikowano 2 publikacje (Robak 2011, Robak 2013), spełniającą formalne wymogi stawiane przeglądom systematycznym (kryteria Cook'a), w której oceniano efektywność kliniczną nelarabiny w populacji pacjentów z T-ALL/T-LBL.

6.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- rejestry badań klinicznych (w celu identyfikacji badań z użyciem nelarabiny):
 - <http://www.clinicaltrial.gov>.
 - www.gsk-clinicalstudyregister.com

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla nelarabiny nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.).

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Wyszukiwanie przeprowadziły niezależnie 2 osoby (I.K. oraz W.M.), a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – K.M.). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniach 27.09.2014 r.-29.09.2014 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategie wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań pierwotnych”.

Wyszukiwanie badań nieopublikowanych w bazie *clinicaltrials.gov* przeprowadzono w dniu 29.09.2014 r., a wyniki wyszukiwania zamieszczono w rozdziale 6.4.3.

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań porównujących efektywność kliniczną nelarabiny ze schematami chemioterapii: Ida-FLAG, CLF/CFM/EPS oraz FLAM. Nie odnaleziono również badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z ww. schematami.

W związku z powyższym zdecydowano o przygotowaniu przeglądu systematycznego uwzględniającego badania z zastosowaniem nelarabiny w populacji pacjentów z T-ALL lub T-LBL, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.

Dodatkowo celem przedstawienia efektywności klinicznej schematów terapeutycznych stosowanych obecnie w analizowanym wskazaniu w Polsce autorzy niniejszego raportu zdecydowali się na przeprowadzenie osobnego systematycznego wyszukiwania dla schematów chemioterapii: Ida-FLAG i CLF/CFM/EPS (dzieci) oraz FLAM (dorośli). Wyboru wymienionych opcji terapeutycznych jako istniejącej praktyki w leczeniu pacjentów w Polsce dokonano na podstawie konsultacji z ekspertami medycznymi.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania badań z użyciem schematów Ida-FLAG, CLF/CFM/EPS oraz FLAM nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.). Ze względu na fakt, iż w pierwszej kolejności próbowano zidentyfikować przeglądy systematyczne dotyczące badań z zastosowaniem klofarabiny, strategia wyszukiwania dla schematu CLF/CFM/EPS została zaprojektowana szerzej, uwzględniając jedynie klofarabinę, bez zawężania na leczenie skojarzone (cyklofosamid, etopozyd).

W przeglądach dla interwencji alternatywnych uwzględniono badania spełniające predefiniowane kryteria PICO(S) dla nelarabiny w zakresie populacji oraz ocenianych punktów końcowych.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym *Boole’a* (OR). Pomędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (I.K. oraz W.M.), a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – K.M.). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Wyszukiwanie publikacji dotyczących analizowanych schematów chemioterapii w bazach medycznych przeprowadzono w dniach: 27.09.2014r.-29.09.2014r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present“).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań pierwotnych“.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna selekcja na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (I.K. oraz W.M.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem osoby trzeciej (K.M.) na drodze konsensusu.

Na etapie wstępnej selekcji publikacji (na podstawie abstraktów) nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych.

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (na podstawie PICO), z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [3].

Na etapie ostatecznej selekcji publikacji dotyczących schematów Ida-FLAG, CLF/CFM/EPS oraz FLAM zastosowano ograniczenia dotyczące populacji. Kryterium wykluczenia stanowił ponadto sposób przedstawienia wyników w przypadku populacji mieszanej (dzieci i dorośli): łącznie dla wszystkich pacjentów. W przypadku schematu CLF/CFM/EPS zastosowano również ograniczenie dotyczące schematu dawkowania substancji wchodzących w skład schematu (dawkowanie określone w PICO).

Włączeniu do przeglądów podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTM).

Podczas procesu pozyskiwania pełnych tekstów publikacji nie uzyskano dostępu do 2 pozycji:
(1) Yalman, N.; Sarper, N.; Devocioglu, O.; Anak, S.; Eryilmaz, E.; Can, M.; Yenilmez, H.; Agaoglu, L.; Gedikoglu, G. *Fludarabine, Cytarabine, G-CSF and Idarubicin (FLAG-IDA) for the Treatment of Relapsed or Poor Risk Childhood Acute Leukemia. Turk J Pediatr.* 2000, 42, 198-204.

(2) Mitchell, R., J. E. Wagner, B. Hirsch, T. E. Defor, H. Zierhut, and M. L. Macmillan. *Haematopoietic cell transplantation for acute leukaemia and advanced myelodysplastic syndrome in Fanconi anaemia. Br. J. Haematol.* 2014, 164:384-395.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla nelarabiny odnaleziono łącznie: 594 publikacje (Pubmed: 101, Embase: 444, Cochrane: 6, CRD: 2, clinicaltrials.gov: 19; inne źródła (w tym rejestr badań klinicznych GSK): 22), z których 5 (dot. 3 badań) włączono do systematycznego przeglądu badań z zastosowaniem nelarabiny.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań z użyciem klofarabiny (schemat CLF/CFM/EPs) odnaleziono łącznie 1804 publikacje (Pubmed: 360, Embase 1422, Cochrane 22), z których 1 spełniała kryteria włączenia do przeglądu.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań z użyciem schematu Ida-FLAG odnaleziono łącznie 709 publikacji (Pubmed: 70, Embase 628, Cochrane 11), z których żadna nie spełniała kryteria włączenia do raportu.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań z użyciem schematu FLAM odnaleziono łącznie 2003 publikacje (Pubmed: 615, Embase 1374, Cochrane 14), z których 1 spełniała kryteria włączenia do przeglądu.

6.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych w dniu 29.09.2014 r. przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov). Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: oceniana interwencja terapeutyczna: „nelarabine”, „Atriance”, „Arranon”.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 19 badań z czego: 9 zakończonych (*completed*), 3 określone jako *terminated*, 2 aktywne bez rekrutacji (*active not recruiting*) oraz 5 na etapie rekrutacji pacjentów (*recruiting*).

Kryteria włączenia do niniejszego przeglądu spełniało 5 badań. Dwa z nich: NCT00684619 oraz NCT00003545, zidentyfikowano odpowiednio jako badanie *Gökbüget 2011* i *DeAngelo 2007*, włączone do przeglądu badań z zastosowaniem nelarabiny. Informacje dotyczące pozostałych badań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Zestawienie odnalezionych, nieopublikowanych badań klinicznych

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
NCT00866671	<i>Observational Study of Nelarabine in Children and Young Adults</i>	Pacjenci <21 r.ż. z T-ALL lub T-LBL po zastosowaniu ≥ 2 linii leczenia.	NEL 650mg/m ² /dobę przez 5 dni, w cyklu 21-dniowym	obserwacyjne	<i>recruiting</i>
NCT00002970*	<i>506U78 in Treating Patients With Refractory Hematologic Cancer</i>	Pacjenci <21 r.ż. z nawrotową lub oporną postacią T-ALL lub NHL	(I Grupa) NEL przez 5 dni, w cyklu 21-dniowym	faza II	<i>completed</i>

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
NCT00003837*	506U78 in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or T-cell Lymphoblastic Lymphoma	Pacjenci >16 r.ż. z nawrotową lub oporną postacią T-ALL lub T-LBL	NEL w dniach 1,3 i 5, w cyklu 21-dniowym	faza II	completed

*Nie sprecyzowano linii leczenia, którą ma stanowić nelarabina.

6.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych, jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy;
 - dla zmiennych ciągłych: dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia, mediana) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia, mediana).

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoczonych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

6.6. Ocena jakości danych

6.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [2]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytyczną ocenę wiarygodności dokonano zgodnie ze *standardami Cochrane Collaboration*, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);

- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration (Cochrane Handbook, rozdz. 8)* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTM [1].

6.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

7. NELARABINA W LECZENIU PACJENTÓW Z T-ALL I T-LBL, U KTÓRYCH NIE BYŁO REAKCJI NA LECZENIE LUB WYSTĄPIŁA WZNOWA PO ZASTOSOWANIU ≥ 2 SCHEMATÓW CHEMIOTERAPII – SYSTEMATYCZNY PRZEGLĄD BADAŃ

7.1. Populacja pacjentów pediatrycznych

7.1.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy, bez randomizacji oraz grupy kontrolnej (Berg 2005) spełniające kryteria włączenia do przeglądu, w którym oceniano efektywność kliniczną nelarabiny w populacji pacjentów < 21. roku życia z T-ALL lub T-NHL.

7.1.2. Charakterystyka badania

Szczegółową charakterystykę ww. badania zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Charakterystyka badania włączonego do analizy (Berg 2005)

Badanie		Berg 2005
Ocena w skali Jadad		nd
Liczba ośrodków		78 ośrodków na terenie Australii (1), Kanady (5) i USA (72)
Metodyka	typ badania	faza II (podtyp IVC)
	randomizacja	nd
	zaślepienie	badanie typu <i>open-label</i>
	hipoteza badawcza	nie podano, badanie zaprojektowano w metodyce umożliwiającej ocenę efektywności klinicznej nelarabiny podawanej w postaci wlewu dożylnego w dniach 1-5 w cyklach 21-dniowych pacjentom z T-ALL lub T-NHL
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (ogółem, CR, PR, czas trwania odpowiedzi); • analiza przeżycia (całkowite, 1-roczone); • bezpieczeństwo (AEs, SAEs, zgony, utrata z badania).
Utrata pacjentów z badania		<p>łącznie 149 (99%), w tym: 14 z powodu AEs, 97 z powodu braku skuteczności terapii, 38 z innych przyczyn.</p> <p>W populacji docelowej (Grupa II) utracono łącznie 47 (98%) pacjentów.</p>

Badanie	Berg 2005
Analiza ITT	nie dotyczy
Źródła finansowania	Joanne Kurtzberg, BW/GlaxoSmithKline
Publikacje do badania	Berg 2005, protokół badania PGAA2001 z rejestru badań klinicznych GSK, Scientific Discussion (strona EMA)

7.1.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej *Berg 2005* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej (*Berg 2005*)

Kryteria	Berg 2005 (IVC)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek < 21 lat w momencie zdiagnozowania nawrotowego lub opornego nowotworu z komórek T (ostra białaczka limfoblastyczna lub chłoniak nieziarniczny); • Oczekiwana długość życia \geq 8 tyg.; • Punktacja w skali Karnofsky'ego > 50%; • Stężenie bilirubiny < 1,5 mg/dl; • Poziom ALAT < 5x górna granica normy; • Poziom kreatyniny w normie wieku; • Klirens kreatyniny lub wskaźnik filtracji kłębuszkowej > 60 ml/min/1,73².
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Wznowa choroby w obrębie centralnego systemu nerwowego; • Poważne infekcje; • Przyjmowanie innej terapii przeciwnowotworowej; • Radioterapia w obrębie mózgu, rdzenia kręgowego bądź miednicy lub przyjmowanie nitrozomocznika w okresie <6 tyg. przed rozpoczęciem badania; • Neurotoksyczność \geq 2 stopnia ; • Stosowanie nitrozomocznika lub radioterapii; • Ciąża, karmienie piersią.

Do badania *Berg 2005* zakwalifikowano łącznie 153 pacjentów obu płci (111 mężczyzn oraz 42 kobiety), poniżej 21. roku życia, u których rozpoznano białaczkę limfoblastyczną (T-ALL) lub złośliwego chłoniaka nieziarnicznego z komórek T (T-NHL). Osiemnastu pacjentów nie zostało poddanych ocenie pod kątem odpowiedzi na leczenie, natomiast w ocenie bezpieczeństwa stosowania terapii nelarabiną uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku (151 chorych).

Pacjenci włączeni do badania *Berg 2005* zostali podzieleni na 4 grupy w zależności od miejsca lokalizacji wznovy oraz liczby nawrotów:

Grupa I: Pacjenci, u których rozpoznano T-ALL, z liczbą blastów w szpiku \geq 25%, z/bez wznovy pozaszpikowej innej niż w obrębie CNS; pacjenci, u których wystąpiła jedna wznowa choroby lub oporność przynajmniej na jedną próbę indukcji remisji choroby.

Grupa II: Pacjenci, u których rozpoznano T-ALL lub T-NHL (zgodnie z protokołem), z liczbą blastów w szpiku $\geq 25\%$, z/bez wznowy pozaszpikowej innej niż w obrębie CNS, drugą lub kolejną wznową choroby, lekoopornością na przynajmniej jedną próbę reindukcji remisji.

Grupa III: Pacjenci, u których rozpoznano T-ALL lub T-NHL, z pozytywnym wynikiem badania szpiku i płynu mózgowo-rdzeniowego ($> 5\%$ blastów w szpiku, z zajęciem nerwu czaszkowego lub blastami białaczkowymi obecnymi w odwirowanej próbce szpiku).

Grupa IV: Pacjenci, u których rozpoznano T-ALL lub T-NHL, ze wznową pozaszpikową i z odsetkiem blastów w szpiku poniżej 25% (z wyłączeniem wznowy w obrębie CNS).

Szczegółową charakterystykę pacjentów włączonych do ww. grup przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania *Berg 2005*

Parametr	Berg 2005 [^]				
	Grupa I	Grupa II	Grupa III	Grupa IV	
Liczebność populacji, N	37	48	32	34	
Chłopcy, n (%)	31 (83,8)*	29 (60,4)*	24 (75)*	26 (76,5)*	
Dziewczynki, n (%)	6 (16,2)*	19 (39,6)*	8 (25)*	8 (23,5)*	
Wiek w latach, średnia (zakres)	11,39 (0,6 - 21,7)	11,24 (1,8 - 20,0)	10,0 (1,2 - 19,2)	13,31 (2,4 - 21,3)	
Rasa biała, n (%)	22 (59)	31 (65)	20 (63)	22 (65)	
Diagnoza, n (%)	ALL	33 (89)	35 (73)	21 (66)	6 (18)
	LBL	3 (8)	13 (27)	11 (34)	27 (79)
	Inne	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (3)

[^]Uwzględniono wszystkich pacjentów włączonych do poszczególnych grup (leczonych dawką 400, 650 lub 900 mg/m²). *Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Populacja pacjentów przyjmujących dawki właściwe dla poszczególnych grup obejmowała 121 chorych (w tym 106 poddano ocenie). Zgodnie z protokołem (wg *Scientific Discussion*) zakończenie leczenia było zdefiniowane jako przyjęcie dwóch cykli nelarabiny przez pacjentów włączonych do grupy I lub przyjmowanie nelarabiny przez okres maksymalnie 2 lat w przypadku pacjentów pozostałych grup.

7.1.4. Charakterystyka interwencji

W badaniu *Berg 2005* pacjenci otrzymywali nelarabinę w 4 dawkach, w zależności od stopnia zaawansowania choroby (grupy terapeutycznej) oraz czasu włączenia do badania. Początkowo dawka inicjująca leku wynosiła 1200 mg/m². Jednakże po wystąpieniu u jednego z pacjentów neurologicznego zdarzenia niepożądanego w stopniu 4 dawkę obniżono do 900 mg/m², a następnie do 650 mg/m² (ze względu na informacje dot. zdarzeń niepożądanych rejestrowanych w innych

badaniach klinicznych). W grupach 3 i 4 dawkę preparatu zredukowano do 400 mg/m². Dawka 650 mg/m² była właściwą dawką w grupach I i II, natomiast dawka 400 mg/m² w grupach III i IV.

Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Charakterystyka interwencji (Berg 2005)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podawania leku	Czas trwania interwencji
Berg 2005	NEL 400	Nelarabina odpowiednio w dawce: 400 mg/m ² , 650 mg/m ² , 900 lub 1200* mg/m ²	Wlew dożylny	Godzinna infuzja przez 5 kolejnych dni cyklu, co 3 tygodnie przez 2 lata lub do czasu wystąpienia przeciwwskazań do terapii (progresja choroby, zdarzenia niepożądane, brak skuteczności terapii)
	NEL 650			
	NEL 900			
	NEL 1200			

*Dawka inicjująca u pierwszych pacjentów włączonych do badania.

Pacjenci, u których nie rozpoznano zajęcia CNS w przebiegu białaczki, nie otrzymali dokonałowej chemioterapii w trakcie 2 pierwszych cykli nelarabiny. Następnie możliwe było według uznania lekarza prowadzącego zastosowanie 3-sładnikowej dokonałowej chemioterapii (metotreksat, cytarabina, hydrokortyzon) w dawce dostosowanej do wieku pacjentów.

Pacjenci z zajęciem CNS w przebiegu białaczki (grupa III) otrzymali 3-sładnikową dokonałową chemioterapię w 7. dniu po rozpoczęciu leczenia nelarabiną, następnie raz w tygodniu przez 4 tygodnie, w 1. dniu 6. oraz 9. tygodnia i dalej kolejno co 6 tygodni przez 12 tygodni, następnie co 9 tygodni. Zgodnie z protokołem badania okres leczenia nelarabiną mógł wynosić maksymalnie 2 lata.

Ze względu na fakt, iż populację docelową dla preparatu Atriance® stanowią pacjenci, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia zdecydowano o przedstawieniu w głównej części przeglądu w analizie skuteczności klinicznej wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie dla pacjentów zakwalifikowanych do grupy II leczonych dawką 650 mg/m² (dawka rekomendowana wg ChPL dla preparatu Atriance®). Analiza przeżycia została przedstawiona dla wszystkich pacjentów włączonych do grupy II. Dane dotyczące skuteczności nelarabiny w pozostałych grupach pacjentów (ocena odpowiedzi na leczenie i analiza przeżycia) oraz pacjentów grupy II leczonych dawkami innymi niż rekomendowana (ocena odpowiedzi na leczenie) zostały przedstawione w rozdziale „Dodatkowe dane dotyczące skuteczności”.

Ze względu na sposób przedstawienia danych przez autorów badania (w poddziale na subpopulacje pod względem przyjmowanych dawek NEL nie zaś zaawansowania choroby) w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów leczonych dawką 650 mg/m², niezależnie od grupy, do której zostali pierwotnie zakwalifikowani. Wyniki dla pacjentów przyjmujących pozostałe dawki przedstawiono w Dodatkowej analizie bezpieczeństwa.

7.1.5. Skuteczność kliniczna

W eksperymencie *Berg 2005* włączonym do niniejszej analizy skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano w oparciu o poniższe punkty końcowe:

- odpowiedź na leczenie (ogółem, całkowita, częściowa, czas trwania odpowiedzi);
- analiza przeżycia (ogółem, 1-rocze).

Szczegółowe informacje na temat sposobu przedstawienia analizowanych punktów końcowych podano w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (*Berg 2005*)

Badanie	Punkt końcowy	Sposób przedstawienia wyników
<i>Berg 2005</i>	Odpowiedź na leczenie ogółem	Liczy i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie
	Całkowita odpowiedź na leczenie (CR, <i>complete response</i>)	Liczy i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie
	Częściowa odpowiedź na leczenie (PR, <i>partial response</i>)	Liczy i odsetki pacjentów, u których wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie
	Czas trwania odpowiedzi na leczenie	Mediana czasu trwania odpowiedzi (od wystąpienia odpowiedzi do nawrotu choroby, zgonu lub utraty kontaktu)
	Przeżycie ogółem	Mediana przeżycia całkowitego (95% CI), zdefiniowanego jako okres od rozpoczęcia leczenia do zgonu
	Przeżycie 1-rocze	Liczy i odsetki pacjentów, którzy przeżyli 1 rok od chwili rozpoczęcia terapii

Pacjenci, biorący udział w próbie klinicznej *Berg 2005*, byli poddawani badaniu przedmiotowemu codziennie w czasie podawania nelarabiny, raz w tygodniu w czasie trwania cyklu oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu chemioterapii. Pełną analizę krwi przeprowadzano co drugi dzień w czasie leczenia nelarabiną, następnie cotygodniowo w trakcie kolejnych dni cyklu. Badanie poziomu elektrolitów, stężenia azotu mocznikowego oraz poziomu kreatyniny wykonywano raz w tygodniu. Ocena poziomu bilirubiny, ALAT, białka ogółem, albumin, wapnia, fosforu, magnezu, kwasu moczowego i analiza moczu były przeprowadzane przed rozpoczęciem każdego cyklu chemioterapii. U pacjentów z białaczką biopsję aspiracyjną szpiku wykonano w 21. dniu pierwszego oraz drugiego cyklu. Jeżeli biopsja aspiracyjna wykazała całkowitą odpowiedź na leczenie, kolejne badanie wykonano również w 9. tygodniu trwania terapii.

Całkowitą odpowiedź na leczenie stwierdzono na podstawie M1 < 5% blastów, z uwzględnieniem prawidłowej ilości komórek szpiku. Częściową odpowiedź na leczenie stwierdzano na podstawie M2 < 25% blastów. Ocena częściowej odpowiedzi na leczenie nie uwzględniała wyników badania krwi pacjentów.

Ze względu na rozbieżności pomiędzy wynikami dotyczącymi analizowanych punktów końcowych w dokumentach źródłowych do badania zdecydowano o przedstawieniu danych pochodzących

z publikacji Berg 2005, a w razie braku danych o przedstawieniu informacji pochodzących z pozostałych źródeł.

7.1.5.1. Odpowiedź na leczenie

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o odpowiedź na leczenie (ogółem, częściowa, całkowita) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13.
Liczby i odsetki pacjentów grupy II leczonych NEL w dawce 650 mg/m² i poddanych ocenie, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (ogółem, całkowita, częściowa) (Berg 2005)

Punkt końcowy	Badanie	Grupa	N ¹	n (%)	Mediana [tyg.]	95% CI
Odpowiedź na leczenie ogółem	Berg 2005	II	30	8*(27)	-	(11; 23)
Całkowita odpowiedź na leczenie			30	7 (23,3)*	-	-
Częściowa odpowiedź na leczenie			30	1 (3,3)*	-	-
Czas trwania odpowiedzi na leczenie ²			39	-	12,3	-

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.¹Liczba pacjentów, u których przeprowadzono ocenę odpowiedzi.²Na podstawie dokumentu *Scientific discussion* (EMA).

7.1.5.2. Analiza przeżycia

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące przeżycia całkowitego oraz przeżycia 1-rocznego wśród pacjentów grupy II.

Tabela 14.
Analiza przeżycia pacjentów grupy II (Berg 2005)

Punkt końcowy	Badanie	Grupa	N	n (%)	Mediana przeżycia całkowitego [tyg]	95% CI
Przeżycie całkowite ¹	Berg 2005	II	39	-	13,1	(8,7; 17,4)
Przeżycie 1-roczne ¹			39	6*(14)	-	(3; 26)

¹Zgodnie z *Scientific Discussion* (EMA), dla wszystkich pacjentów grupy II poddanych ocenie.

7.1.5.3. Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych

Częstość wykonywania przeszczepów komórek macierzystych nie stanowiła punktu końcowego ocenianego w badaniu Berg 2005. Niemniej jednak przedstawiono informację, iż w grupie II w czasie trwania badania (zgodnie z definicją maksymalnie dwa lata leczenia nelarabiną) przeszczepowi poddano 5 pacjentów (wg *Scientific discussion*).

Tabela 15.
Liczba i odsetek pacjentów grupy II, u których wykonano przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (Berg 2005)

Punkt końcowy	Badanie	Grupa	N	n (%)
Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych ¹	Berg 2005	II	39	5 (13)

¹Zgodnie z *Scientific Discussion* (EMA), dla wszystkich pacjentów grupy II poddanych ocenie.

7.1.6. Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa stosowania nelarabiny w badaniu *Berg 2005* przeprowadzono w oparciu o utratę pacjentów z badania, zdarzenia niepożądane ogółem oraz ciężkie zdarzenia niepożądane.

Ze względu na fakt, iż próba kliniczna *Berg 2005* jest badaniem klinicznym II fazy, a zatem ocenia związek pomiędzy dawką a efektem działania substancji (co skutkuje ustaleniem dawki stosowanej w kolejnych fazach badań) wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione nie w podziale na poszczególne grupy pacjentów (I-IV), ale na poszczególne dawki nelarabiny, którymi leczeni byli pacjenci. Ze względu na fakt, iż dawkę rekomendowaną w populacji pacjentów pediatrycznych stanowi 650 mg/m² zdecydowano o przedstawieniu w niniejszej części przeglądu wyników dotyczących jedynie ww. dawki. Dane dla pozostałych dawek przedstawiono w rozdziale „Dodatkowa analiza bezpieczeństwa”.

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (za wyjątkiem punktu końcowego: utrata pacjentów z badania, w którym uwzględniono wszystkich pacjentów włączonych do poszczególnych grup).

7.1.6.1. Utrata pacjentów z badania

W tabeli poniżej przedstawiono liczby i odsetki pacjentów grupy II, których utracono z badania ogółem i z poszczególnych przyczyn.

Tabela 16.
Liczby i odsetki pacjentów grupy II, których utracono z badania (Berg 2005)

Utrata z badania	Berg 2005
	Grupa II N=48
Ogółem n (%)	47 (98)
Z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%)	5 (10)
Z powodu braku skuteczności terapii, n (%)	30 (62)
Z innych przyczyn, n (%)	12 (25)

7.1.6.2. Zdarzenia niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych rejestrowanych w trakcie trwania terapii nelarabiną w grupie pacjentów leczonych zalecaną dawką nelarabiny (650 mg/m²), niezależnie od grupy, do której zostali przypisani poszczególni pacjenci przed rozpoczęciem badania. Wyodrębnienie wyników jedynie dla populacji docelowej (Grupa II) nie było możliwe ze względu na sposób prezentacji danych w źródłach do badania *Berg 2005*.

Tabela 17.
Liczby i odsetki pacjentów leczonych NEL w dawce 650 mg/m², u których wystąpiły najczęściej rejestrowane (> 10 w całej populacji pacjentów) zdarzenia niepożądane (AEs) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) (*Berg 2005*)

Zdarzenie niepożądane	Berg 2005
	N=84 ¹ NEL 650 mg/m ²
AEs ogółem, n (%)	66 (79)
SAEs ogółem, n (%)	17 (20)
SAEs związane z leczeniem, n (%)	13 (15,5)*
Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%)	3 (4)
Zdarzenia niepożądane (AEs)	
Drżenie, n (%)	3 (4)
Niepokój, n (%)	1 (1)
Ból głowy, n (%)	14 (17)
Senność, n (%)	6 (7)
Halucynacje, n (%)	3 (4)
Nudności, n (%)	2 (2)
Wymioty, n (%)	8 (10)
Infekcje ogółem, n (%)	4 (5)
Infekcje bakteryjne, n (%)	1 (1)
Trombocytopenia, n (%)	25 (30)
Leukopenia, n (%)	32 (38)
Obniżenie poziomu hemoglobiny, n (%)	32 (38)
Neutropenia, n (%)	31 (37)
Depresja szpiku kostnego, n (%)	2 (2)
Obniżenie stężenia magnezu we krwi, n (%)	5 (6)
Obniżenie stężenia potasu we krwi, n (%)	9 (11)
Wzrost stężenia kreatyniny we krwi, n (%)	5 (6)
Wzrost stężenia bilirubiny we krwi, n (%)	8 (10)
Obniżenie stężenia albuminy we krwi, n (%)	8 (10)
Wzrost stężenia transaminaz, n (%)	10 (12)
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)	
Ból głowy, n (%)	1 (1)
Neuropatia obwodowa, n(%)	7*(8)*

Zdarzenie niepożądane	Berg 2005
	N=84 ¹ NEL 650 mg/m ²
Astenia, n (%)	1 (1)
Ataksja, n (%)	1 (1)
Drgawki, n (%)	3 (4)
Drgawki typu grand mal, n (%)	1 (1)
Encefalopatia, n (%)	1 (1)
Niedoczulica, n (%)	3 (4)
Parestezje, n (%)	1 (1)
Powiększenie wątroby, n (%)	1 (1)
Gorączka, n (%)	1 (1)
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, n (%)	1 (1)
Grzybicze zapalenie płuc, n (%)	1 (1)
Neutropenia, n (%)	1 (1)
Hipofosfatemia, n (%)	1 (1)
Wzrost stężenia bilirubiny we krwi, n (%)	2 (2)
Nadciśnienie ogółem, n (%)	1 (1)
Nadciśnienie wrotne, n (%)	1 (1)
Niedotlenienie, n (%)	1 (1)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.¹Zgodnie z protokołem badania PGAA2001.

Autorzy badania szczególną uwagę poświęcili zdarzeniom niepożądanym związanym z układem nerwowym. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie ww. zdarzeń rejestrowanych wśród pacjentów leczonych dawką 650 mg/m², w podziale na stopnie nasilenia oraz obszar, którego dotyczy AE.

Tabela 18.
Liczby i odsetki pacjentów leczonych NEL w dawce 650 mg/m², u których wystąpiły neurologiczne zdarzenia niepożądane w obrębie CNS lub PNS w poszczególnym stopniu nasilenia (Berg 2005)

Neurologiczne AEs	Stopień nasilenia	Berg 2005
		N=83 ¹ NEL 650 mg/m ²
Centralny układ nerwowy, n (%)*	1	11 (13,3)
	2	8 (9,6)
	3	1 (1,2)
	4	2 (2,4)
	5	1 (1,2)
Obwodowy układ nerwowy, n (%)*	1	3 (3,6)
	2	7 (8,4)
	3	6 (7,2)
	4	0 (0)
	5	0 (0)

¹Zgodnie z publikacją Berg 2005.*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

7.2. Populacja pacjentów dorosłych

7.2.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 2 badania, *DeAngelo 2007* i *Gökbuget 2011*, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nelarabiny w populacji pacjentów dorosłych i spełniające kryteria włączenia do przeglądu.

7.2.2. Charakterystyka badania

Szczegółową charakterystykę ww. badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.
Charakterystyka badań włączonych do przeglądu (*DeAngelo 2007, Gökbuget 2011*)

Badanie		<i>DeAngelo 2007</i>	<i>Gökbuget 2011</i>
Ocena w skali Jadad		nd	nd
Liczba ośrodków		wieloośrodkowe	wieloośrodkowe
Metodyka	typ badania	faza II (IVC)	faza II (IVC)
	randomizacja	nd	nd
	zaślepienie	nd	nd
	hipoteza badawcza	nie podano, badanie zaprojektowano w metodyce umożliwiającej ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nelarabiny u dorosłych pacjentów z T-ALL lub T-LBL	nie podano, badanie zaprojektowano w metodyce umożliwiającej ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nelarabiny u dorosłych pacjentów z T-ALL lub T-LBL oraz ocenę możliwości wykonania przeszczepu po zastosowaniu nelarabiny
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie (ogółem, CR, CR + CRi, PR, mniejsza niż PR, czas trwania odpowiedzi); Analiza przeżycia (całkowite, 1-roczone, wolne od objawów choroby); Bezpieczeństwo (AEs ogółem i w stopniu 3-4, zgony, utrata z badania). 	<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie (ogółem, CR, PR); Analiza przeżycia (całkowite, 1-roczone, wolne od objawów choroby); Bezpieczeństwo (AEs, SAEs, zgony, utrata z badania).
Utrata pacjentów z badania		łącznie 31 pacjentów, w tym: 14 (36%) z powodu progresji lub nawrotu, 14 (36) z powodu braku skuteczności terapii, 3 (8%) z powodu zdarzeń niepożądanych,	w trakcie pierwszego cyklu NEL utracono łącznie 3 pacjentów, w tym 1 z powodu neurotoksyczności, 1 z powodu zgonu i 1 z powodu progresji; Do czasu analizy wyników utracono łącznie 113 pacjentów, w tym 111 z powodu zgonu, 2 utracono w czasie okresu obserwacji
Analiza ITT		nd	nd

Badanie	DeAngelo 2007	Gökbüget 2011
Źródła finansowania	Częściowo granty przyznane przez National Cancer Institute dla Cancer and Leukemia Group B	Johann Wolfgang Goethe University Hospitals
Publikacje do badania	DeAngelo 2007, Scientific Discussion (strona EMA)	Gökbüget 2011

²Na podstawie informacji z clinicaltrials.gov dla badania NCT00684619.

7.2.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z analizowanych prób klinicznych (DeAngelo 2007, Gökbüget 2011) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z analizowanych prób klinicznych (DeAngelo 2007, Gökbüget 2011)

Kryteria	DeAngelo 2007	Gökbüget 2011
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Wiek > 16 lat; Nawrotowy lub oporny na co najmniej jedną linię leczenia nowotwór z komórek T (ostra białaczka limfoblastyczna lub chłoniak limfoblastyczny); 	<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 15 lat*; Nawrotowy lub oporny nowotwór z komórek T (ostra białaczka limfoblastyczna lub chłoniak limfoblastyczny);
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Zajęcie CNS przez komórki białaczki lub chłoniaka, które wymagałoby radioterapii dokałowej lub czaszkowo-mózgowej; ≥3 stopień neurotoksyczności na leki podczas poprzednich linii leczenia; Schorzenia z napadami drgawkowymi w wywiadzie; Neuropatia w stopniu ≥2 niezależnie od przyczyny. 	<ul style="list-style-type: none"> Zajęcie CNS przez komórki białaczki lub chłoniaka, które wymagałoby radioterapii dokałowej lub czaszkowo-mózgowej; ≥3 stopień neurotoksyczności na leki w wywiadzie; Schorzenia z napadami drgawkowymi w wywiadzie; Przyjmowanie chemioterapii w okresie 7-10 dni poprzedzających włączenie do badania.

*Autorzy badania podają, iż analiza została ograniczona do pacjentów w wieku ≥18 lat.

Do badania DeAngelo 2007 włączono 40 pacjentów, z których 39 przyjęło co najmniej jedną dawkę leku i zostało uwzględnionych w analizie wyników.

Do badania Gökbüget 2011 włączono 133 pacjentów. Siedmiu pacjentów wykluczono z analizy ze względu na: wiek <18 lat (3 pacjentów) lub obecność jedynie MRD (4 pacjentów). Charakterystykę pozostałych 126 pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Szczegółową charakterystykę pacjentów włączonych do analizowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania (DeAngelo 2007, Gökbüget 2011)

Parametr		DeAngelo 2007	Gökbüget 2011
Liczebność populacji, N		39	126
Chłopcy, n (%)		32 (82)	93 (74)
Dziewczynki, n (%)		7 (18)	33 (26)
Wiek w latach, mediana (zakres)		34 (16 – 66)	33 (18 – 81)
Rasa biała, n (%)		27 (69)	bd
Diagnoza, n (%)	T-ALL	26 (67)	107 (85)
	T-LBL	13 (33)	19 (15)
Status choroby, n (%)	Oporność na I linię leczenia	11 (28)	13 (10)
	Pierwszy nawrót po chemioterapii		73 (58)
	Drugi nawrót po chemioterapii	28 (72) ¹	13 (10)
	Nawrót po przeszczepie komórek krwiotwórczych	0 (0)	27 (21)

¹Uwzględniono pacjentów opornych na >1 linię leczenia lub, u których nastąpił nawrót po >1 linii leczenia.

Zgodnie z kryteriami włączenia do przeglądu badań dla nelarabiny w dalszej części analizy uwzględniono wyniki jedynie dla subpopulacji pacjentów, u których nastąpił drugi nawrót po chemioterapii (badanie Gökbüget 2011) oraz wyszczególnionych jako pacjenci, którzy przyjęli więcej niż jedną linię leczenia (obejmuje zarówno oporność jak i nawrót po terapii) (badanie DeAngelo 2007). Wyniki dotyczące pozostałych grup pacjentów zostały przedstawione w rozdziale „Dodatkowe dane dotyczące skuteczności”.

7.2.4. Charakterystyka interwencji

Szczegółowe informacje dotyczące interwencji zastosowanej w analizowanych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22.
Charakterystyka interwencji (DeAngelo 2007, Gökbüget 2011)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podawania leku	Czas trwania interwencji
DeAngelo 2007	NEL	dawka początkowa: 2200 ¹ mg/m ² , obniżona do 1500 mg/m ²	infuzja dożylna	2h w dniach 1,3 i 5, w cyklach 21-dniowych
Gökbüget 2011	NEL	1500 mg/m ²		

¹Dawkę 2200 mg/m² przyjęło 3 pacjentów badania DeAngelo 2007.

W badaniu *Gökbuget 2011* dopuszczano podanie leków przeciwwymiotnych lub czynnika wzrostu (ang. *growth factor*) w trakcie trwania leczenia, jednakże protokół badania nie zakładał wymienionych form terapii. Profilaktyka przeciwwymiotna z użyciem steroidów była zabroniona w badaniu *DeAngelo 2007*.

W obu badaniach wszyscy pacjenci przyjęli co najmniej jedną dawkę NEL. Zakres całkowitej dawki podanej jednemu pacjentowi w badaniu *DeAngelo 2007* wynosił od 4,3 do 26,9 g/m², terapia trwała średnio 68 dni (10–451).

Liczby oraz odsetki pacjentów analizowanych badań, którzy otrzymali 1, 2, 3, 5 lub 6 cykli chemioterapii, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Liczby i odsetki pacjentów poddanych poszczególnym cyklom chemioterapii (*DeAngelo 2007*, *Gökbuget 2011*)

Liczba cykli NEL	<i>DeAngelo 2007</i>	<i>Gökbuget 2011</i>
	Liczba pacjentów, n (%)*	Liczba pacjentów, n (%)
1	14 (35,9)	66*(52,4)*
2	17 (43,6)	40*(31,7)
3	5 (12,8)	15 (12)
5	2 (5,1)	0 (0)
6	1 (2,6)	0 (0)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

7.2.5. Skuteczność kliniczna

W badaniach *DeAngelo 2007* i *Gökbuget 2011* skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano w oparciu o poniższe punkty końcowe:

- Odpowiedź na leczenie (ogółem, całkowita z/bez poprawy hematologicznej, częściowa, czas trwania odpowiedzi);
- Analiza przeżycia (całkowite, 1-roczone);
- Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (analiza retrospektywna w badaniu *DeAngelo 2007*, dane zbierane prospektywnie w badaniu *Gökbuget 2011*).

Szczegółowe informacje na temat sposobu przedstawienia analizowanych punktów końcowych, dla których zamieszczono dane uzyskane w subpopulacji pacjentów, u których zastosowano co najmniej jedno leczenie indukcyjne podano w poniższej tabeli.

Tabela 24.
Charakterystyka uwzględnionych w przeglądzie punktów końcowych (DeAngelo 2007, Gökbüget 2011)

Badanie	Punkt końcowy	Sposób przedstawienia wyników
DeAngelo 2007	Przeżycie całkowite	Mediana przeżycia całkowitego (95% CI)
	Przeżycie 1-roczone	Liczy i odsetki pacjentów, którzy przeżyli 1 rok od chwili rozpoczęcia badania
	Odpowiedź na leczenie ogółem (CR+CRi+PR)	Liczy i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita, całkowita z/bez odnowy hematologicznej lub częściowa odpowiedź na leczenie
	Całkowita odpowiedź na leczenie z/bez całkowitej odnowy hematologicznej (CR + CRi)	Liczy i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie z/bez pełnej odnowy hematologicznej
	Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	Liczy i odsetki pacjentów, u których wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie
	Mniej niż częściowa odpowiedź na leczenie	Liczy i odsetki pacjentów, u których wystąpiła mniej niż częściowa odpowiedź na leczenie
	Czas trwania odpowiedzi na leczenie	Zakres czasu trwania odpowiedzi na leczenie
Gökbüget 2011	Całkowita odpowiedź na leczenie	Liczy i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie
	Przeżycie całkowite	Mediana przeżycia całkowitego (95% CI)
	Przeżycie 1-roczone	Liczy i odsetki pacjentów, którzy przeżyli 1 rok od chwili rozpoczęcia badania
	Przeżycie 3-letnie	Liczy i odsetki pacjentów, którzy przeżyli 3 lata od chwili rozpoczęcia badania

W badaniu DeAngelo 2007 wystąpienie odpowiedzi na leczenie stwierdzano na podstawie wyników biopsji szpiku kostnego, w którym główne kryterium oceny dotyczyło ilości blastów szpiku kostnego. Całkowitą odpowiedź na leczenie dla ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej zdefiniowano na podstawie wyników biopsji szpiku kostnego oraz wyników badań krwi (ilość neutrofilii przekraczająca 1 500/ μ l, ilość płytek krwi większa niż 100 000/ μ l, brak blastów w krwi obwodowej, mniej niż 5% blastów w szpiku kostnym, różnorodność komórek linii hematopoetycznej > 20%). Dla pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego kryteria definiujące ten punkt końcowy były podobne do kryteriów dla ostrej białaczki limfoblastycznej. Kryterium odpowiedzi całkowitej w badaniu Gökbüget 2011 obejmowało jedynie ilość blastów w szpiku (<5%) zaś odpowiedzi częściowej <25% oraz dodatkowo u pacjentów z zajęciem pozaszpikowym wymagana była redukcja objawów o co najmniej 50%.

Całkowita odpowiedź na leczenie bez pełnej odnowy hematologicznej dla ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej została zdefiniowana w oparciu o wyniki badania krwi oraz biopsji szpiku kostnego. Kryterium obejmowało ilość blastów mniejszą niż 5%, ilości neutrofilii większą niż 1 500/ μ l, liczbę płytek krwi większą niż 100 000/ μ l, a także brak objawów choroby. Dla pacjentów

z rozpoznaniem chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego kryteria definiujące całkowitą odpowiedź na leczenie były podobne do kryteriów dla ostrej białaczki limfoblastycznej.

Częściowa odpowiedź na leczenie dla ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej określona została tymi samymi kryteriami, co odpowiedź całkowita, z wyjątkiem kryteriów dotyczących obrazu morfologicznego szpiku kostnego, które zostały zdefiniowane jako 50% redukcja blastów szpiku, przy założeniu, iż całkowita ilość komórek blastycznych wynosi 5–25%.

Częściowa odpowiedź na leczenie dla chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego została zdefiniowana jako co najmniej 50% redukcja średnicy zmian w porównaniu z stanem przed leczeniem. W badaniu *DeAngelo 2007* analizę odpowiedzi przeprowadzano w 22 dniu cyklu leczenia.

Ze względu na fakt, iż populację docelową dla preparatu Atriance® stanowią pacjenci, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia zdecydowano o przedstawieniu w dalszej części dokumentu wyników jedynie dla ww. subpopulacji (w analizie skuteczności). Wyniki dotyczące skuteczności terapii w pozostałych subpopulacjach pacjentów przedstawiono w Dodatkowych danych dotyczących skuteczności. Natomiast biorąc pod uwagę sposób przedstawienia wyników dotyczących bezpieczeństwa, w głównej części przeglądu przedstawiono dane dotyczące całej populacji pacjentów obu analizowanych badań.

Ze względu na rozbieżności pomiędzy wynikami dotyczącymi analizowanych punktów końcowych w dokumentach źródłowych do badania *DeAngelo 2007*, zdecydowano o przedstawieniu danych pochodzących z publikacji *DeAngelo 2007*, a w razie braku danych o przedstawieniu informacji pochodzących z *Scientific Discussion*.

7.2.5.1. Odpowiedź na leczenie

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o odpowiedź na leczenie (ogółem, częściowa, całkowita) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25.
Liczby i odsetki pacjentów, u których analizowano odpowiedź na leczenie NEL (*DeAngelo 2007*, *Gökbuget 2011*)

Odpowiedź na leczenie	Badanie	N	n (%)	95% CI
Odpowiedź na leczenie ogółem (CR + CRi + PR)	<i>DeAngelo 2007</i>	28	10 (36)	(19; 56)
Całkowita odpowiedź na leczenie z/bez pełnej odnowy hematologicznej (CR + CRi)	<i>DeAngelo 2007</i>	28	8 (29)	(13; 49)
	<i>Gökbuget 2011</i> ¹	13	6 (46)	bd
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	<i>DeAngelo 2007</i>	28	2 (7)	(1; 24)
Mniej niż częściowa odpowiedź na leczenie	<i>DeAngelo 2007</i>	28	18 (64)	bd

¹Określono jako całkowita odpowiedź na leczenie.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie w badaniu *DeAngelo 2007* mieścił się w zakresie od 15,1 do 195,4 tygodni.

7.2.5.2. Analiza przeżycia

Szczegółowe informacje dotyczące przeżycia całkowitego, przeżycia 1-rocznego oraz przeżycia 3-letniego dla subpopulacji pacjentów, u których zastosowano wcześniej więcej niż jedno leczenie indukujące przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26.
Analiza przeżycia pacjentów leczonych NEL, u których zastosowano >1 leczenie indukujące (*DeAngelo 2007, Gökbuğet 2011*)

Punkt końcowy	Badanie	N	n (%)	Mediana [tyg]	95% CI
Przeżycie całkowite	<i>DeAngelo 2007</i>	28	-	20,3	(10,4; 36,4)
Przeżycie 1-roczne	<i>DeAngelo 2007</i>	28	7*(25)	-	(11; 42)
	<i>Gökbuğet 2011</i>	13	1*(9)	-	-
Przeżycie 3-letnie	<i>Gökbuğet 200=11</i>	13	0 (0)	-	-

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Podczas analizy danych zawartych w dostępnych źródłach stwierdzono rozbieżności pomiędzy publikacją *DeAngelo 2007* a *Scientific Discussion* (EMA). Dane zamieszczone w tabeli pochodzą z publikacji *DeAngelo 2007*. W drugim z wymienionych źródeł wartość przeżycia całkowitego wynosi 20,6 tyg., a odsetek 1-roczyń przeżyć osiąga wartość 29%.

7.2.5.3. Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych

Częstość wykonywania przeszczepów komórek macierzystych w trakcie leczenia nelarabiną oraz monitoring przyjęcia przeszczepu nie stanowiły punktu końcowego ocenianego w badaniu *DeAngelo 2007*. Niemniej jednak na prośbę ekspertów FDA powyższe dane zebrano retrospektywnie i przedstawiono ogółem dla całej populacji włączonej do badania *DeAngelo 2007*. Wśród pacjentów leczonych nelarabiną w badaniu *DeAngelo 2007* wykonano łącznie 7 przeszczepów macierzystych komórek krwiotwórczych, w tym u: 4 pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie nelarabiną, 1 z odpowiedzią bez pełnej odnowy hematologicznej oraz 2 bez odpowiedzi na leczenie.

Pełne przyjęcie przeszczepu udokumentowano u 3 z 7 pacjentów, 1 pacjent zmarł w krótkim czasie po przeszczepie. Przyjęcia przeszczepu nie stwierdzono u 2 pacjentów. Niemniej jednak fakt, iż 3 lata po przeszczepie nadal pozostawali przy życiu sugeruje, że przyjęcie nastąpiło. Dane dotyczące przyjęcia przeszczepu nie były dostępne dla 1 pacjenta, który 4 lata po przeszczepie pozostawał przy życiu.

W badaniu *Gökbuget 2011* przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych przeprowadzono łącznie u 80% pacjentów badania, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie nelarabiną (tj. 36 pacjentów). Mediana czasu od potwierdzenia wystąpienia odpowiedzi do wykonania przeszczepu wynosiła 21 dni (zakres: 7 – 104). Przeżycie 3-letnie pacjentów z przeszczepem wynosiło 41% dla pacjentów leczonych >1 cyklem nelarabiny oraz 32% dla pacjentów, którzy przyjęli tylko 1 cykl nelarabiny.

Tabela 27.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wykonano przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (*DeAngelo 2007, Gökbuget 2011*)

Punkt końcowy	Badanie	N	n (%)
Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych ¹	<i>DeAngelo 2007</i>	39	7 (17,9)*
	<i>Gökbuget 2011</i>	126	36 (28,6)*

¹Dla całej populacji pacjentów włączonych do badania.*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

7.2.6. Bezpieczeństwo

Ze względu na sposób przedstawienia wyników dotyczących bezpieczeństwa przez autorów badań: *DeAngelo 2007* oraz *Gökbuget 2011* analiza bezpieczeństwa stosowania nelarabiny zostanie przedstawiona łącznie, dla całej populacji pacjentów włączonych do uwzględnionych badań.

7.2.6.1. Zgony

W badaniach *DeAngelo 2007* oraz *Gökbuget 2011* analizowano wystąpienie zgonów wśród pacjentów włączonych do badania.

Tabela 28.
Liczby i odsetki pacjentów przyjmujących NEL, u których wystąpił zgon ogółem i z poszczególnych przyczyn (*DeAngelo2007, Gökbuget 2011*)

Zgony	Badanie	N	n (%)
Ogółem	<i>DeAngelo 2007</i>	39	34 ¹ (87)
	<i>Gökbuget 2011</i>	126	1 ² (1), 111 ¹ (88)
Związane z leczeniem	<i>DeAngelo 2007</i>	39	0 (0)
Związane z chorobą		39	31 (79)*

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.¹ Liczba zgonów zarejestrowana do czasu powstawania publikacji.

²Podano liczbę zgonów w trakcie 3 cykli NEL.

7.2.6.2. Utrata pacjentów z badania

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29.
Liczby i odsetki pacjentów, których utracono z badania ogółem i z poszczególnych przyczyn (DeAngelo 2005, Gökbuget 2011)

Utrata pacjentów z badania	Badanie	N*	n (%)
Ogółem	DeAngelo 2007	39	bd
	Gökbuget 2011	126	2 ¹ (2)
Z powodu zdarzeń niepożądanych	DeAngelo 2007	39	3 (8)*
Z powodu progresji lub nawrotu choroby		39	14 (36)
Z powodu braku skuteczności terapii		39	14 (36)
Inne		39	5*(13)*

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.¹W okresie przyjmowania 1-3 cykli NEL.

7.2.6.3. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3-4

W badaniu *DeAngelo 2007* nie stwierdzono wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 5. W tabelach poniżej przedstawiono informacje dotyczące częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 – 4 w badaniu *DeAngelo 2007* oraz zdarzeń niepożądanych związanych z neurotoksycznością zarejestrowanych w badaniu *Gökbuget 2011*.

Tabela 30.
Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w stopniu 3-4 (*DeAngelo 2007*)

Zdarzenie niepożądane	Liczba zdarzeń (%)	
	stopień 3	stopień 4
Neutropenia	5 (13)	11 (29)
Trombocytopenia	7 (18)	6 (16)
Anemia	6 (16)	2 (5)
Nadciśnienie	1 (3)	0 (0)
Wzrost poziomu AspAT	1 (3)	1 (3)
Wzrost poziomu ALAT	1 (3)	1 (3)
Podwyższony poziom bilirubiny	2 (5)	0 (0)
Infekcje (bezwzględna liczba neutrofilów – ANC)	1 (3)	1 (3)
Gorączka neutropeniczna	3 (8)	0 (0)
Afazja	1 (3)	0 (0)
Halucynacje	1 (3)	0 (0)
Stany depresyjne	0 (0)	1 (3)

Zdarzenie niepożądane	Liczba zdarzeń (%)	
	stopień 3	stopień 4
Depresja	1 (3)	0 (0)
Dezorientacja	1 (3)	0 (0)
Obwodowa neuropatia	1 (3)	0 (0)
Napad padaczkowy	1 (3)	0 (0)
Biegunka	1 (3)	0 (0)
Zmęczenie	6 (16)	1 (3)
Słabość mięśni	4 (11)	0 (0)
Ból mięśni	1 (3)	0 (0)

Tabela 31.
Liczba cykli podczas których rejestrowano poszczególne zdarzenia niepożądane związane z neurotoksycznością ogółem oraz w stopniu 3-4 (Gökbüget 2011)

Zdarzenie niepożądane	Liczba cykli		
	ogółem, n (%)*	stopień 3, n	stopień 4, n
Zaburzenia funkcji poznawczych	9 (4)	1	5
Dezorientacja	9 (4)	3	3
Zaburzenia świadomości	1 (0,5)	1	0
Zawroty głowy	13 (6)	2	2
Zmęczenie	1 (0,5)	bd	0
Zespół Guillan-Barre	1 (0,5)	1	0
Halucynacje	4 (2)	2	2
Bezsensowność	2 (1)	1	0
Zaburzenia pamięci	7 (3)	1	3
Zmiany nastroju	12 (6)	4	0
Neuropatia	5 (2)	1	0
Niepokój	4 (2)	0	1
Senność	1 (0,5)	1	0
Drżenie	4 (2)	2	0

*W przeliczeniu na łączną liczbę cykli N = 201.

8. KLOFARABINA W SKOJARZENIU Z CYKLOFOSFAMIDEM I ETOPOZYDEM LUB SCHEMAT IDA-FLAG W LECZENIU PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH Z T-ALL/T-LBL, U KTÓRYCH NIE BYŁO REAKCJI NA LECZENIE LUB WYSTĄPIŁA WZNOWA PO ZASTOSOWANIU ≥ 2 SCHEMATÓW CHEMIOTERAPII – SYSTEMATYCZNY PRZEGLĄD BADAŃ

8.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania nie odnaleziono prób klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu oceniającego efektywność kliniczną schematu Ida-FLAG w leczeniu nawrotowej lub odpornej postaci ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej/chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego u pacjentów poniżej 21. roku życia.

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno badanie kliniczne II fazy, bez randomizacji oraz grupy kontrolnej (*Locatelli 2009*) spełniające kryteria włączenia do przeglądu oceniającego efektywność kliniczną klofarabiny podawanej w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem (schemat CLF/CFM/EP) w leczeniu nawrotowej lub odpornej postaci ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej u pacjentów poniżej 21. roku życia.

8.2. Charakterystyka badania

Szczegółową charakterystykę badania *Locatelli 2009* zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 32.
Charakterystyka badania włączonego do analizy (*Locatelli 2009*)

Badanie		<i>Locatelli 2009</i>
Ocena w skali Jadad		nd
Liczba ośrodków		6
Metodyka	typ badania	Badanie otwarte, wieloośrodkowe, nierandomizowane (podtyp IVC)
	randomizacja	nd
	zaślepienie	nd
	hipoteza badawcza	nie podano, badanie zaprojektowano w metodyce umożliwiającej ocenę efektywności klinicznej klofarabiny (40mg/m ²) podawanej w skojarzeniu z cyklofosfamidem (400 mg/m ²) oraz etopozydem (150 mg/m ²)

Badanie	Locatelli 2009
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek wystąpienia remisji całkowitych (CR, ang. <i>complete remission</i>); • wskaźnik remisji ogółem (ang. <i>overall remission rate</i>); • odsetek wystąpienia remisji całkowitych bez regeneracji płytek krwi (CRp, ang. <i>complete remission without platelet recovery</i>); • odsetek wystąpienia częściowej odpowiedzi (PR, ang. <i>partial response</i>); • przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>); • bezpieczeństwo: wycofania z leczenia, zdarzenia niepożądane.
Utrata pacjentów z badania	Żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano zgonów wynikających z powikłań związanych z leczeniem.
Analiza ITT	nd
Źródła finansowania	Częściowe wsparcie z dotacji: AIRC (<i>Associazione Italiana Ricerca sul Cancro</i>), CNR (<i>Consiglio Nazionale delle Ricerche</i>), MIUR (<i>Ministero dell'Istruzione, Università e della Ricerca</i>), European Union (FP6 program ALLOSTEM) i Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo do F.L.
Publikacje do badania	Locatelli 2009

Włączona do analizy próba kliniczna *Locatelli 2009* charakteryzuje się stosunkowo niską wiarygodnością. Oceniana próba kliniczna była eksperymentem otwartym (brak zaślepienia), w którym pacjentów nie poddano randomizacji (brak grupy kontrolnej). Należy mieć zatem na uwadze, iż wyniki uzyskane w badaniu mogą być obarczone błędem.

Do badania włączono 25 pacjentów pediatrycznych z oporną lub wielokrotnie nawrotową postacią ostrej białaczki limfoblastycznej. Wszyscy pacjenci zostali poddani leczeniu z wykorzystaniem klofarabiny (w dawce 40 mg/m²/dobę) podawanej w skojarzeniu z cyklofosfamidem (w dawce 400 mg/m²/dobę) i etopozydem (w dawce 150 mg/m²/dobę) przez 5 kolejnych dni.

8.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej *Locatelli 2009* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej (*Locatelli 2009*)

Kryteria	Locatelli 2009 (IVC)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≤ 21 lat w czasie rozpoczęcia leczenia oraz ≤ 15 lat w momencie zdiagnozowania opornej/wielokrotnie nawrotowej ostrej białaczki limfoblastycznej • Stan sprawności/stanu zdrowia ≤ 2 stopni wg skali <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; • Brak czynnych postaci infekcji; • Stężenie bilirubiny w surowicy ≤ 2x górnej granicy normy dla danego wieku; • Poziom asparagininu aminotransferazy i aminotransferazy alaninowej ≤ 5x górnej granicy normy; • Stężenie kreatyniny w surowicy < 2x górnej granicy normy.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Nie określono.

Do badania włączono pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T- i B-komórkową, u których zdiagnozowano oporność na wcześniej zastosowane leczenie lub wielokrotny nawrót choroby. Ze względu na charakter choroby oraz niewielką ilość danych dotyczących efektywności leczenia schematem klofarabina/cyklofosfamid/etopozyd w populacji pacjentów pediatrycznych z T-komórkową postacią ALL, zdecydowano o przedstawieniu także takich wyników, które dotyczą obu podtypów białaczek ogółem (analiza dotycząca bezpieczeństwa zastosowanego leczenia).

Do badania *Locatelli 2009* zakwalifikowano 25 pacjentów obu płci (18 chłopców oraz 7 dziewczynek), którzy w momencie rozpoczęcia leczenia byli w wieku ≤ 21 . r.ż. i , u których rozpoznano ostrą białaczkę limfoblastyczną (T lub B-komórkową).

8 pacjentów poddanych było leczeniu z powodu nawrotu choroby w szpiku kostnym, z czego 6 pacjentów z powodu drugiego nawrotu i 2 pacjentów z powodu trzeciego nawrotu choroby. 17 pacjentów wykazało oporność na poprzednio zastosowaną chemioterapię. Wśród tej grupy pacjentów, 6 było opornych na dwa bloki chemioterapii podane w czasie leczenia pierwszego nawrotu choroby, 4 pacjentów wykazało oporność na leczenie zastosowane w ramach jednego bloku chemioterapii podanego w pierwszym nawrocie choroby. U pozostałych 7 pacjentów zaobserwowano oporność na podanie jednego cyklu chemioterapii w ramach leczenia drugiego nawrotu choroby.

Szczegółową charakterystykę pacjentów włączonych do analizowanej próby klinicznej *Locatelli 2009* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do próby klinicznej *Locatelli 2009*

Parametr		<i>Locatelli 2009</i>
Liczelność populacji, N		25
Chłopcy, n (%)		18 (72)
Dziewczynki, n (%)		7 (28)
Wiek w latach w momencie diagnozy choroby, mediana (zakres)		8 (1 - 15)
Wiek w latach w czasie leczenia, mediana (zakres)		12,5 (4 - 21)
WBC w momencie diagnozy choroby, mediana (zakres) x 10 ⁹ /l		30 (1,1 - 360)
Liczba pacjentów stosujących określony protokół w pierwszej linii leczenia, n (%)	AIEOP ALL 2000	16 (64)
	AIEOP ALL 95	6 (24)
	DFCI ALL	3 (12)
Immunofenotyp ALL, n (%)	B-komórkowa	17 (68)
	T-komórkowa	8 (32)
Klasyfikacja <i>National Cancer Institute</i> w momencie diagnozy*, n (%)	ryzyko standardowe	8 (32)
	wysokie ryzyko	17 (68)

Parametr		Locatelli 2009
Nieprawidłowości cytogenetyczne w momencie rozpoznania, n (%)	t (9;22)	2 (8)
	t (12;21)	2 (8)
	kariotyp hiperdiploidalny	1 (4)
	kariotyp hipodiploidalny	1 (4)
Status choroby, n (%)	drugi nawrót	6 (24)
	trzeci nawrót	2 (8)
	choroba oporna	17 (68)
Liczba pacjentów poddanych przeszczepowi allogenicznemu przeprowadzonemu przed włączeniem do badania, n (%)		7 (29)

*pacjenci z B-komórkową ALL zostali sklasyfikowani jako grupa ryzyka standardowego lub wysokiego, natomiast pacjenci z T-ALL byli rozważani jako grupa wysokiego ryzyka

W niniejszej analizie uwzględniono populację pacjentów z T-komórkową postacią ALL w ocenie skuteczności leczenia schematem CLF/CFM/EPS, oraz populację pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną ogółem (T-ALL i B-ALL) w analizie dotyczącej oceny bezpieczeństwa rozpatrywanego leczenia skojarzonego. Decyzję o uwzględnieniu populacji pacjentów ALL ogółem podjęto w związku z brakiem dostępu do danych dotyczących bezpieczeństwa leczenia skojarzonego (klofarabina/cyklofosfamid/etopozyd) w grupie pacjentów z T-komórkową ALL.

Większość badanej grupy w badaniu *Locatelli 2009* stanowili chłopcy (ponad 70%). Niespełna 1/3 pacjentów włączonych do badania charakteryzowało się immunofenotypem T-komórkowych ALL. 68% chorych leczonych schematem CLF/CFM/EPS należało do grupy wysokiego ryzyka wg klasyfikacji *National Cancer Institute*. Wszyscy pacjenci z T-ALL w momencie diagnozy choroby zostali zaklasyfikowani do grupy wysokiego ryzyka. U większości pacjentów (64%) ostatnim blokiem chemioterapii przed rozpoczęciem leczenia schematem CLF/CFM/EPS był protokół *Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP) REC 2003*, który oparty jest o schemat *Berlin-Frankfurt-Münster*.

8.4. Charakterystyka interwencji

W badaniu *Locatelli 2009* wszyscy pacjenci otrzymywali klofarabinę w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem przez 5 kolejnych dni.

Szczegółowe dane na temat podawania ww. leków zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Charakterystyka interwencji (Locatelli 2009)

Badanie	Interwencja	Substancje w ramach schematu	Dawkowanie	Sposób podawania leku	Czas trwania interwencji
Locatelli 2009	CLF/CFM/EPs	klofarabina	40 mg/m ²	wlew dożylny	Klofarabinę (2-godzinna infuzja) podawano przed każdą dawką cyklofosfamidem (1-godzinna infuzja) i etopozydem (2-godzinna infuzja). Wszystkie leki podawano przez 5 kolejnych dni.
		cyklofosfamid	400 mg/m ²		
		etopozyd	150 mg/m ²		

Szacowanie wielkości dawek przeprowadzono w oparciu o powierzchnię ciała obliczoną na podstawie wysokości i aktualnej masy ciała pacjentów.

W celu zapobiegnięcia wystąpienia zespołu uwalniania cytokin u pacjentów z liczbą komórek blastycznych większą niż 30×10^9 komórek/l krwi obwodowej w czasie leczenia, profilaktyczne zostały podane sterydy.

U żadnego z pacjentów nie rozpoznano zajęcia ośrodkowego układu nerwowego. W związku z brakiem informacji na temat interakcji leczenia skojarzonego z chemioterapią dokanałową, nie podjęto decyzji o zastosowaniu profilaktyki OUN. 2 pacjentów otrzymało drugi cykl chemioterapii skojarzonej CLF/CFM/EPs.

8.5. Skuteczność kliniczna

W eksperymencie Locatelli 2009 włączonym do niniejszej analizy, skuteczność kliniczną leczenia skojarzonego CLF/CFM/EPs analizowano w oparciu o poniższe punkty końcowe.

- odsetek wystąpienia remisji całkowitych (CR, ang. *complete remission*);
- odsetek wystąpienia remisji całkowitych bez regeneracji płytek krwi (CRp, ang. *complete remission without platelet recovery*);
- wskaźnik remisji ogółem (OR rate, ang. *overall remission rate*);
- odsetek wystąpienia częściowej odpowiedzi (PR, ang. *partial response*);
- przeżycie 18 miesięcy.

Punktami końcowymi, których wyniki przedstawiono oddzielnie dla populacji pacjentów z T-ALL były: remisja całkowita/remisja całkowita (CR/CRp) bez regeneracji płytek krwi oraz przeżycie 18 miesięcy.

Szczegółowe informacje na temat sposobu przedstawienia analizowanych punktów końcowych podano w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Locatelli 2009)

Badanie	Punkt końcowy	Sposób przedstawienia wyników
Locatelli 2009	Remisja całkowita (CR, ang. <i>complete remission</i>)	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła remisja choroby jako odpowiedź na leczenie w okresie trwania terapii
	Remisja całkowita bez regeneracji płytek krwi (CRp, ang. <i>complete remission without platelet recovery</i>)	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła remisja choroby bez regeneracji płytek krwi, jako odpowiedź na leczenie w okresie trwania terapii
	18-miesięczne przeżycie	Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 18 miesięcy (odsetek i wartość p, 95% CI)*

*Oszacowane przez autorów badania Locatelli 2009, metodą Kaplana-Meiera.

Remisja całkowita w analizowanej próbie klinicznej definiowana była jako: brak objawów fizycznych białaczki lub nie wykrycie komórek białaczkowych w rozmazie krwi obwodowej; nawrót szpikowy choroby z czynną hematopoezą i <5% komórkami białaczkowymi; bezwzględna liczba granulocytów >1 x 10⁹/l i liczba płytek krwi > 100 x 10⁹/l; płyn mózgowo-rdzeniowy w normie.

Remisja całkowita bez regeneracji płytek krwi została zdefiniowana jako: obecność wszystkich kryteriów wymaganych dla CR z wyjątkiem liczby płytek krwi.

Wywiad i badanie lekarskie, morfologię i badanie biochemiczne krwi oraz biopsję aspiracyjną szpiku kostnego przeprowadzono przed rozpoczęciem chemioterapii. Badanie echokardiograficzne wykonywano przed rozpoczęciem leczenia oraz w czasie odnowy hematologicznej. Badanie stężenie białka C-reaktywnego, prokalcytoniny i galaktomannanu w serum przeprowadzono co najmniej raz w tygodniu w okresie aplazji.

Wszyscy pacjenci byli hospitalizowani w trakcie leczenia. W dniach po podaniu chemioterapii i do momentu uzyskania odnowy hematologicznej, 23 pacjentów pozostawało w oddziałach szpitalnych. Chorzy codziennie poddawani byli badaniu fizykalnemu, pełnej morfologii krwi i badaniu biochemicznemu osocza, dwóch pacjentów leczono w warunkach ambulatoryjnych.

8.5.1. Remisja całkowita/remisja całkowita bez regeneracji płytek krwi

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowane punkty końcowe (remisja całkowita/remisja całkowita bez regeneracji płytek krwi) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37.
Wyniki dla analizowanych punktów końcowych (CR/CRp) (Locatelli 2009)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji, m-ce, mediana (zakres)	N	n (%)
Remisja całkowita /remisja całkowita bez regeneracji płytek krwi	Locatelli 2009	CLF/CFM/EPs	8 (4-17)	8	1 (12,5*)

8.5.2. Analiza przeżycia

Autorzy badania *Locatelli 2009* przeprowadzili analizę przeżycia w oparciu o 18-miesięczne przeżycie. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38.
Wyniki dla analizowanych punktów końcowych (CR/CRp) (*Locatelli 2009*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	P value
18-miesięczne przeżycie	<i>Locatelli 2009</i>	CLF/CFM/EPS	8	0*(0)	< 0,001

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

8.5.3. Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych

Częstość wykonywania przeszczepów komórek macierzystych w trakcie oraz po zastosowanym leczeniu schematem CLF/CFM/EPS nie stanowiły punktu końcowego ocenianego w badaniu *Locatelli 2009*.

W związku z tym, iż przeprowadzenie przeszczepu możliwe jest tylko w sytuacji poprawy stanu zdrowia pacjenta pod wpływem podanej terapii, podjęto decyzję o przedstawieniu wyników dotyczących częstości wykonania tego zabiegu, jako jedną z form obrazujących poziom skuteczności działania klofarabiny podawanej w skojarzeniu z cyklofosfamidem oraz etopozydem w populacji dzieci i młodzieży < 21 r. ż.

Szczegółowe informacje dotyczące częstości przeprowadzenia przeszczepu u pacjentów z ALL ogółem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39.
Odsetki pacjentów poddanych przeszczepowi macierzystych komórek krwiotwórczych (*Locatelli 2009*)

Zabieg	Badanie	Interwencja	N	n (%)
Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych	<i>Locatelli 2009</i>	CLF/CFM/EPS	13	7 (53,8*)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

U 53,8% pacjentów z ALL ogółem, którzy uzyskali remisję całkowitą przeprowadzono przeszczep alloHSCT komórek pochodzących od rodzeństwa (n = 2), dawców niespokrewnionych (n = 3) oraz częściowo spokrewnionych (n = 2). Mediana czasu od momentu rozpoczęcia leczenia do przeprowadzenia przeszczepu wynosiła 1,8 miesiąca (zakres: 1,2 – 4). Czterech pacjentów, u których przeprowadzono przeszczep komórek krwiotwórczych przeżyło (u 3 z nich nie odnotowano objawów choroby) w czasie okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 8 miesięcy (zakres, 4 – 17).

8.6. Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa stosowania schematu CLF/CFM/EPS w badaniu *Locatelli 2009* przeprowadzono dla populacji ogółem (T-ALL i B-ALL) w oparciu o zgony, utratę pacjentów z badania oraz zdarzenia niepożądane.

8.6.1. Zgony

W badaniu *Locatelli 2009* analizowano wystąpienie zgonów wśród pacjentów włączonych do badania.

Tabela 40.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon ogółem i z powodu powikłań związanych z leczeniem (*Locatelli 2009*)

Zgony	Badanie	Interwencja	N	n (%)
Ogółem	<i>Locatelli 2009</i>	CLF/CFM/EPS	25	16* (64)
Zgony wynikające z powikłań związanych z leczeniem			25	0 (0)

*Wszystkie zgony były wynikiem progresji choroby.

8.6.2. Utrata pacjentów z badania

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41.
Liczby i odsetki pacjentów, których utracono z badania ogółem i z poszczególnych przyczyn (*Locatelli 2009*)

Utrata pacjentów z badania	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
Z powodu zdarzeń niepożądanych*	<i>Locatelli 2009</i>	CLF/CFM/EPS	8 miesięcy	25	0 (0)

*Brak informacji na temat utraty pacjentów z badania z innych przyczyn

8.6.3. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *Locatelli 2009* ocenie poddano częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 42.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane (*Locatelli 2009*)

Zdarzenia niepożądane/narząd objęty AEs	n (%)			
	stopień 1	stopień 2	stopień 3	stopień 4
Nerki	3 (12)	2 (8)	0	0

Zdarzenia niepożądane/narząd objęty AEs	n (%)			
	stopień 1	stopień 2	stopień 3	stopień 4
Serce	1 (4)	0	0	0
Wątroba	4 (16)	6 (24)	6 (24)	0
Płuca	1 (4)	0	1 (4)	0
OUN	0	0	1 (4)	0
Infekcje	5 (20)	0	8 (32)	0
Nieprawidłowości metaboliczne /nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych	4 (16)	6 (24)	2 (8)	0
Zapalenie błony śluzowej	3 (12)	9 (36)	3 (12)	0

U żadnego z pacjentów nie odnotowano rozpadu guza, zespołu uwalniania cytokin, wysypki, erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej oraz choroby żyłno-okluzyjnej wątroby.

Funkcje wątroby powracały do wartości wyjściowych w ciągu 10 dni od momenty wystąpienia toksyczności w obrębie tego narządu.

W czasie trwania badania nie zaobserwowano u pacjentów żadnych istotnych zaburzeń funkcjonowania układu krążenia.

Zaobserwowano także toksyczność hematologiczną trwającą dłużej niż 20 dni stanowiącą potwierdzenie zahamowania czynności szpiku kostnego. Mediany czasu do wystąpienia neutrofilii (definiowanej jako: bezwzględna liczba granulocytów $>0,5 \times 10^9/l$) i odbudowy płytek krwi (definiowana jako: bezwzględna liczba płytek krwi $>25 \times 10^9/l$) wynosiły odpowiednio 26 dni (zakres, 18-42) i 28 dni (zakres, 18-57).

U prawie 85% pacjentów wystąpił co najmniej jeden epizod gorączki niewiadomego pochodzenia (FUO, ang. *fever of unknown origin*).

U 6 pacjentów odnotowano wystąpienia zapalenia płuc (z czego u trzech miało ono podłoże grzybicze), a 2 chorych miało posocznicę.

9. SCHEMAT FLAM W LECZENIU PACJENTÓW DOROSŁYCH Z T-ALL/T-LBL, U KTÓRYCH NIE BYŁO REAKCJI NA LECZENIE LUB WYSTĄPIŁA WZNOWA PO ZASTOSOWANIU ≥ 2 SCHEMATÓW CHEMIOTERAPII – SYSTEMATYCZNY PRZEGLĄD BADAŃ

9.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno badanie kliniczne II fazy, bez randomizacji oraz grupy kontrolnej (Giebel 2006) spełniające kryteria włączenia do przeglądu oceniającego efektywność kliniczną schematu FLAM (fludarabina/cytarabina/mitoksantron) w leczeniu nawrotowej lub odpornej postaci ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej u dorosłych pacjentów.

9.2. Charakterystyka badania

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 1 wieloośrodkowe badanie II fazy oceniające efektywność kliniczną podawania schematu FLAM w populacji pacjentów > 16. roku życia, w analizowanym wskazaniu.

Szczegółową charakterystykę ww. badania zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 43.
Charakterystyka badania włączonego do analizy (Giebel 2006)

Badanie		Giebel 2006
Ocena w skali Jadad		nd
Liczba ośrodków		11
Metodyka	typ badania	Badanie wieloośrodkowe, nierandomizowane (podtyp IVC)
	randomizacja	nd
	zaślepienie	nd
	hipoteza badawcza	nie podano, badanie zaprojektowano w metodyce umożliwiającej ocenę efektywności klinicznej schematu FLAM (fludarabina w dawce 15 mg/m ² + cytarabina w dawce 100 mg/m ² + mitoksantron w dawce 10 mg/m ²)

Badanie	Giebel 2006
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek wystąpienia remisji całkowitych (CR, ang. <i>complete remission</i>); • przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>); • czas przeżycia bez objawów choroby (DFS, ang. <i>disease free survival</i>); • bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, zgony.
Utrata pacjentów z badania	bd
Analiza ITT	nd
Źródła finansowania	bd
Publikacje do badania	Giebel 2006

Włączona do analizy próba kliniczna *Giebel 2006* charakteryzuje się stosunkowo niską wiarygodnością. Oceniana próba kliniczna była eksperymentem otwartym (brak zaślepienia), w którym pacjentów nie poddano randomizacji (brak grupy kontrolnej). Należy mieć zatem na uwadze, iż wyniki uzyskane w badaniu mogą być obarczone błędem.

Do badania włączono 50 dorosłych pacjentów z oporną lub nawrotową postacią ostrej białaczki limfoblastycznej. Wszyscy pacjenci zostali poddani leczeniu z wykorzystaniem schematu FLAM, w ramach którego podawano: fludarabinę (w dawce 15 mg/m²), cytarabinę (w dawce 100 mg/m²) oraz mitoksantron (w dawce 10 mg/m²).

9.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej *Giebel 2006* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej (*Giebel 2006*)

Kryteria	Giebel 2006 (IVC)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek 16 – 60 lat; • Pierwotna lub wtórna oporność na leczenie; • Pierwszy wczesny nawrót choroby (< 12 miesięcy), nawrót drugi lub nawrót po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Poważna choroba wątroby, nerek, płuc lub osłabione serce; • Ciąża; • Nadwrażliwość na fludarabinę, cytarabinę lub mitoksantron.

Do badania włączono pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T- i B-komórkową, u których zdiagnozowano oporność na wcześniej zastosowane leczenie lub nawrót choroby. Ze względu na charakter choroby oraz niewielką ilość danych dotyczących efektywności leczenia schematem FLAM w populacji dorosłych pacjentów z T-komórkową postacią ALL, zdecydowano o przedstawieniu

także takich wyników, które dotyczą obu podtypów białaczek (analiza dotycząca bezpieczeństwa zastosowanego leczenia).

Do badania *Giebel 2006* zakwalifikowano 50 pacjentów obu płci (26 mężczyzn oraz 24 kobiet), którzy w momencie rozpoczęcia leczenia mieli 16 – 60 lat, u których rozpoznano ostrą białaczkę limfoblastyczną (T- lub B-komórkową).

Pacjenci z T-komórkową postacią ALL stanowili 26% wszystkich chorych włączonych do analizowanej próby klinicznej. 15 pacjentów (30%) przeszło co najmniej dwie linie chemioterapii. U 18 chorych (36%) odnotowano oporność na leczenie, natomiast u 4 (8%) zaobserwowano co najmniej drugi nawrót choroby.

Szczegółową charakterystykę pacjentów włączonych do analizowanej próby klinicznej *Giebel 2006* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do próby klinicznej *Giebel 2006*

Parametr		<i>Giebel 2006</i>
Liczebność populacji, N		50
Mężczyźni, n (%)		26(52)
Kobiety, n (%)		24 (48)
Wiek w latach, mediana (zakres)		31 (18 - 60)
Immunofenotyp ALL, n (%)	Pro-B	5 (10)
	Pre-B/wspólny	32 (64)
	Wczesne T	6 (12)
	Grasiczne T	2 (4)
	Dojrzałe T	5 (10)
	Bcr/abl (Ph)-pozytywne*	14 (28)
Status choroby w momencie rozpoznania, n (%)	Oporność pierwotna	13 (26)
	Oporność wtórna (przy nawrocie)	5 (10)
	Pierwszy nawrót**	28 (56)
	≥ 2 nawroty	4 (8)
Wcześniejsze linie chemioterapii, n (%)	1	35 (70)
	2	11 (22)
	≥ 3	4 (8)
Wcześniejsze przeszczep komórek krwiotwórczych, n (%)	allogeniczny	3 (6)
	autologiczny	10 (20)

Parametr		Giebel 2006
Indeks Karnofsky'ego, mediana (zakres)		80 (30-100)
WBC x 10 ⁹ /l, mediana (zakres)		30 (1,1 - 590)
WBC >30 x 10 ⁹ /l, n (%)		8 (16)
Neutrofile x 10 ⁹ /l, mediana (zakres)		3,5 (0-18,8)
Neutrofile <0,5 x 10 ⁹ /l, n (%)		9 (18)
Narządy zajęte przez chorobę, n (%)	OUN	2 (4)
	Wątroba	10 (20)
	Śledziona	10 (20)
	Śródpiersie	3 (6)
	Węzły chłonne obwodowe	4 (8)

*nieznane u 3 pacjentów

**mediana CR wynosiła 6 (2-26) miesięcy

W niniejszej analizie uwzględniono populację pacjentów z T-komórkową postacią ALL w ocenie skuteczności leczenia schematem FLAM oraz populację pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną ogółem (T-ALL i B-ALL) w analizie dotyczącej oceny bezpieczeństwa rozpatrywanego leczenia skojarzonego. Decyzję o uwzględnieniu populacji pacjentów ALL ogółem podjęto w związku z brakiem dostępu do danych dotyczących bezpieczeństwa leczenia skojarzonego (fludarabina/cytarabina/metoksantron) w grupie pacjentów z T-komórkową ALL.

9.4. Charakterystyka interwencji

W badaniu *Giebel 2006* wszyscy pacjenci otrzymywali schemat FLAM, w ramach którego podawano fludarabinę, cytarabinę oraz mitoksantron w cyklu trwającym 10 dni.

Szczegółowe dane na temat podawania ww. leków zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 46.
Charakterystyka interwencji (*Giebel 2006*)

Badanie	Interwencja	Substancje w ramach schematu	Dawkowanie	Sposób podawania leku	Czas trwania interwencji
<i>Giebel 2006</i>	Schemat FLAM	fludarabina	15 mg/m ²	wlew dożylny	Fludarabinę podawano co 12 godzin w postaci 30-minutowej infuzji w dniach 1., 2., 8. i 9., przed dawką cytarabiny (45-minutowa infuzja) podawana co 3 godziny w tych samych dniach. Mitoksantron podawano w postaci 20-minutowej infuzji w dniach 3. i 10.
		cytarabina	100 mg/m ²		
		mitoksantron	10 mg/m ²		

Pacjenci włączeni do analizowanej próby klinicznej, leczeni byli wcześniej zgodnie z protokołem PALG 4-99 lub PALG 4-2002.

Zastosowane w czasie trwania terapii leczenie wspomagające, w tym podawanie cytokin oraz profilaktyki antybiotykowej, nie było jednolite i zależało od wytycznych postępowania przyjętych w poszczególnych ośrodkach klinicznych.

9.5. Skuteczność kliniczna

W eksperymencie *Giebel 2006* włączonym do niniejszej analizy, skuteczność kliniczną leczenia schematem FLAM analizowano w oparciu o poniższe punkty końcowe.

- odsetek wystąpienia remisji całkowitych (CR, ang. *complete remission*);
- przeżycie całkowite w ciągu 2 lat (OS, ang. *overall survival*);
- czas przeżycia bez objawów choroby (DFS, ang. *disease free survival*);
- bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, zgony.

Szczegółowe informacje na temat sposobu przedstawienia analizowanych punktów końcowych podano w poniższej tabeli.

Tabela 47.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (*Giebel 2006*)

Badanie	Punkt końcowy	Sposób przedstawienia wyników
<i>Giebel 2006</i>	Remisja całkowita (CR, ang. <i>complete remission</i>)	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła remisja choroby jako odpowiedź na leczenie w okresie trwania terapii
	Przeżycie całkowite 2 letnie (OS, ang. <i>overall survival</i>)	Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 2 lata (odsetek i wartość p, 95% CI)*
	Czas przeżycia bez objawów choroby (DFS, ang. <i>disease free survival</i>)	Odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez objawów choroby 2 lata (odsetek i wartość p, 95% CI)*

*Oszacowane przez autorów badania *Giebel 2006*, metodą Kaplana-Meiera.

W analizie jednoczynnikowej, autorzy publikacji do oszacowania różnic pomiędzy podgrupami (T-ALL vs B-ALL) w remisji całkowitej wykorzystali dwustronny test Fishera. Analizę wieloczynnikową zmiennych predykcyjnych uzyskania CR, przeprowadzoną przez autorów uwzględnionego badania, wykonano w oparciu o regresję logistyczną. Przeżycie całkowite szacowano od momentu rozpoczęcia leczenia schematem FLAM do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub ostatniej kontroli pacjentów, którzy przeżyli. DFS szacowano od wystąpienia remisji całkowitej do nawrotu, zgonu lub ostatniej kontroli pacjentów, którzy przeżyli i pozostali w fazie remisji całkowitej.

Punktem końcowym, którego wyniki przedstawiono oddzielnie dla populacji pacjentów z T-ALL była remisja całkowita (CR). Dodatkowo przedstawiono także wyniki analizy jednoczynnikowej dla

subpopulacji pacjentów, którzy otrzymali przed włączeniem do badania ≥ 2 rzutów chemioterapii (brak podziału pod względem immunofenotypu ALL w tej podgrupie).

9.5.1. Remisja całkowita

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (remisja całkowita) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48.
Wyniki dla analizowanego punktu końcowego (CR) (Giebel 2006)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji, m-ce	N	n (%)
Remisja całkowita w populacji pacjentów z T-ALL	Giebel 2006	FLAM	bd	13	8* (62)
Remisja całkowita w populacji pacjentów ≥ 2 linii chemioterapii [^]				15	2* (13)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

[^]Populacja pacjentów, którzy otrzymali przed włączeniem do badania ≥ 2 rzutów chemioterapii.

9.5.2. Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych

Częstość wykonywania przeszczepów komórek macierzystych w trakcie oraz po zastosowanym leczeniu schematem FLAM nie stanowiły punktu końcowego ocenianego w badaniu Giebel 2006.

W związku z tym, iż przeprowadzenie przeszczepu możliwe jest tylko w sytuacji poprawy stanu zdrowia pacjenta pod wpływem podanej terapii, podjęto decyzję o przedstawieniu wyników dotyczących częstości wykonania tego zabiegu, jako jedną z form obrazujących poziom skuteczności działania schematu FLAM w populacji pacjentów dorosłych.

Szczegółowe informacje dotyczące częstości przeprowadzenia przeszczepu u pacjentów z ALL ogółem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49.
Odsetki pacjentów poddanych przeszczepowi macierzystych komórek krwiotwórczych (Giebel 2006)

Zabieg	Badanie	Interwencja	N	n (%)
Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych	Giebel 2006	FLAM	25	7 (28)

Wśród 28% pacjentów, którzy uzyskali remisję całkowitą (populacja ALL ogółem) przeprowadzono przeszczep alloHCT. W tej grupie pacjentów 3 przeżyło, 2 zmarło w wyniku powikłań potransplantacyjnych, natomiast u pozostałych 2 pacjentów odnotowano nawrót choroby.

9.6. Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa stosowania schematu FLAM w badaniu Giebel 2006 przeprowadzono dla populacji ogółem (T-ALL i B-ALL) w oparciu o zgony oraz zdarzenia niepożądane.

9.6.1. Zgony

W badaniu *Giebel 2006* analizowano wystąpienie zgonów wśród pacjentów włączonych do badania.

Tabela 50.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon ogółem i z powodu powikłań związanych z leczeniem (*Giebel 2006*)

Zgony		Badanie	Interwencja	N	n (%)
Ogółem		<i>Giebel 2006</i>	FLAM	50	8 (16*)
Przyczyny zgonów	Zakażenia septyczne				6 (12*)
	Powikłania kardiologiczne				2 (4*)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Częstość wystąpienia wczesnego zgonu skorelowana była z wiekiem i wynosiła 33% dla pacjentów w wieku ≥ 40 lat i 8% dla chorych w wieku <40 lat ($p = 0,03$).

9.6.2. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *Giebel 2006* ocenie poddano częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 51.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane (*Giebel 2006*)

Zdarzenia niepożądane	n (%)	
	stopień 1-2	stopień 3-4
Infekcje	17 (34)	23 (46)
Nudności/wymioty	35 (70)	5 (10)
Zapalenie błony śluzowej	24 (48)	4 (8)
Zaburzenia w obrębie wątroby	10 (20)	4 (8)
Biegunka	12 (24)	3 (6)
Niewydolność serca	1 (2)	3 (6)
Krwawienie	23 (46)	2 (4)
Gorączka związana z leczeniem	14 (28)	1 (2)
Zaparcie	4 (8)	1 (2)
Zaburzenia w obrębie OUN	3 (6)	1 (2)
Ból związany z leczeniem	10 (20)	-

Zdarzenia niepożądane	n (%)	
	stopień 1-2	stopień 3-4
Zaburzenia rytmu serca	9 (18)	-
Alergia	7 (14)	-
Zaburzenia w obrębie płuc	3 (6)	-
Zaburzenia w obrębie nerek	4 (8)	-

U wszystkich pacjentów zaobserwowano znaczną cytopenię z następującymi wartościami mierzonych parametrów (mediany): WBC $0 \times 10^9/l$ (zakres, 0-1,9), neutrofile $0 \times 10^9/l$ (zakres, 0-0,01) i płytki krwi $8 \times 10^9/l$ (zakres, 1-26). U pacjentów, którzy uzyskali CR, mediana czasu do odbudowy liczby neutrofilii do $>0.5 \times 10^9/l$ oraz płytek krwi $>50 \times 10^9/l$) wyniosła odpowiednio 26 dni (zakres, 17-55) i 29,5 dni (zakres, 15-62).

Wszystkie poważne (stopnie 3-4 klasyfikacji WHO) niehematologiczne zdarzenia niepożądane, poza infekcjami (bakteryjnymi i grzybicznymi) występowały rzadko, tj. u $\leq 10\%$ pacjentów.

10. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

10.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest nelarabina (Atriance®), poprzez zidentyfikowanie zdarzeń niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich, występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji.

10.2. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy

Autorzy niniejszego opracowania przeprowadzili obszerne przeszukiwanie dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa zastosowania preparatu Atriance® w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.

Dodatkowo zgodnie z minimalnymi wymaganiami jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją [4] przeszukano również strony internetowe następujących instytucji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leku: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) [5], *European Medicines Agency* (EMA) [2] oraz *Food and Drug Administration* (FDA) [3].

Wybór i zakres zdarzeń niepożądanych uwzględniony w niniejszym opracowaniu zgodnie z zaleceniami AOTM [1] przedstawiono m.in. w oparciu o informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Atriance® [6].

Na pełną ocenę bezpieczeństwa ocenianej interwencji składają się również wyniki badań klinicznych nie spełniających kryteriów włączenia do analizy głównej jednakże raportujące dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania nelarabiny u pacjentów z nowotworami hematologicznymi. Wyniki ww. prób klinicznych zostały omówione w niniejszym rozdziale. Dodatkowo przedstawiono analizę przypadków klinicznych raportujących zdarzenia niepożądane związane z neurotoksycznością nelarabiny.

10.3. Wybór i uzasadnienie uwzględnionych w analizie zdarzeń niepożądanych

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Atriance® [6], ze względu na niewielką populację pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania nelarabiny w tych wskazaniach są ograniczone.

Profil bezpieczeństwa nelarabiny przedstawiony w ChPL dla preparatu Atriance® został określony na podstawie danych pochodzących z kluczowych badań klinicznych, uwzględniających łącznie 103 dorosłych pacjentów i 84 dzieci. W tabeli poniżej zestawiono rejestrowane zdarzenia niepożądane wraz z częstością ich występowania: bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Tabela 52.
Zdarzenia niepożądane uwzględnione w ChPL dla preparatu Atriance®, raportowane w kluczowych badaniach klinicznych z użyciem ocenianej interwencji [6]

Klasyfikacja narządowa	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania					
		Dorośli NEL 1500 mg/m ²			Dzieci NEL 650 mg/m ²		
		b.często	często	nd	b.często	często	nd
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia (w tym posocznica, bakteriemia, zapalenie płuc, zakażenie grzybicze)	+			+		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	zespół rozpadu guza		+				+
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia z gorączką	+				+	
	neutropenia	+			+		
	leukopenia		+		+		
	małopłytkowość	+			+		
	niedokrwistość	+			+		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia			+		+	
	hipokalcemia		+			+	
	hipomagnezemia		+			+	
	hipokalemia		+		+		
	anoreksja		+				+
Zaburzenia psychiczne	stan dezorientacji		+			+	
Zaburzenia układu nerwowego	napady drgawkowe		+			+	
	niepamięć		+				+
	senność	+				+	
	obwodowe zaburzenia	+			+		

Klasyfikacja narządowa	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania					
		Dorośli NEL 1500 mg/m ²			Dzieci NEL 650 mg/m ²		
		b. często	często	nd	b. często	często	nd
	neurologiczne						
	niedoczulica	+				+	
	parestezje	+				+	
	ataksja		+			+	
	zaburzenia równowagi		+				+
	drżenia		+			+	
	zawroty głowy	+					+
	ból głowy	+			+		
	zaburzenia smaku		+				+
Zaburzenia okulistyczne	niewyraźne widzenie		+				+
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie tętnicze		+				+
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	wysięk opłucnowy		+				+
	świszczący oddech		+				+
	duszność	+					+
	kaszel	+					+
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	biegunka	+				+	
	zapalenie błon śluzowych jamy ustnej		+			+	
	wymioty	+				+	
	ból brzucha		+				+
	zaparcia	+				+	
	nudności	+				+	
Zaburzenia hepatologiczne	hiperbilirubinemia		+			+	
	zwiększenie aktywności aminotransferaz			+	+		
	zwiększenie aktywności aminotransferazy		+				+

Klasyfikacja narządowa	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania					
		Dorośli NEL 1500 mg/m ²			Dzieci NEL 650 mg/m ²		
		b. często	często	nd	b. często	często	nd
	asparaginowej						
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	osłabienie siły mięśniowej		+				+
	ból mięśni	+					+
	ból stawów		+			+	
	ból pleców		+				+
	ból kończyn		+			+	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi		+			+	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęki	+					+
	zaburzenia chodu		+				+
	obrzęki obwodowe	+					+
	gorączka	+				+	
	ból	+					+
	zmęczenie	+				+	
	osłabienie	+				+	

Oprócz zdarzeń niepożądanych raportowanych w trakcie badań klinicznych zbierano również dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku w wyjątkowych przypadkach przed dopuszczeniem do obrotu (694 pacjentów) oraz z badań klinicznych I fazy (181 pacjentów). Zaobserwowano wówczas dodatkowe zdarzenia niepożądane: 7 przypadków zespołu rozpadu guza.

Ponadto po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zaobserwowano dodatkowo rzadko występujące przypadki rhabdomyolizy oraz zwiększonej aktywności fosfokinazy kreatynowej. Dane obejmowały zarówno przypadki zgłaszane spontanicznie jak i ciężkie zdarzenia niepożądane z toczących się badań klinicznych.

10.1. Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie baz danych dotyczących bezpieczeństwa

W wyniku przeszukiwania stron internetowych instytucji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leku: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów

Biobójczych [5], *European Medicines Agency* [2] i *Food and Drug Administration* [3] zidentyfikowano dodatkowo:

- dokument opublikowany w marcu 2014 roku przez *European Medicines Agency*, na mocy, którego nelarabina znalazła się na liście substancji zarejestrowanych, które objęte są szczególną obserwacją pod kątem sprawozdawczości wystąpienia zdarzeń niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek medyczny [17];
- raport bezpieczeństwa opracowany przez *Food and Drug Administration*, w którym wskazano zdarzenia niepożądane notowane w okresie postmarketingowym. U pacjentów stosujących nelarabinę obserwowano następujące zdarzenia niepożądane: (1) do grudnia 2009: zakażenia i zarażenia pasożytnicze - śmiertelne zakażenia oportunistyczne; zaburzenia metabolizmu i odżywiania - zespołu lizy guza; zaburzenia układu nerwowego - demielinizacja i nasilające się neuropatie obwodowe zbliżone w swej charakterystyce do zespołu Guillain-Barré; (2) do lutego 2012: zwiększone ryzyko rhabdomyolizy i zwiększonej aktywności kinazy kreatynowej we krwi (CPK, ang. phospho-creatine kinase) [18].

10.2. Analiza bezpieczeństwa stosowania nelarabiny w oparciu o badania nie spełniające kryteriów włączenia do analizy głównej

W celu ukazania pełnego zakresu bezpieczeństwa stosowania analizowanego preparatu, autorzy niniejszego dokumentu zdecydowali o poszerzeniu analizy o badania nie spełniające kryteriów włączenia do przeglądu badań z użyciem nelarabiny, ale raportujące szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji. W niniejszym rozdziale uwzględniono również dane z badania włączonego do głównej części przeglądu (*Berg 2005*), dla subpopulacji pacjentów leczonych nelarabiną w dawkach innych niż rekomendowane, 400 lub 900 mg/m².

10.2.1. Badania kliniczne I fazy

W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych GSK odnaleziono protokoły 4 badań I fazy: *PGAA1001* [8] (publikacje: *Gandhi 1998* [14], *Kisior 2000* [15], *Kurtzberg 2005* [16]), *PGAA1002* [9], *PGAA1003* [10] oraz *PGA105446* [11] oceniających profil farmakokinetyczny oraz skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nelarabiny u pacjentów z nowotorami hematologicznymi. Dodatkowo w niniejszym rozdziale uwzględniono badanie I fazy - *Gandhi 2008* [7] odnalezione w wyniku systematycznego wyszukiwania badań dla nelarabiny w bazach informacji medycznej.

Powyższe badania zostały wyłączone z przeglądu badań głównie ze względu m.in. na nieadekwatną populację (inną niż T-ALL/T-LBL lub brak sprecyzowanej linii leczenia) lub nieadekwatny sposób przedstawienia wyników (łącznie dla różnych dawek lub schorzeń). Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę badań.

Tabela 53.
Charakterystyka badań I fazy (PGAA1001, PGAA1002, PGAA1003, PGA105446, Gandhi 2008)

Badanie	PGAA1001	PGAA1002	PGAA1003	PGA105446	Gandhi 2008
Ocena w skali Jadad	nd	nd	nd	nd	nd
Liczba ośrodków	1	3 ośrodki na terenie USA	1 ośrodek na terenie USA	3 ośrodki na terenie Japonii	1 na terenie USA
typ badania	faza I, dose-escalation study (IVC)	faza I, dose-escalation study, (IVC)	faza I, dose-escalation study (IVC)	faza I (IVC)	faza I (IVC)
randomizacja	nie zastosowano	nie zastosowano	nie zastosowano	nie zastosowano	nie zastosowano
zaślepienie	brak, badanie typu open label	brak, badanie typu open label	brak, badanie typu open label	brak, badanie typu open label	brak, badanie typu open label
hipoteza badawcza	nie podano, badanie zaprojektowano w metodyce umożliwiającej ustalenie maksymalnej dawki tolerowanej (MTD) nelarabiny podawanej w postaci wlewów dożylnych przez 3-5 kolejnych dni u dzieci i pacjentów dorosłych, dodatkowo celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nelarabiny oraz określenie profilu farmakokinetycznego leku	nie podano, badanie zaprojektowano w metodyce umożliwiającej ustalenie maksymalnej dawki tolerowanej (MTD) nelarabiny podawanej w postaci 2-godzinnych wlewów dożylnych przez 3-5 kolejnych dni u dzieci i 5 dni u dorosłych, dodatkowo celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nelarabiny oraz określenie profilu farmakokinetycznego leku	nie podano, badanie zaprojektowano w metodyce umożliwiającej ustalenie maksymalnej dawki tolerowanej (MTD) nelarabiny podawanej w postaci 2-godzinnych wlewów dożylnych w dniu 1, 3 i 5 pacjentom pediatrycznym i dorosłym, dodatkowo celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nelarabiny oraz określenie profilu farmakokinetycznego leku	nie podano, badanie zaprojektowano w metodyce umożliwiającej ocenę bezpieczeństwa stosowania nelarabiny w populacji Japończyków w postaci 2-godzinnej infuzji w dniach 1, 3 i 5 u pacjentów dorosłych oraz w postaci 1-godzinnej infuzji w dniach 1-5 u dzieci, dodatkowo celem badania było określenie profilu farmakokinetycznego nelarabiny	nie podano, badanie zaprojektowano w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nelarabiny u pacjentów z B-CLL oraz T-PLL, dodatkowo określono profil farmakokinetyczny leku

Metodyka

Badanie	PGAA1001	PGAA1002	PGAA1003	PGA105446	Gandhi 2008
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki (C_{max}, AUC, t_{max}, CL, $t_{1/2}$); • odpowiedź na leczenie (CR, PR, stabilizacja choroby, NR, PD); • bezpieczeństwo (utrata pacjentów z leczenia, zgony, AEs, SAEs). 	<ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki (C_{max}, AUC, t_{max}, CL, $t_{1/2}$); • odpowiedź na leczenie (CR, PR, stabilizacja choroby, NR, PD); • bezpieczeństwo (utrata pacjentów z leczenia, zgony, AEs, SAEs). 	<ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki (C_{max}, AUC, t_{max}, CL, $t_{1/2}$); • odpowiedź na leczenie (CR, PR, stabilizacja choroby, NR, PD); • bezpieczeństwo (utrata pacjentów z leczenia, zgony, AEs, SAEs). 	<ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki (C_{max}, AUC, t_{max}, CL, $t_{1/2}$); • odpowiedź na leczenie (CR, PR, stabilizacja choroby, PD); • bezpieczeństwo (utrata pacjentów z leczenia, zgony, AEs, SAEs). 	<ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki (C_{max}, AUC, stężenie ara-GTP w komórkach); • odpowiedź na leczenie (ogółem, CR); • bezpieczeństwo (AEs, zgony).
Utrata pacjentów z badania	łącznie 93 (100%) w tym: 58 z powodu braku skuteczności terapii, 13 z powodu AEs, 22 z innych przyczyn	łącznie 27 (100%) w tym: 16 z powodu braku skuteczności terapii, 1 z powodu AEs, 10 z innych przyczyn	łącznie 44 (91,7%) w tym: 29 z powodu braku skuteczności terapii, 4 z powodu AEs, 11 z innych przyczyn	łącznie 11 (84,6%) w tym: 4 z powodu braku skuteczności terapii, 7 z innych przyczyn.	bd
Analiza ITT	nd	nd	nd	nd	nd
Źródła finansowania	GlaxoSmithKline, grant przyznany przez National Cancer Institute Department of Health and Human Services, Bethesda MD	GlaxoSmithKline	GlaxoSmithKline	GlaxoSmithKline	częściowo granty przyznane przez National Cancer Institute Department of Health and Human Services, Bethesda MD
Publikacje do badania	protokół badania PGAA1001 z rejestru badań klinicznych GSK, Gandhi 1998 , Kisor 2000, Kurtzberg 2005	protokół badania PGAA1002 z rejestru badań klinicznych GSK	protokół badania PGAA1003 z rejestru badań klinicznych GSK	protokół badania PGA105446 z rejestru badań klinicznych GSK	Gandhi 2008

10.2.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z analizowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z analizowanych badań (PGAA1001, PGAA1002, PGAA1003, PGA105446, Gandhi 2008)

Kryteria	PGAA1001	PGAA1002	PGAA1003	PGA105446	Gandhi 2008
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z histologicznie lub cytogenetycznie potwierdzoną oporną lub nawrotową postacią nowotworu hematologicznego; wiek <75 lat; poziom kreatyniny w surowicy: ≤2 mg/dl; poziom transaminaz: ≤ 3x górna granica normy; poziom bilirubiny: ≤3 mg/dl; prawidłowe funkcje kory i mózdzku; oczekiwane przeżycie: ≥2 miesiące; brak aktywnych infekcji; liczba punktów w skali Karnofsky'ego >30 lub w skali ECOG 0-3. 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z histologicznie lub cytogenetycznie potwierdzoną oporną lub nawrotową postacią nowotworu hematologicznego. 	<ul style="list-style-type: none"> wiek <65 lat; oporna lub nawrotowa postać T-ALL lub T-LBL; brak leczenia chemioterapeutykami w okresie 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie terapii; liczba punktów w skali ECOG-PS ≤2. 	<ul style="list-style-type: none"> bd 	<ul style="list-style-type: none"> bd
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> przyjmowanie innych leków przeciwnowotworowych lub udział w innym badaniu klinicznym; wystąpienie ostrej toksyczności podczas wcześniejszej chemioterapii; napady drgawek w wywiadzie. 	<ul style="list-style-type: none"> bd 	<ul style="list-style-type: none"> zaburzenia neurologiczne w stopniu ≥II podczas wcześniejszej chemio- lub radioterapii; napady drgawek w roku poprzedzającym włączenie do badania. 	<ul style="list-style-type: none"> bd 	<ul style="list-style-type: none"> bd

10.2.1.2. Charakterystyka pacjentów

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę pacjentów, włączonych do badań I fazy, analizowanych w niniejszym rozdziale.

Tabela 55.
Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanych badań (PGAA1001, PGAA1002, PGAA1003, PGA105446, Gandhi 2008)

Badanie	PGAA1001		PGAA1002		PGAA1003		PGA105446			Gandhi 2008
	dorośli	dzieci	dorośli	dzieci	dorośli	dzieci	dorośli	dzieci I i II	dzieci III	
Liczba pacjentów, N	17	10	46	2	7	4	2	35		
Mężczyźni, n (%)	13 (76,5)*	7 (70)*	28 (60,9)*	2 (100)	6 (85,7)*	3 (75)*	2 (100)*	23*(66)		
Kobiety, n (%)	4 (23,5)*	3 (30)*	18 (39,1)*	0 (0)	1 (14,3)*	1 (25)*	0 (0)*	12*(34)		
Wiek, średnia w latach (SD)	42,4 (18)	12,7 (2,8)	53,2 (15)	9,5 (3,5)	24,1 (12,6)	6,3 (3,8)	9,5 (3,5)	66 ¹ (27; 83)		
Rasa biała, n (%)	11 (65)	6 (60)	38 (83)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	bd		
ALL/LBL	4 (24)	7 (70)	bd	2 (100)	7 ¹ (100)	4 ¹ (100)	2 ¹ (100)	0 (0)		
CLL	2 (12)	0 (0)	bd	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	24 (68,6)*		
NHL	10 (59)	3 (30)	bd	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
T-PLL	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11 (31,4)*		
AML	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
inna	1 (6)	0 (0)	bd	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych. ¹ALL lub LBL z komórek T. ²Przedstawiono jako medianę (zakres) kolejno dla dzieci i dorosłych.

10.2.1.3. Charakterystyka interwencji

Szczegółowe informacje dotyczące interwencji zastosowanej w analizowanych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56.
Charakterystyka interwencji (PGAA1001, PGAA1002, PGAA1003, PGA105446, Gandhi 2008)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podawania leku	Czas trwania interwencji
PGAA1001	NEL	5, 10, 20, 40, 60, 75 mg/kg lub 1000, 1200 mg/m ²	infuzja dożylna	1h w dniach 1-5 (dzieci i dorośli) w cyklach 21-dniowych
PGAA1002	NEL	900, 1200 lub 1500 mg/m ²		2h w dniach 1,3 i 5 (dorośli) lub 1-5 (dzieci), w cyklach 21-dniowych
PGAA1003	NEL	1200, 1500, 1800, 2200, 2500 lub 2900 mg/m ²		2h w dniach 1, 3 i 5 (dzieci i dorośli), w cyklach 21- dniowych
PGA105446	NEL	*Grupa I: dawka 1- 1000 mg/m ² (dorośli), 400 mg/m ² (dzieci),kolejne dawki:1500 mg/m ² (dorośli), 650 mg/m ² (dzieci); *Grupa II: 1500 mg/m ² (dorośli), 650 mg/m ² (dzieci); *Grupa III: 650 mg/m ² (dzieci).		2h w dniach 1,3 i 5 (dorośli) lub 1h w dniach 1-5 (dzieci), w cyklach 21-dniowych
Gandhi 2008	NEL	schemat A: 20, 30, 40 lub 60 mg/kg		1h w dniach 1-5
		schemat B: 1500 – 2900 mg/m ²	2h w dniach 1, 3 i 5	
	NEL + FLD	schemat C: NEL:1200 mg/m ² , FLD: 30 mg/m ²	NEL: 2h w dniach 1, 3 i 5; FLD: 30 min w dniach 3 i 5; w cyklach 21-28- dniowych	

10.2.1.1. Zdarzenia niepożądane

W tabeli poniżej zestawiono informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych rejestrowanych w analizowanych badaniach (ogółem oraz/lub w stopniu 3-4, zgony).

Tabela 57. Zdarzenia niepożądane raportowane w analizowanych badaniach (PGAA1001², PGAA1002, PGAA1003, PGA105446, Gandhi 2008)

Zdarzenie niepożądane	PGAA1001 ²		PGAA1002 ³		PGAA1003 ⁴		PGA105446 ⁵		Gandhi 2008 ⁶
	Dorośli N=65	Dzieci N=28	Dorośli N=17	Dzieci N=10	Dorośli N=46	Dzieci N=2	Dorośli N=7	Dzieci N=6	N=35
AE ogółem, n (%)	61 (94)	25 (89)	17 (100)	10 (100)	46 (100)	2 (100)	7 (100)	6 (100)	bd
SAE ogółem, n (%)	42 (65)	18 (64)	7 (41)	7 (30)	30 (63)	1 (50)	0 (0)	2 (33)*	bd
SAE związane z leczeniem, n	24 (37)*	10 (36)*	3 (18)*	3 (30)*	13 (28)*	0 (0)	0 (0)	2 (33)*	bd
Zgony, n (%)	23 (24,7)		7 (26)*		6 (12,5)*		0 (0)		2 (5,7)*
Zmęczenie, n (%)	31 (48)	9 (32)	5 (29)	2 (20)	15 (33)	2 (100)	bd	bd	15*(42)
stopień 3-4	3 (5)	bd	1 (5,9)*	0 (0)	bd	bd	bd	bd	6*(18)
Neuropatia obwodowa, n (%)	bd	bd	bd	bd	12 (26)	bd	bd	bd	7*(21)
stopień 3-4	4 (6)	bd	bd	bd	2 (4)	bd	bd	bd	0 (0)
Niedoczulica, n (%)	bd	bd	2 (12)	bd	9 (20)	bd	bd	bd	bd
stopień 3-4	4 (6)	bd	1 (5,9)*	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Nudności, n (%)	30 (46)	15 (54)	3 (18)	3 (30)	17 (37)	bd	5 (71)	bd	bd
stopień 3-4	bd	2 (7)	0 (0)	0 (0)	bd	bd	bd	bd	bd
Biegunka, n (%)	17 (26)	12 (43)	2 (12)	2 (20)	9 (20)	bd	bd	2 (33)*	bd
stopień 3-4	bd	bd	0 (0)	0 (0)	bd	bd	bd	bd	bd
Wymioty, n (%)	25 (38)	15 (54)	3 (18)	3 (30)	10 (22)	bd	bd	bd	bd
stopień 3-4	bd	bd	0 (0)	0 (0)	bd	bd	bd	bd	bd
Hiperglikemia, n (%)	bd	bd	bd	bd	2 (4)	bd	bd	bd	bd
stopień 3-4	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Bóli ¹ , n (%)	7 (25)	10 (36)	2 (12)	5*(50)*	10 (22)	1 (50)	bd	bd	3*(9)
stopień 3-4	3 (5)	2 (7)	1 (6)*	2 (20)*	2 (4)	bd	bd	bd	1*(3)
Dezorientacja, n (%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
stopień 3-4	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Ból głowy, n	13 (20)	14 (50)	bd	2 (20)	10 (22)	bd	bd	bd	bd
ogółem	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Neiarabina (Atriance®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową / chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii – analiza efektywności klinicznej

Zdarzenie niepożądane (%)	PGAA1001 ²		PGAA1002 ³		PGAA1003 ⁴		PGA105446 ⁵		Gandhi 2008 ⁶
	Dorośli N=65	Dzieci N=28	Dorośli N=17	Dzieci N=10	Dorośli N=46	Dzieci N=2	Dorośli N=7	Dzieci N=6	N=35
stopień 3-4	bd	bd		0 (0)	2 (4)				
ogółem	12 (18)	7 (25)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
ogółem	33 (51)	7 (25)	7 (41)	3 (30)	27 (59)	2 (100)	7 (100)	bd	11*(30)
stopień 3-4	bd	bd	1 (5,9)*	0 (0)	3 (7)	bd	bd	bd	1*(3)
ogółem	bd	bd	bd	bd	8 (17)	bd	bd	bd	bd
stopień 3-4	bd	bd			bd				
ogółem	23 (35)	7 (25)	3 (18)	bd	18 (39)	bd	bd	bd	bd
stopień 3-4	10 (15)	2 (7)	1 (5,9)*		3 (7)				
ogółem	35 (54)	18 (64)	6 (35)	4 (40)	15 (33)	bd	2 (29)	bd	bd
stopień 3-4	bd	2 (7)	1 (5,9)*	0 (0)	bd		bd	bd	bd
ogółem	bd	bd	bd	bd	2 (4)	bd	bd	bd	bd
ogółem	bd	bd	2 (12)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
stopień 3-4			0 (0)						
ogółem	17 (26)	bd	bd	bd	13 (28)	bd	bd	bd	bd
ogółem	bd	bd	bd	bd	9 (20)	bd	bd	bd	5*(15)
stopień 3-4					bd				0 (0)
ogółem	bd	bd	3 (18)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
stopień 3-4	3 (5)		1 (5,9)*						
ogółem	14 (22)	7 (25)	bd	3 (30)	bd	bd	2 (29)	bd	bd
stopień 3-4	13 (20)	6 (21)		2 (20)*	2 (4)	bd	bd	bd	13*(36)
stopień 3-4	bd	2 (7)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
ogółem	bd	bd	bd	bd	bd	bd	4 (57)	4 (66,7)*	bd

Zdarzenie niepożądane (%)	PGAA1001 ²		PGAA1002 ³		PGAA1003 ⁴		PGA105446 ⁵		Gandhi 2008 ⁶ N=35
	Dorośli N=65	Dzieci N=28	Dorośli N=17	Dzieci N=10	Dorośli N=46	Dzieci N=2	Dorośli N=7	Dzieci N=6	
stopień 3-4							bd	bd	
ogółem	12 (18)	bd	bd	bd	bd	1 (50)	2 (29)	3 (50)*	bd
stopień 3-4	6 (9)	4 (14)				bd	bd	bd	
ogółem	19 (29)	6 (21)	bd	3 (30)*	bd	bd	2 (29)	3 (*)*	bd
stopień 3-4	15 (23)	4 (14)		3 (30)*		bd	bd	bd	13*(38)
ogółem	bd	bd	bd	bd	8 (17)	1 (50)	bd	bd	bd
stopień 3-4					3 (7)	bd			
ogółem	bd	bd	bd	bd	2 (4)	bd	2 (29)	bd	bd
stopień 3-4							bd		
ogółem	15 (23)	6 (21)	2 (12)	2 (20)	7 (15)	bd	bd	bd	bd
stopień 3-4			0 (0)	0 (0)	bd				
ogółem	12 (18)	bd	2 (12)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
stopień 3-4	bd		0 (0)						
ogółem	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	8*(24)
stopień 3-4									4*(12)
ogółem	bd	bd	3 (18)	bd	2 (4)	bd	bd	bd	6*(18)
stopień 3-4	3 (5)		1 (5,9)*						3*(9)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.¹W tym ból kości, ból w kończynach.²AEs ogółem u $\geq 18\%$ pacjentów, w stopniu 3-4 $\geq 5\%$ (dorośli) oraz $\geq 7\%$ (dzieci).³AEs ogółem i w stopniu 3-4 u $\geq 12\%$ pacjentów dorosłych i $\geq 20\%$ dzieci.⁴AEs ogółem u $\geq 15\%$ dorosłych i każde zdarzenie u dzieci, w stopniu 3-4 u $\geq 4\%$ pacjentów dorosłych.^{5,6}Nie określono kryteriów częstości odnośnie przedstawionych AEs.

Ponadto wśród pacjentów badania PGA105446 rejestrowano: przypadki obecności krwi w moczu, obniżony poziom aminotransferaz, pokrzywkę oraz wysypkę. U dzieci włączonych do badania PGAA1003 rejestrowano pojedyncze przypadki krwotoku, niedociśnienia, łysienia i przyspieszonego oddechu. Natomiast u pacjentów pediatrycznych badania PGAA1001 ponadto rejestrowano nieliczne przypadki sepsy, zaburzeń oddechowych i leukopenii w stopniu 3-4.

10.2.2. Badania kliniczne II fazy

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono również 2 badania II fazy: PGAA2003 [12] oraz Czuczman 2007 [13]. Badania te zostały wykluczone z przeglądu badań z zastosowaniem nelarabiny ze względu na nieadekwatną populację. Ponadto w niniejszym rozdziale przedstawiono dane dotyczące stosowania nelarabiny w dawce 400 lub 900 mg/m², pochodzące z badania włączonego do głównej części przeglądu. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę badań PGAA2003 oraz Czuczman 2007. Charakterystyka badania Berg 2005 [19, 20] została przedstawiona w rozdziale 7.

Tabela 58.
Charakterystyka badań II fazy (PGAA2003, Czuczman 2007)

Badanie		PGAA2003	Czuczman 2007
Ocena w skali Jadad		nd	nd
Liczba ośrodków		27 ośrodków na terenie USA	bd
Metodyka	typ badania	faza II (IVC)	faza II (IVC)
	randomizacja	nie zastosowano	nie zastosowano
	zaślepienie	badanie typu <i>open label</i>	badanie typu <i>open label</i>
	hipoteza badawcza	nie podano, badanie zaprojektowano w metodyce umożliwiającej ocenę skuteczności nelarabiny u pacjentów z CLL, oporną na fludarabinę lub schemat zawierający leki alkilujące	nie podano, badanie zaprojektowano w metodyce umożliwiającej ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nelarabiny u pacjentów z nieleczonym CTCL oraz opornym/nawrotowym PTCL
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie (CR, PR, ogółem, czas do uzyskania odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi); mediana przeżycia całkowitego; bezpieczeństwo (AEs, SAEs). 	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie (CR, PR, ogółem, czas do uzyskania odpowiedzi); mediana przeżycia całkowitego; mediana przeżycia bez objawów choroby; bezpieczeństwo (AEs w stopniu 3-4).
Utrata pacjentów z badania		łącznie 76 (87,4%), w tym: 30 z powodu AEs, 46 z innych przyczyn.	bd
Analiza ITT		nd	nd
Źródła finansowania		GlaxoSmithKline	częściowo grant przyznany przez National Cancer Institute dla Cancer and Leukemia Group, GlaxoSmithKline
Publikacje do badania		protokół badania PGAA2003 z rejestru badań klinicznych GSK	Czuczman 2007

10.2.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z analizowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 59.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań (PGAA2003, Czuczman 2007)

Kryteria	PGAA2003	Czuczman 2007
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową; wiek ≥ 18 lat; oporność na fludarabinę lub schemat zawierający leki alkilujące; oczekiwane przeżycie: 12 tygodni. 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z potwierdzoną diagnozą CTCL lub PTCL; wiek < 70 lat; poziom bilirubiny $\leq 1,5$ x górna granica normy.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> napady drgawek w wywiadzie; toksyczność neurologiczna stwierdzona podczas wcześniejszej chemo- lub radioterapii. 	<ul style="list-style-type: none"> zajęcie CNS przez komórki białaczki lub chłoniaka, które wymagałyby radioterapii dokałowej lub czaszkowo-rdzeniowej; napady drgawek w wywiadzie; toksyczność neurologiczna w stopniu ≥ 3 stwierdzona podczas wcześniejszej terapii; zakażenie wirusem HIV.

10.2.2.2. Charakterystyka pacjentów

Szczegółową charakterystykę pacjentów włączonych do analizowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60.
Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanych badań (PGAA2003, Czuczman 2007)

Badanie	PGAA2003		Czuczman 2007	
	Grupa I ¹	Grupa II ²		
Liczba pacjentów, N	67	20	19	
Mężczyźni, n (%)	46 (68,7)*	15 (75)*	11 (58)	
Kobiety, n (%)	21 (31,3)*	5 (25)*	8 (42)	
Wiek, średnia w latach (zakres)	60,9 (43 - 80)	58,9 (44 - 77)	53 ³ (33 - 69)	
Rasa biała, n (%)	61 (91)	18 (90)	14 (74)	
Diagnoza, n (%)	B-CLL	55 (82)	18 (90)	nd
	T-CLL	6 (9)	1 (5)	nd
	nieznany immunofenotyp CLL	6 (9)	1 (5)	nd

Badanie	PGAA2003		Czuczman 2007
	Grupa I ¹	Grupa II ²	
CTCL	nd	nd	11 (58)*
STCL	nd	nd	8 (42)

¹Pacjenci rozpoczynający leczenie od dawki 1500 mg/m². ²Pacjenci rozpoczynający leczenie od dawki 2200 mg/m². ³Wynik przedstawiono w postaci mediany wieku.*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

10.2.2.3. Charakterystyka interwencji

Szczegółowe informacje dotyczące interwencji zastosowanej w analizowanych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 61.
Charakterystyka interwencji (PGAA2003, Czuczman 2007)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podawania leku	Czas trwania interwencji
PGAA2003	NEL	*Grupa I: 1500 mg/m ² *Grupa II: 2200 mg/m ²	infuzja dożylna	2h w dniach 1,3 i 5 w cyklu 28-dniowym
Czuczman 2007	NEL	1500 mg/m ²		2h w dniach 1,3 i 5 w cyklu 21-dniowym

W badaniu Czuczman 2007 mediana liczby cykli przyjętych przez pacjentów wynosiła 2 (zakres: 1-7).

10.2.2.4. Zdarzenia niepożądane

W badaniu Czuczman 2007 dane dotyczące bezpieczeństwa dostępne były dla 18 pacjentów, a autorzy badania skoncentrowali się na zdarzeniach niepożądanych w stopniu ≥ 3 , natomiast w protokole do badania PGAA2003 przedstawiono najczęściej rejestrowane zdarzenia niepożądane (występujące u co najmniej 10 pacjentów). W tabelach poniżej zestawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych rejestrowanych w analizowanych badaniach ogółem oraz w stopniu 3 i 4 (określone w badaniu PGAA2003 jako *non-lethal SAEs*).

Tabela 62.
Zdarzenia niepożądane raportowane w analizowanych badaniach (PGAA2003, Czuczman 2007)

Zdarzenie niepożądane	PGAA2003		Czuczman 2007
	Grupa I N=67	Grupa II N=20	N=18
AE ogółem, n (%)	64 (96)	20 (100)	bd
SAE ogółem, n (%)	32 (48)	11 (55)	bd
Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%)	3 (4)	2 (10)	2 (11)

Zdarzenie niepożądane		PGAA2003		Czuczman 2007
		Grupa I N=67	Grupa II N=20	N=18
Zmęczenie, n (%)	ogółem	28 (42)	11 (55)	bd
	stopień 3	1 (1)	0 (0)	4 (22)
	stopień 4			0 (0)
Neuropatia, n (%)	stopień 3-4	1 (1)	0 (0)	4*(23)*
Nudności, n (%)	ogółem	29 (43)	7 (35)	bd
	stopień 3-4	bd	bd	2 (11)
Biegunka, n (%)	ogółem	15 (22)	6 (30)	bd
	stopień 3-4	bd	bd	0 (0)
Wymioty, n (%)	ogółem	15 (22)	4 (20)	bd
	stopień 3-4	bd	bd	1 (6)
Ból brzucha, n (%)	stopień 3-4	1 (1)	0 (0)	1 (6)
Kaszel, n (%)	ogółem	20 (30)	1 (5)	bd
Ból głowy, n (%)	ogółem	10 (15)	5 (25)	bd
Senność, n (%)	ogółem	24 (36)	8 (40)	bd
Zaparcia, n (%)	ogółem	20 (30)	5 (25)	bd
	stopień 3-4	1 (1)	0 (0)	
Astenia, n (%)	ogółem	18 (27)	6 (30)	bd
Gorączka, n (%)	ogółem	18 (27)	5 (25)	bd
	stopień 3-4	7 (10)	0 (0)	
Niedoczulica, n (%)	ogółem	18 (27)	3 (15)	bd
Obrzęk obwodowy, n (%)	ogółem	15 (22)	5 (25)	bd
Parestezje, n (%)	ogółem	15 (22)	4 (20)	bd
Zawroty głowy, n (%)	ogółem	16 (24)	3 (15)	bd
Bóle mięśniowe, n (%)	ogółem	9 (13)	8 (40)	bd
Niedotlenienie, n (%)	stopień 3	0*(0)	0*(0)	2 (11)
	stopień 4			0 (0)
Trombocytopenia, n (%)	stopień 3	1 (1)	0 (0)	3 (17)
	stopień 4			3 (17)

Zdarzenie niepożądane		PGAA2003		Czuczman 2007
		Grupa I N=67	Grupa II N=20	N=18
Pancytopenia, n (%)	stopień 3-4	2 (3)	0 (0)	bd
Limfopenia, n (%)	stopień 3	bd	bd	1 (6)
	stopień 4			0 (0)
Anemia, n (%)	stopień 3	1 (1)	0 (0)	1 (6)
	stopień 4			0 (0)
Neutropenia, n (%)	stopień 3	1 (1)	0 (0)	1 (6)
	stopień 4			0 (0)
Zapalenie płuc, n (%)	stopień 3-4	6*(9)*	2*(10)*	bd
Odwodnienie, n (%)	stopień 3-4	4 (6)	1 (5)	bd
Wysięk w jamie opłucnej, n (%)	stopień 3-4	2*(3)*	0 (0)	bd
Sepsa, n (%)	stopień 3-4	2 (3)	1 (5)	bd
Ataksja, n (%)	stopień 3-4	2 (3)	0 (0)	bd

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wśród przyczyn zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych (*lethal SAEs*) autorzy obu badań wymieniają m.in.: zapalenie płuc, niedotlenienie, wysięk w jamie opłucnej, infekcje oraz krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego.

W tabelach poniżej przedstawiono dane pochodzące z badania *Berg 2005* dotyczące zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich oraz neurologicznych w podziale na stopnie nasilenia, rejestrowane w populacji pacjentów pediatrycznych leczonych nelarabiną w dawce 400 lub 900 mg/m².

Tabela 63.

Liczby i odsetki pacjentów leczonych NEL w dawkach 400 lub 900 mg/m², u których wystąpiły najczęściej rejestrowane (> 10 w całej populacji pacjentów) zdarzenia niepożądane (AEs) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) (*Berg 2005*)

Zdarzenie niepożądane	Berg 2005	
	N=49 ¹ NEL 400 mg/m ²	N=18 ¹ NEL 900 mg/m ²
AE ogółem, n (%)	38 (78)	14 (78)
SAE ogółem, n (%)	10 (20)	6 (33)
SAE związane z leczeniem, n (%)	6 (12)*	5 (28)*
Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%)	4 (8)	4 (22)
Zdarzenia niepożądane (AEs)		
Drżenie, n (%)	3 (6)	2 (11)

Zdarzenie niepożądane	Berg 2005	
	N=49 ¹ NEL 400 mg/m ²	N=18 ¹ NEL 900 mg/m ²
Niepokój, n (%)	1 (2)	2 (11)
Ból głowy, n (%)	8 (16)	1 (6)
Senność, n (%)	5 (10)	1 (6)
Halucynacje, n (%)	3 (6)	2 (11)
Nudności, n (%)	5 (10)	1 (6)
Wymioty, n (%)	4 (8)	2 (11)
Infekcje ogółem, n (%)	3 (6)	3 (17)
Infekcje bakteryjne, n (%)	2 (4)	2 (11)
Zapalenie trzustki, n (%)	0 (0)	2 (11)
Trombocytopenia, n (%)	16 (33)	8 (44)
Leukopenia, n (%)	10 (20)	6 (33)
Obniżenie poziomu hemoglobiny, n (%)	15 (31)	6 (33)
Neutropenia, n (%)	11 (22)	4 (22)
Depresja szpiku kostnego, n (%)	1 (2)	2 (11)
Obniżenie stężenia magnezu we krwi, n (%)	4 (8)	0 (0)
Obniżenie stężenia potasu we krwi, n (%)	7 (14)	3 (17)
Wzrost stężenia kreatyniny we krwi, n (%)	1 (2)	3 (17)
Wzrost stężenia amylazy, n (%)	0 (0)	2 (11)
Wzrost stężenia bilirubiny we krwi, n (%)	2 (4)	0 (0)
Obniżenie stężenia albuminy we krwi, n (%)	4 (8)	2 (11)
Wzrost stężenia transaminaz, n (%)	5 (10)	1 (6)
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)		
Ból głowy, n (%)	2 (4)	0 (0)
Ślepotą jednostronna, n (%)	1 (2)	0 (0)
Senność, n (5)	3 (6)	0 (0)
Niepokój, n (%)	0 (0)	1 (6)
Neuropatia obwodowa, n(%)	3*(6)*	1 (6)

Zdarzenie niepożądane	Berg 2005	
	N=49 ¹ NEL 400 mg/m ²	N=18 ¹ NEL 900 mg/m ²
Halucynacje, n (%)	2 (4)	2 (11)
Drżenie, n (%)	0 (0)	1 (6)
Ataksja, n (%)	2 (4)	0 (0)
Drgawki, n (%)	1 (2)	1 (6)
Zaburzenia chodu, n (%)	1 (2)	0 (0)
Drgawki kloniczne mięśni, n (%)	0 (0)	1 (6)
Bóle mięśniowe, n (%)	1 (2)	0 (0)
Porażenie nerwu twarzowego, n (5)	1 (2)	0 (0)
Encefalopatia, n (%)	0 (0)	1 (6)
Gorączka, n (%)	1 (2)	0 (0)
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, n (%)	1 (2)	0 (0)
Zapalenie trzustki, n (%)	0 (0)	2 (11)
Sepsa, n (%)	1 (2)	1 (6)
Nacieki w płucach, n (%)	1 (2)	0 (0)
Zapalenie płuc, n (%)	1 (2)	0 (0)
Krwotok płucny, n (%)	0 (0)	1 (6)
Niewydolność oddechowa, n (%)	0 (0)	1 (6)
Niedociśnienie, n (%)	0 (0)	1 (6)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.¹Zgodnie z protokołem badania PGAA2001.

Tabela 64.
Liczby i odsetki pacjentów leczonych NEL w dawce 400 lub 900 mg/m², u których wystąpiły neurologiczne zdarzenia niepożądane w obrębie CNS lub PNS w poszczególnym stopniu nasilenia (Berg 2005)

Układ nerwowy	Stopień nasilenia	Berg 2005	
		N=50 ¹ NEL 400 mg/m ²	N=18 ¹ NEL ≥900 mg/m ²
Centralny układ nerwowy, n (%) [*]	1	6 (12)	3 (17)
	2	3 (6)	0 (0)
	3	9 (18)	3 (17)
	4	2 (4)	1 (6)
	5	0 (0)	0 (0)
Obwodowy układ nerwowy, n (%) [*]	1	5 (10)	0 (0)
	2	3 (6)	1 (6)
	3	3 (6)	1 (6)
	4	3 (6)	1 (6)
	5	0 (0)	0 (0)

¹Zgodnie z publikacją Berg 2005. ^{*}Obliczono na podstawie dostępnych danych.

10.2.3. Analiza przypadków klinicznych

W tabeli poniżej przedstawiono opis przypadków klinicznych dotyczących neurotoksyczności nelarabiny, zidentyfikowanych przez autorów publikacji Ngo 2014 [21] na podstawie przeglądu literatury. Dodatkowo w ww. publikacji po raz pierwszy opublikowano opis przypadku, w którym stwierdzono neurotoksyczność nelarabiny stosowanej równocześnie z chemioterapią dokanałową. Szczegółowe opisy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 65.
Analiza przypadków (Ngo 2014)

Pacjent	Dawkowanie nelarabiny	Neurotoksyczność
30-letni mężczyzna z T-ALL	1500 mg/m ² w dniach 1,3 i 5; 2 cykle	Po trzeciej dawce drugiego cyklu wystąpiło całkowite porażenie kończyn dolnych, badanie MRI wykazało poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego.
30-letni mężczyzna z T-ALL	1500 mg/m ² w dniach 1,3 i 5; 2 cykle	Parestezje w kończynach dolnych przechodzące w całkowite porażenie kończyn dolnych (dzień 40 po przeszczepie). Nelarabinę podawano 0,5 miesiąca przed transplantacją. Zastosowane leczenie z użyciem IVIG nie przyniosło poprawy.
31-letni mężczyzna z T-LBL	1500 mg/m ² w dniach 1,3 i 5; 3 cykle	Oslabienie mięśni (18 dzień po przeszczepie) w nasileniu uniemożliwiającym poruszanie się (dzień 23). Nelarabinę podawano 1 miesiąc przed transplantacją.

		Dodatkowo jako składnik terapii kondycjonującej podawano cytarabinę w dawce 2g/m ² . Zastosowane leczenie z użyciem IVIG nie przyniosło poprawy.
45-letni mężczyzna z T-ALL	1500 mg/m ² w dniach 1,3 i 5; 1 cykl	Ogólne parestezje w dniu 24 po przeszczepie. Nelarabine podawano 2,5 miesiąca przed transplantacją. Dodatkowo jako składnik terapii kondycjonującej podawano cytarabinę w dawce 2g/m ² . Zastosowane leczenie z użyciem IVIG nie przyniosło poprawy.
11-letni chłopiec z T-ALL	650 mg/m ² w dniach 1- 5; 1 cykl	Ból mięśni w dniu 5, napady toniczno-kloniczne w dniu 7, objawy podobne do zespołu Guillaina-Barrego w dniu 12, bolesne zaburzenia czucia i utrata funkcji motorycznych w dniu 20
41-letni mężczyzna z T-ALL	1500 mg/m ² w dniach 1,3 i 5; 3 cykle	Pierwsze objawy pojawiły się 1 miesiąc po ostatniej dawce nelarabiny, całkowity paraliż wystąpił 51 dni później. Podjęte leczenie w postaci deksametazonu, witaminy B12, kwasu foliowego oraz plazmaferezy nie przyniosło efektów.
37-letnia kobieta z T-LBL	1500 mg/m ² w dniach 1,3 i 5; 2 cykle	Dodatkowo w trakcie 1-go cyklu zastosowano chemioterapię dokanałową z użyciem cytarabiny w dawce 100 w dniu 2. Tydzień po zakończeniu 2 cyklu u pacjentki pojawiły się objawy neuropatii obwodowej. Badanie MRI wykazało podostre zwyrodnienie rdzenia kręgowego w odcinku C2 do C6.

IVIG – immunoglobulina G podawana dożylnie.

11. PODSUMOWANIE

Nelarabina w leczeniu pacjentów z T-ALL/T-LBL, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu ≥ 2 schematów chemioterapii – systematyczny przegląd badań

W procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 3 wielośrodkowe badania typu open-label bez grupy kontrolnej (podtyp IVC).

W badaniu klinicznym *Berg 2005* oceniano skuteczność kliniczną nelarabiny w populacji pacjentów < 21 roku życia, z T-ALL/T-NHL, po pierwszej lub drugiej wznowie oraz ze wznowami pozaszpikowymi. W powyższym badaniu wszyscy pacjenci otrzymywali NEL w postaci wlewu dożylnego w dniach 1-5, w cyklach 21-dniowych. W badaniu zastosowano dawki 400, 650 oraz ≥ 900 mg/m². Sposób przedstawienia wyników przez autorów badania umożliwił wyodrębnienie wyników dla populacji docelowej w zakresie skuteczności, dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono ogólnie, dla całej populacji badania (z podziałem na dawki NEL), za wyjątkiem punktu końcowego: utrata pacjentów z badania.

W badaniach *DeAngelo 2007* oraz *Gökbuget 2011* analizowano skuteczność i bezpieczeństwo nelarabiny w populacji pacjentów dorosłych.

Analiza skuteczności klinicznej

Zgodnie z wynikami próby klinicznej *Berg 2005* stosowanie nelarabiny w dawce 650 mg/m² w dniach 1-5 w cyklach 21-dniowych w populacji dzieci i młodzieży, w analizowanym wskazaniu, pozwala na uzyskanie odsetka odpowiedzi na leczenie ogółem na poziomie 27% (8 pacjentów), w tym odpowiedź całkowita wystąpiła u 7 pacjentów (23%), u 1 (3%) częściowa. Mediana czasu trwania odpowiedzi w analizowanej subpopulacji pacjentów wynosiła 12,3 tygodni.

Autorzy badania podają, iż przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych wykonano u 5 pacjentów, u których wdrożono leczenie NEL jako terapię III linii.

W populacji pacjentów dorosłych po II nawrocie po chemioterapii uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie u 29% (*DeAngelo 2005*) i 46% (*Gökbuget*

W analizowanych badaniach zastosowano NEL w dawce 1500 mg/m², podawaną w postaci wlewu dożylnego w dniach 1,3 i 5 co 21 dni. Podobnie jak w badaniu *Berg 2005*, również w powyższych badaniach wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz analizy przeżycia zostały zaprezentowane oddzielnie dla poszczególnych subpopulacji włączonych do badania. Informacje dotyczące

Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w sposób uniemożliwiający ekstrakcję wyników dla populacji decelowej.

Informacje dotyczące częstości wykonywania przeszczepów u pacjentów leczonych nelarabiną w poszczególnych badaniach zostały przedstawione łącznie dla całej populacji pacjentów uwzględnionych w badaniach (*DeAngelo 2007*, *Gökbuget 2011*). Jedynie w badaniu *Berg 2005* udostępniono dane dla analizowanej subpopulacji.

2011) chorych, zaś odsetek przeżyć 1-roczych wyniósł 9 – 25 % odpowiednio w badaniach *Gökbuget 2011* i *DeAngelo 2007*.

Wyniki dotyczące częstości wykonywania przeszczepów macierzystych komórek krwiotwórczych podano łącznie, dla całej populacji uwzględnionej w badaniach. Wśród pacjentów leczonych nelarabiną w badaniu *DeAngelo 2007* wykonano łącznie 7 przeszczepów macierzystych komórek krwiotwórczych, w tym u: 4 pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie nelarabiną, 1 z odpowiedzią bez pełnej odnowy hematologicznej oraz 2 bez odpowiedzi na leczenie. W badaniu *Gökbuget 2011* przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych przeprowadzono łącznie u 80% pacjentów badania, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie nelarabiną (tj. 36 pts/46 pts z

całkowitą odpowiedzią). Mediana czasu od potwierdzenia wystąpienia odpowiedzi do wykonania przeszczepu wynosiła 21 dni (zakres: 7 – 104).

Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa stosowania nelarabiny u pacjentów pediatrycznych oparto o analizę utraty pacjentów z badania oraz zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów z powodu AEs). Szczególną uwagę poświęcono ocenie neurotoksyczności, zamieszczono szczegółowe zestawienie AEs związanych z układem nerwowym w podziale na stopnie nasilenia.

Autorzy badania *Berg 2005* podają informację, iż w grupie pacjentów leczonych NEL w ramach III linii terapii utracono 98% pacjentów, głównie z powodu braku skuteczności terapii (62%).

W trakcie leczenia do najczęściej rejestrowanych zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów leczonych dawką 650 mg/m² należały: neutopenia, leukopenia oraz obniżenie poziomu hemoglobiny. Neurologiczne zdarzenia niepożądane w stopniu 5 zarejestrowano zaledwie u 1 pacjenta, najczęściej występowały neurologiczne AEs w stopniu 1 i 2. Zgon z powodu

zdarzeń niepożądanych wystąpił u 3 pacjentów z analizowanej grupy.

Autorzy badań *DeAngelo 2007* oraz *Gökbuget 2011* podają informację, iż do czasu rozpoczęcia badania do powstawania ww. publikacji z powodu zgonu utracono 87-88% pacjentów (w przeliczeniu na całą populację badania). W trakcie 3 pierwszych cykli NEL w badaniu *Gökbuget 2011* zgon wystąpił u 1 pacjenta.

Wśród zdarzeń niepożądanych w stopniu 3-4 raportowanych najczęściej w badaniu *DeAngelo 2007* autorzy wymieniają: neutropenię, trombocytopenię, anemię. Wymienione zdarzenia niepożądane w stopniu 3 występują u 13-18% pacjentów, natomiast w stopniu 4 u 5 do 29% pacjentów.

Neurologiczne zdarzenia niepożądane w badaniu *Gökbuget 2011* raportowane były po 0,5 – 6% cykli nelarabiny (łączna liczba cykli przyjętych przez pacjentów analizowanego badania wynosiła 201).

Klofarabina w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem (CLF/CFM/EPs) lub schemat IDA-FLAG w leczeniu pacjentów pediatrycznych z T-ALL/T-LBL, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu ≥ 2 schematów chemioterapii – systematyczny przegląd badań

W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono prób klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu oceniającego efektywność kliniczną schematu IDA-FLAG w leczeniu nawrotowej lub odpornej postaci ostrej białaczki limfo blastycznej T-komórkowej /chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego u pacjentów poniżej 21. roku życia.

Odnaleziono natomiast jedno nierandomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy (*Locatelli 2009*) spełniające kryteria włączenia do przeglądu

oceniającego efektywność kliniczną klofarabiny podawanej w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem (schemat CLF/CFM/EPs) w leczeniu analizowanego wskazania.

Ocenianą interwencją było ww. leczenie skojarzone, w ramach którego podawano: klofarabinę w dawce 40 mg/m² (w postaci 2-godzinnej infuzji), cyklofosfamid w dawce 400 mg/m² (1-godzinna infuzja) oraz etopozyd w dawce 150 mg/m² (2-godzinna infuzja) przez 5 kolejnych dni cyklu.

Analiza skuteczności klinicznej

Wyniki zamieszczone w badaniu *Locatelli 2009* wskazują, iż stosowanie leczenia skojarzonego w postaci CLF/CFM/EPs prowadzi do uzyskania remisji

całkowitej/remisji całkowitej bez regeneracji płytek krwi u 12,5% pacjentów poniżej 21 r.ż. w czasie 8-miesięcznego okresu obserwacji. Przeżycie 18

miesiący w analizowanej grupie pacjentów wynosi 0%.

U 53% pacjentów z populacji ALL ogółem, którzy uzyskali remisję całkowitą przeprowadzono przeszczep alloHSCT komórek pochodzących od rodzeństwa, dawców niespokrewnionych oraz dalej spokrewnionych. Czterech pacjentów, u których przeprowadzono przeszczep komórek krwiotwórczych przeżyło (u 3 z nich nie odnotowano objawów

Bezpieczeństwo

Ponad 60% pacjentów zmarło w trakcie trwania badania, jednakże żaden ze zgonów nie był spowodowany powikłaniami związanymi z leczeniem. Nie odnotowano także utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Większość zdarzeń niepożądanych raportowanych w czasie trwania badania miało charakter łagodny lub umiarkowany

choroby) w czasie okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji wyniosła 8 miesięcy).

Wyniki dostępnej nierandomizowanej próby klinicznej, wskazują na to, iż oceniany schemat (CLF/CFM/EPS podawany w populacji dzieci i młodzieży) charakteryzuje się: stosunkowo niską skutecznością ocenioną w oparciu o uwzględnione punktu końcowe (CR/CRp, OS).

(stopień I i II), poza zdarzeniami niepożądanymi w obrębie wątroby (24%) oraz infekcjami (32% pts).

Wyniki odnalezionej nierandomizowanej próby klinicznej, wskazują na to, iż oceniany schemat (CLF/CFM/EPS podawany w populacji dzieci i młodzieży) charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa.

Schemat FLAM w leczeniu dorosłych pacjentów z T-ALL/T-LBL, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu ≥ 2 schematów chemioterapii – systematyczny przegląd badań

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedno nierandomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy (*Giebel 2006*) spełniające kryteria włączenia do przeglądu oceniającego efektywność kliniczną schematu FLAM (fludarabina/cytarabina/mitoksantron) w leczeniu nawrotowej lub odpornej postaci ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej u dorosłych

pacjentów. Ocenianą interwencją był ww. schemat chemioterapii, w ramach którego podawano fludarabinę w dawce 15 mg/m² (co 12 godzin, w postaci 30-minutowej infuzji), cytarabinę w dawce 100 mg/m² (podawana co 3 godziny, w postaci 45-minutowej infuzji) w dniach 1., 2., 8. i 9., oraz mitoksantron w dawce 10 mg/m² (20-minutowa infuzja) w dniach 3. i 10.

Analiza skuteczności klinicznej

Dane zaczerpnięte z badania *Giebel 2006* wskazują, iż stosowanie leczenia schematu FLAM prowadzi do uzyskania remisji całkowitej u 62% pacjentów, w populacji chorych z T-ALL. Remisję całkowitą w populacji pacjentów, którzy otrzymali wcześniej ≥ 2 rzuty chemioterapii (ogółem ALL) odnotowano u 13% pacjentów.

Wśród pacjentów, którzy uzyskali remisję całkowitą (populacja ALL ogółem) u 28% przeprowadzono

przeszczep alloHCT. W tej grupie pacjentów 3 przeżyło, 2 zmarło w wyniku powikłań potransplantacyjnych, natomiast u pozostałych 2 pacjentów odnotowano nawrót choroby.

Wyniki odnalezionej próby klinicznej wskazują na to, iż oceniany schemat (FLAM podawany w populacji dorosłych pacjentów) charakteryzuje się: wysoką skutecznością (wysoki odsetek remisji całkowitej)

Bezpieczeństwo

8 pacjentów (16%) zmarło w trakcie trwania badania (6 z nich z powodu zakażeń septycznych, u 2 przyczyną zgonu były powikłania kardiologiczne). Najczęściej notowanymi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje (większość stopnia 3 i 4), nudności/wymioty (większość w stopniu łagodnym i umiarkowanym), zapalenie błony śluzowej, krwawienia, a także gorączka związana z leczeniem, zaburzenia w obrębie wątroby, biegunka, ból związany z leczeniem oraz zaburzenia rytmu serca. U

wszystkich pacjentów zaobserwowano znaczną cytopenię. Natomiast wszystkie poważne niehematologiczne zdarzenia niepożądane poza ww. infekcjami występowały rzadko, tj. $\leq 10\%$ pacjentów.

Wyniki dostępnej nierandomizowanej próby klinicznej, wskazują na to, iż oceniany schemat (FLAM podawany w populacji dorosłych pacjentów) charakteryzuje się umiarkowanie dobrym profilem bezpieczeństwa.

12. WNIOSKI

Celem przeglądu była odpowiedź na pytanie: czy nelarabina (Atriance®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową lub chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii i kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych jest bardziej skuteczna i posiada „lepszy” profil bezpieczeństwa w porównaniu z terapią klofarabiną w skojarzeniu z etopozydem i cyklofosfamidem i schematem Ida-FLAG (pacjenci pediatryczni) oraz w porównaniu ze schematem FLAM (pacjenci dorośli)?

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono badań umożliwiających przeprowadzenie porównania efektywności klinicznej nelarabiny z aktualnie stosowanymi opcjami terapeutycznymi w analizowanym wskazaniu, zdecydowano o przygotowaniu przeglądów systematycznych dla nelarabiny oraz schematów: Ida-FLAG i CLF/CFM/EPS (populacja pacjentów pediatrycznych) oraz FLAM (populacja pacjentów dorosłych).

Porównując wyniki uzyskane dla nelarabiny i klofarabiny w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem należy zauważyć, iż odsetek odpowiedzi całkowitych uzyskanych dla subpopulacji odpowiadających populacji docelowej jest znacznie wyższy w przypadku nelarabiny (23% vs 12,5%). Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych wykonano u 53% pacjentów (z ALL ogółem) z odpowiedzią na leczenie schematem CLF/CFM/EPS, podczas gdy w przypadku nelarabiny odsetek ten (dla populacji docelowej) przekraczał 70% (5 pts/7 pts z całkowitą odpowiedzią na leczenie).

W przypadku pacjentów dorosłych w subpopulacji odpowiadającej populacji docelowej stosowanie nelarabiny wiązało się z uzyskaniem odpowiedzi całkowitej u 29% - 46% pacjentów, podczas gdy wyniki dotyczące stosowania schematu FLAM w III linii leczenia pacjentów z ALL (z linii B lub T) wskazują na odsetek na poziomie 13%.

Większość zdarzeń niepożądanych raportowanych przez pacjentów leczonych schematem CLF/CFM/EPS miała charakter łagodny. Nie zarejestrowano AEs w 4 stopniu nasilenia, nie stwierdzono również zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych. Neurologiczne zdarzenia niepożądane, charakterystyczne dla nelarabiny, zarejestrowano w przypadku pacjentów przyjmujących CLF/CFM/EPS jedynie u 1 chorego.

Przyjmowanie schematy FLAM przez pacjentów dorosłych wiązało się ze znacznym ryzykiem wystąpienia infekcji w stopniu 3-4 (46% pacjentów). Neurologiczne zdarzenia niepożądane w stopniu 3-4 zarejestrowano u 2% pacjentów badania.

Wyniki dotyczące uzyskania odpowiedzi całkowitej zarówno w przypadku pacjentów pediatrycznych jak i dorosłych wskazują na wyższą skuteczność nelarabiny w porównaniu z klofarabiną w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem oraz ze schematem FLAM. Częstość pojawiających się zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia nelarabiną była wysoka, jednak ich nasilenie było umiarkowane lub łagodne. Wydaje się więc, iż nelarabinę (preparat

Atriance®) uznać można za umiarkowanie bezpieczną oraz w większości przypadków dobrze tolerowaną opcję terapeutyczną.

Wydaje się zatem, iż można wnioskować, że przyjmowanie nelarabiny, stanowiącej substancję czynną ocenianego preparatu, zwiększa szansę uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz prawdopodobieństwo poprawy stanu zdrowia, pozwalając na przeprowadzenie przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych prowadząc tym samym do wydłużenia życia pacjentów i dając szansę na wyleczenie.

Mimo iż do wyników powyższej analizy należy podejść z ostrożnością z uwagi na niską wiarygodność włączonych badań oraz ograniczenia dotyczące sposobu prezentacji wyników przez autorów włączonych badań to należy wziąć pod uwagę, iż problem zdrowotny, którego dotyczy analiza jest chorobą rzadką (charakteryzującą się dużą śmiertelnością w krótkim czasie) i przeprowadzenie dużych badań klinicznych, szczególnie w schemacie RCT, byłoby utrudnione czy wręcz niemożliwe. Zatem wnioskowanie na podstawie wyników dostępnych badań II fazy wydaje się uzasadnione.

12.1. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, iż podawanie w postaci dożylniej infuzji preparatu Atriance® pacjentom z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii można uznać za terapię umiarkowanie bezpieczną oraz u znacznej części pacjentów dobrze tolerowaną.

Określenie profilu bezpieczeństwa nelarabiny, przedstawionego w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Atriance®, zostało oparte o dane z prób klinicznych przeprowadzonych na populacji pediatrycznej i dorosłych pacjentach. Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w kluczowych badaniach klinicznych dotyczą dawkowania nelarabiny zgodnego z zalecanym, tj. u dorosłych (1500 mg/m^2) i u dzieci (650 mg/m^2). Na podstawie danych przedstawionych w ChPL dla preparatu Atriance®, można wnioskować, iż najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi są: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia krwi i układu chłonnego (neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość u dorosłych i dzieci oraz neutropenia z gorączką u pacjentów powyżej 18 r.ż. oraz leukopenia w populacji pediatrycznej), zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci hipokalemii u dzieci, zaburzenia układu nerwowego (obwodowe zaburzenia neurologiczne w obu populacjach oraz senność, niedoczulica, parestezje, zawroty oraz ból głowy u dorosłych), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (duszność i kaszel w populacji dorosłych), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności, wymioty, zaparcia), zaburzenia hepatologiczne w postaci zwiększenia aktywności aminotransferaz w populacji pediatrycznej, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (ból mięśni u dorosłych), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (obrzęki, obrzęki obwodowe, gorączka, ból, zmęczenie, osłabienie u dorosłych pacjentów).

Informacje odnalezione na stronach internetowych instytucji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania leków (URPL, EMA, URPL) potwierdziły dane zaczerpnięte z Charakterystyki Produktu Leczniczego dla preparatu Atriance®. Ponadto odnaleziony raport sporządzony przez FDA dotyczący zdarzeń niepożądanych notowanych po wprowadzeniu nelarabiny na rynek medyczny, wskazuje iż możliwe jest również wystąpienie takich zdarzeń niepożądanych jak demielinizacja, nasilająca się neuropatia obwodowa podobna do zespołu *Guillain-Barré* oraz rabdomioliza.

W odnalezionych badaniach klinicznych I fazy (PGAA1001, PGAA1003, PGA105446, *Gandhi 2008*), w których zdarzenia niepożądane odnotowano u większości pacjentów (89-100%), ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) występowały u 33-65% pacjentów, z wyjątkiem populacji dorosłych w badaniu PGA105446, w której nie zaobserwowano SAEs. Większość ciężkich zdarzeń niepożądanych nie była związana z zastosowanym leczeniem. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zmęczenie, nudności, wymioty, biegunka, ból, ból głowy, senność, astenia, gorączka, limfopenia, trombocytopenia, neutropenia, anemia. Większość raportowanych w ww. badaniach zdarzeń niepożądanych (poza neutropenią) miało charakter umiarkowany bądź łagodny lub nie było dostępnych danych na temat stopnia ich zaawansowania. W czasie trwania badania u ~6-26% pacjentów (w zależności od próby klinicznej) wystąpił zgon.

Dane z badań klinicznych II fazy (PGAA2003, *Czuczman 2007*), pokazują, iż ciężkie zdarzenia niepożądane notowano u około połowy pacjentów. Najczęściej notowanymi zdarzeniami niepożądanymi było: zmęczenie, nudności, senność, zaparcia, astenia, gorączka, bóle mięśniowe oraz trombocytopenia i neuropatia w badaniu *Czuczman 2007*, w którym przedstawiono jedynie AEs w stopniu 3-4. Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpił u 4-11% pacjentów. Głównymi przyczynami były, m.in.: zapalenia płuc, niedotlenienie, wysięk w jamie opłucnej, infekcje oraz krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego.

W wielośrodkowym badaniu klinicznym II fazy *Berg 2005*, z którego zaczerpnięto dodatkowe dane na temat bezpieczeństwa stosowania nelarabiny w odmiennych niż zalecana dawkach, tj. 400 mg/m² i 900 mg/m², zdarzenia niepożądane wystąpiły u 78% pacjentów, bez względu na dawkę. Ciężkie zdarzenia niepożądane zanotowano u 1/5 pacjentów (w grupie osób stosujących nelarabinę w niższej dawce) oraz u 1/3 leczonych nelarabiną w dawce 900 mg/m² (w tej grupie większość SAEs związana była z podanym leczeniem). Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: trombocytopenia, obniżenie poziomu hemoglobiny, leukopenia, neutropenia oraz obniżenie poziomu potasu we krwi. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu *Berg 2005* najczęściej występowały: neuropatia obwodowa (w obu podgrupach) oraz halucynacje i zapalenie trzustki (w grupie pacjentów leczonych nelarabiną w dawce 900 mg/m², w której większość SAEs choć występowały rzadko, to pojawiały się w większości przypadków częściej niż w grupie chorych, którym podawano niższą dawkę nelarabiny. Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpił u 8% i 22% pacjentów, w grupach leczonych odpowiednio 400 mg/m² i 900 mg/m² nelarabiny. Ponadto odnaleziono opisy przypadków klinicznych dostarczyły danych dotyczących potencjalnej neurotoksyczności nelarabiny u pacjentów z ALL/LBL objawiającej się m.in. parestezją i porażeniem kończyn.

Wobec przedstawionych powyżej informacji, preparat Atriance® (nelarabina) uznać można za umiarkowanie bezpieczną oraz w większości przypadków dobrze tolerowaną terapię.

13. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego populację docelową dla nelarabiny stanowią pacjenci z T-ALL i T-LBL, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań dla nelarabiny odnaleziono 3 próby kliniczne (*Berg 2005, DeAngelo 2007, Gökbuget 2011*) w których oceniano efektywność kliniczną nelarabiny stosowanej w różnych dawkach oraz w populacji pacjentów z T-ALL lub T-LBL w różnym stopniu zaawansowania (m.in. niepowodzenie po I lub II linii leczenia). Należy podkreślić, iż mimo, że kwalifikacja do przeszczepu szpiku nie stanowiła kryterium włączenia do ww. badań, to autorzy podają informacje dotyczące częstości wykonanych przeszczepów wśród uwzględnionych w badaniu pacjentów (zbierane retrospektywnie lub prospektywnie) oraz monitoringu stanu pacjenta po zabiegu. Ponadto zdaniem eksperta medycznego, prof. ██████████ w przypadku pacjentów pediatrycznych przed rozpoczęciem leczenia nelarabiną zawsze należy założyć, iż ostatecznym celem i jedynym ratunkiem dla pacjenta jest przeszczep, a to który z leczonych ostatecznie będzie kwalifikował się do przeszczepu będzie zależało m.in. od odpowiedzi na terapię lub dostępności dawcy. Zatem każdy chory kwalifikujący się do leczenia III linii powinien otrzymać nelarabinę.

Biorąc pod uwagę powyższe stwierdzono, że powyższe badania spełniają kryteria włączenia do przeglądu.

Istotnym ograniczeniem ww. badań jest sposób przedstawienia wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji. W badaniu *Berg 2005* dane dotyczące toksyczności przedstawiono w podziale na zastosowane dawki, nie zaś stopień zaawansowania choroby. W pozostałych badaniach wyniki przedstawiono łącznie dla całej populacji pacjentów włączonych do badania, co uniemożliwia rzeczywistą ocenę toksyczności nelarabiny u pacjentów stanowiących populację docelową. Ponadto w analizowanych badaniach nie określono jednoznacznie długości okresu obserwacji pacjentów po zakończeniu badania, ani też długości trwania samego badania. Również wyniki dotyczące częstości wykonywania przeszczepów macierzystych komórek krwiotwórczych zostały przedstawione ogółem, dla całej populacji pacjentów uwzględnionych w poszczególnych badaniach (za wyjątkiem *Berg 2005*).

Autorzy niniejszego przeglądu nie włączyli publikacji dostępnych jedynie w postaci abstraktów, doniesień konferencyjnych, listów i komentarzy ze względu na brak możliwości przeprowadzenia oceny wiarygodności tego typu doniesień. W przeglądzie uwzględniono wszystkie odnalezione badania spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy. Badania nie spełniające kryteriów włączenia do przeglądu badań z nelarabiną, ale dostarczające istotnych informacji dotyczących

efektywności klinicznej leku stosowanego w innym wskazaniu (pozarejestacyjnym) lub innej dawce zostały uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa.

Zgodnie z Wytycznymi AOTM analiza efektywności polega na porównaniu wyników zdrowotnych ocenianej technologii (sposobu postępowania) z wynikami zdrowotnymi alternatywnych sposobów postępowania. Ze względu jednak na fakt, iż nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie nelarabiny z interwencjami alternatywnymi (schematy Ida-FLAG, CLF/CFM/EPS, FLAM) zdecydowano o przygotowaniu systematycznych przeglądów badań z zastosowaniem ww. schematów w analizowanym wskazaniu.

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono prób klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu oceniającego efektywność kliniczną schematu Ida-FLAG w analizowanym wskazaniu.

Odnaleziono natomiast jedno badanie kliniczne II fazy, bez randomizacji oraz grupy kontrolnej (pod względem zastosowanego leczenia) (*Locatelli 2009*) spełniające kryteria włączenia do przeglądu oceniającego efektywność kliniczną leczenia skojarzonego CLF/CFM/EPS w leczeniu nawrotowej lub odpornej postaci ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej u pacjentów poniżej 21. roku życia.

Uwzględnione w niniejszym przeglądzie badanie *Locatelli 2009* cechuje się stosunkowo niską wiarygodnością. Oceniana próba kliniczna była eksperymentem otwartym (brak zaślepienia), w którym pacjentów nie poddano randomizacji, dodatkowo badana populacja stanowiła jedną grupę (brak grupy kontrolnej pod względem zastosowanego leczenia). Należy mieć zatem na uwadze, iż wyniki uzyskane w badaniu mogą być obarczone błędem.

Chorzy z T-komórkową postacią ALL stanowili 32% pacjentów włączonych do badania (pozostali pacjenci z B-ALL). W niniejszym przeglądzie uwzględniono populację pacjentów z T-ALL w ocenie skuteczności leczenia schematem CLF/CFM/EPS, oraz populację pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną ogółem (T-ALL i B-ALL) w analizie dotyczącej oceny bezpieczeństwa rozpatrywanego leczenia skojarzonego. Decyzję o uwzględnieniu populacji pacjentów ALL ogółem podjęto w związku z brakiem dostępu do danych dotyczących bezpieczeństwa leczenia skojarzonego (klofarabina/cyklofosfamid/etopozyd) w grupie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową.

Badaniem spełniającym kryteria włączenia do przeglądu oceniającego efektywność kliniczną schematu FLAM (fludarabina/cytarabina/mitoksantron) w leczeniu nawrotowej lub odpornej postaci ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej u dorosłych pacjentów, odnalezionym w wyniku systematycznego wyszukiwania, było badanie kliniczne II fazy, bez randomizacji oraz grupy kontrolnej (*Giebel 2006*).

Włączona do niniejszego przeglądu próba kliniczna *Giebel 2006* charakteryzuje się stosunkowo niską wiarygodnością. Był to eksperyment otwarty, bez zaślepienia, w którym pacjenci nie podzielono na grupy, nie poddano ich także randomizacji. W związku z powyższym wyniki uzyskane w badaniu mogą być obarczone błędem.

Do próby klinicznej *Giebel 2006* włączono populację pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T- i B-komórkową, u których zdiagnozowano nawrót choroby lub oporność na wcześniej

zastosowane leczenie. Odsetek pacjentów, u których zanotowano co najmniej 2 nawroty choroby wynosił jedynie 8%, natomiast pacjenci oporni na leczenie (pierwotnie lub wtórnie) stanowili 36% ogółu chorych włączonych do badania. Ze względu na to, iż T-ALL jest chorobą rzadką, a ilość danych dotyczących efektywności leczenia schematem FLAM w populacji dorosłych pacjentów z tym wskazaniem jest niewielka, zdecydowano o przedstawieniu także takich wyników, które dotyczą obu podtypów białaczek ogółem (analiza dotycząca bezpieczeństwa zastosowanego leczenia).

Autorzy przeglądu dotyczącego komparatorów nie włączyli publikacji dostępnych jedynie w postaci abstraktów, doniesień konferencyjnych, listów i komentarzy ze względu na brak możliwości przeprowadzenia oceny wiarygodności tego typu badań. W przeglądzie uwzględniono wszystkie odnalezione prospektywne badania kliniczne, spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy.

14. DYSKUSJA

14.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji do przeglądu badań z zastosowaniem nelarabiny nie zastosowano limitów dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.) oraz ograniczeń językowych.

Ponadto przeprowadzono osobne systematyczne wyszukiwanie dla schematów: Ida-FLAG, CLF/CFM/EPs oraz FLAM, stosowanych obecnie w analizowanym wskazaniu w Polsce. Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji z użyciem ww. schematów nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.).

W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do analizy przeanalizowano także piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, metaanalizy, opracowania medycznych serwisów internetowych). W przypadku badań z użyciem nelarabiny przeszukano również rejestry badań klinicznych tj. www.clinicaltrials.gov oraz rejestr badań klinicznych *GlaxoSmithKline*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji (niezależnie przez 2 osoby) odnaleziono 3 badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu badań z zastosowaniem nelarabiny: *Berg 2005*, *DeAngelo 2007* i *Gökbuget 2011*.

Ponadto autorzy niniejszego dokumentu zidentyfikowali 1 badanie kliniczne oceniające efektywność kliniczną klofarabiny stosowanej w skojarzeniu z etopozydem i cyklofosfamidem (*Locatelli 2009*) u dzieci oraz 1 badanie, w którym poddano ocenie skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu FLAM w populacji pacjentów dorosłych (*Giebel 2006*).

Na podstawie wyników wyszukiwania nie zidentyfikowano natomiast badań z zastosowaniem schematu Ida-FLAG w leczeniu pacjentów pediatrycznych z T-ALL lub T-LBL, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.

14.2. Wybór komparatora

Zgodnie z Wytycznymi AOTM odnośnie oceny technologii medycznych (HTA) oraz zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2.04.2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji

terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Zatem podejmując decyzję wyboru komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego status refundacyjny, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1, 2].

Należy w tym miejscu podkreślić, iż dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. Decyzje refundacyjne w odniesieniu do leków sierocych podlegają nie tylko ocenom ekonomicznym, ale również ocenom etycznym.

Opinie ekspertów medycznych jednoznacznie wskazują na trudności w leczeniu nowotworów wywodzących się z komórek T oraz podkreślają wysoką śmiertelność pacjentów. Oczekiwana długość życia pacjentów opornych na dostępne formy terapii wynosi kilka tygodni [4]. Obecnie podstawą leczenia T-ALL i T-LBL jest intensywna chemioterapia kilkoma lekami jednocześnie, której celem jest doprowadzenie do całkowitej remisji oraz podjęcie próby wyleczenia poprzez przeszczep szpiku kostnego [4]. Zgodnie z opinią eksperta medycznego prof. ██████████ w polskiej praktyce w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną lub nawrotową T-ALL/T-LBL jest stosowany schemat FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron).

Według opinii eksperta medycznego prof. dr hab. n. med. ██████████ w przypadku populacji dzieci i młodzieży z oporną lub nawrotową T-ALL/T-LBL w III linii leczenia obowiązującym standardem jest schemat Ida-FLAG (idarubicyna, fludarabina, cytarabina oraz czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF)). W leczeniu pacjentów z T-ALL, po niepowodzeniu dwóch obowiązujących schematów leczenia, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych można również zastosować schemat klofarabina, cyklofosamid, etopozyd (CLF/CFM/EPs).

Analiza statusu finansowania ww. substancji czynnych wchodzących w skład schematów FLAM oraz CLF/CFM/EPs wykazała, iż one są podawane bezpłatnie w analizowanych wskazaniach (odpowiednio FLAM: C83.5 i C91.0; CLF/CFM/EPs: C91.0), natomiast idarubicyna wchodząca w skład Ida-FLAG refundowana jest we wskazaniu C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna).

Klofarabina jako alternatywna opcja terapeutyczna u pacjentów z oporną/nawrotową postacią T-ALL została wskazana również w Stanowisku Rady Przejrzystości z 30 grudnia 2013 r. [86] oraz Rekomendacji Prezesa AOTM z 30 grudnia 2013 r. [72]. Jednocześnie w obu dokumentach podkreślono, iż brak jest bezpośredniego komparatora dla nelarabiny w populacji pacjentów z T-LBL oraz dorosłych z T-ALL, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.

Niemniej jednak przy wyborze komparatorów dla ocenianej interwencji wzięto pod uwagę głównie opinię ekspertów medycznych, a także zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, jak również brak wytycznych postępowania klinicznego w III linii leczenia T-ALL/T-LBL. Uznano, iż

adekwatnym komparatorem dla nelarabiny jest schemat FLAM w populacji dorosłych oraz schematy Ida-FLAG i CLF/CFM/EPS (tylko dla chorych z T-ALL) w populacji dzieci i młodzieży.

14.3. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Badania kliniczne, zwłaszcza nad skutecznością interwencji terapeutycznych są często prowadzone w bardzo wyselekcjonowanych grupach pacjentów i w ściśle określonych warunkach, co może ograniczać możliwość odniesienia ich wyników do codziennej praktyki.

Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, po niepowodzeniu dwóch obowiązujących schematów leczenia, kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. Analizowana populacja zawiera się zatem w populacji, określonej w Charakterystyce Produktu Leczniczego preparatu Atriance®.

Również przyjęty w badaniu włączonym do analizy sposób dawkowania nelarabiny oraz długość cyklu są zgodne z ChPL Atriance®.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistemu związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania. We wszystkich włączonych badaniach ocenianymi punktami końcowymi były efekty zdrowotne istotne klinicznie takie jak: odpowiedź na leczenie (w tym czas trwania odpowiedzi) oraz analiza przeżycia (przeżycie całkowite, 1-roczone). We wszystkich analizowanych badaniach przedstawiono również dane (zbierane prospektywnie lub retrospektywnie, po zakończeniu badania) dotyczące częstości wykonywania przeszczepów macierzystych komórek krwiotwórczych u pacjentów leczonych nelarabiną.

Należy nadmienić, iż przeżycie całkowite uważane jest za „złoty standard” w odniesieniu do oceny korzyści klinicznej ze stosowania danej terapii przeciwnowotworowej. Jest to punkt końcowy najbardziej wiarygodny i preferowany przez autorów badań klinicznych dotyczących chorób nowotworowych [3].

Biorąc pod uwagę liczbę nowych zachorowań rocznie na T-ALL oraz T-LBL oraz ostateczną liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia nelarabiną, oszacowaną przez ekspertów medycznych (patrz rozdział: Analiza Problemu decyzyjnego) należy zauważyć, iż jest ona mniejsza od liczby pacjentów odpowiadających populacji docelowej, uwzględnionej w analizowanych badaniach z użyciem nelarabiny. Wydaje się zatem, iż można wnioskować o dużym odniesieniu uzyskanych

wyników do populacji docelowej.

W odnalezionych w wyniku systematycznego wyszukiwania badaniach klinicznych, spełniających kryteria włączenia do przeglądu oceniającego efektywność kliniczną interwencji alternatywnych dla nelarabiny tj.: leczenia skojarzonego CLF/CFM/EPS w leczeniu nawrotowej lub odpornej postaci ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej u pacjentów poniżej 21. roku życia (badanie *Locatelli 2009*) oraz schematu FLAM (fludarabina/cytarabina/mitoksantron) w leczeniu nawrotowej lub odpornej postaci ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej u dorosłych pacjentów (badanie *Giebel 2006*), populacja jest zgodna z docelową określoną w analizie problemu decyzyjnego. Dawkowanie ocenianych interwencji alternatywnych również zgodne jest z algorytmem podawania leczenia skojarzonego CLF/CFM/EPS oraz protokołu FLAM przedstawionego w analizie problemu decyzyjnego. Punktami końcowymi ocenianymi we włączonych do przeglądu próbach klinicznych były efekty zdrowotne istotne klinicznie takie jak: remisja całkowita i przeżycie całkowite. W analizowanych badaniach przedstawiono również dane dotyczące częstości wykonywania przeszczepów macierzystych komórek krwiotwórczych u pacjentów leczonych CLF/CFM/EPS oraz schematem FLAM. Niewielkie liczby pacjentów włączonych do badań, mogą wpływać na obniżenie jakości uzyskanych dowodów naukowych. Należy jednak mieć na uwadze, iż problem zdrowotny, którego dotyczy analiza jest chorobą rzadką, stąd brak dużych prób klinicznych, a wnioski dotyczące efektywności leczenia skojarzonego CLF/CFM/EPS oraz schematu FLAM zostały oparte o dostępne badania II fazy.

14.4. Wiarygodność wewnętrzna

Próby kliniczne włączone do systematycznego przeglądu badań z zastosowaniem nelarabiny są badaniami II fazy, typu *open-label*, bez komparatora. Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, zostały one sklasyfikowane jako badania opisowe, podtyp IVC.

Zostały one zaprojektowane w metodyce umożliwiającej ocenę efektywności klinicznej nelarabiny podawanej pacjentom z T-ALL lub T-LBL, w różnych dawkach i w różnym stadium zaawansowania. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w każdym z analizowanych badań wyodrębniono subpopulację pacjentów stanowiących populację docelową. Sposób przedstawienia wyników dotyczących skuteczności klinicznej nelarabiny (zwłaszcza odpowiedzi na leczenie) umożliwił ekstrakcję danych na potrzeby niniejszej analizy. Jedynie dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono bez uwzględnienia stanu zaawansowania choroby, co z kolei może prowadzić do niedoszacowania rzeczywistej toksyczności przyjmowanego leczenia u pacjentów w najpoważniejszym stanie klinicznym.

Nieliczna populacja pacjentów uczestniczących w ocenianych badaniach klinicznych, mogła doprowadzić do obniżenia jakości uzyskanych wyników oraz do przeszacowania efektów zdrowotnych. Jednakże mając na uwadze fakt, że nelarabina jest lekiem sierocym (stosowanym w leczeniu rzadkich schorzeń, dodatkowo charakteryzujących się dużą śmiertelnością w krótkim czasie) zaprojektowanie badania z dużą populacją oraz w schemacie badania RCT byłyby utrudnione lub wręcz niemożliwe do wykonania.

Badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia do przeglądu oceniającego efektywność kliniczną interwencji alternatywnych tj.: leczenia skojarzonego CLF/CFM/EPS (badanie *Locatelli 2009*) oraz schematu FLAM (badanie *Giebel 2006*) cechują się stosunkowo niską wiarygodnością. Oceniane próby kliniczne były eksperymentami otwartymi, bez zaślepienia, w których pacjentów nie poddano randomizacji, dodatkowo badane populacje stanowiły jedną grupę (brak grupy kontrolnej pod względem zastosowanego leczenia). W związku z powyższym wyniki uzyskane w badaniu mogą być obarczone błędem.

Zgodnie z wytycznymi AOTM oceny jakości danych należy dokonać poprzez ocenę wiarygodności zewnętrznej i wewnętrznej badań włączanych do analizy, przy czym badania obserwacyjne należy oceniać z użyciem kwestionariusza NOS (*The Newcastle-Ottawa Scale*). Ze względu na fakt, iż ww. kwestionariusz jest nieadekwatny do oceny badań włączonych do niniejszego przeglądu ocena jakości danych pochodzących z włączonych do przeglądu badań została przedstawiona jedynie w sposób opisowy.

14.5. Dyskusja z przeglądami

W wyniku przeglądu literatury naukowej zidentyfikowano 2 publikacje spełniające formalne wymogi przeglądu systematycznego, w których oceniano efektywność kliniczną nelarabiny w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową lub chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym.

Wyszukiwanie doprowadziło do odnalezienia następujących przeglądów systematycznych (szczegółowe referencje zamieszczono w piśmiennictwie):

1. Robak, T. New Nucleoside Analogs for Patients With Hematological Malignancies. *Expert Opin. Invest. Drugs* 2011, 20, 343-359
2. Robak T; Robak P, Older and new purine nucleoside for patients with acute leukemias, *Cancer Treat Rev.* 2013 Dec;39(8):851-6

Autorzy raportu dokonali także pełnej weryfikacji referencji wymienionych powyżej przeglądów systematycznych. W związku z faktem, iż w ww. przeglądach analizowano również badania nie spełniające PICO zdefiniowanego dla niniejszego przeglądu (z inną interwencją, populacją) zdecydowano się przedstawić jedynie uwzględnione w opracowaniach badania z użyciem nelarabiny.

W poniższej tabeli zamieszczono zestawienie odnalezionych przeglądów systematycznych.

Tabela 66
Zestawienie uwzględnionych przeglądów systematycznych, z zaznaczeniem włączonych badań z użyciem nelarabiny w monoterapii lub w skojarzeniu (Robak 2011, Robak 2013)

Badanie	Interwencja	Przeгляд systematyczny		Atriance® Instytutu Arcana	Publikacje włączone/wyłączone z przeglądu Instytutu Arcana
		Robak 2011 [5]	Robak 2013 [6]		
<i>DeAngelo 2007</i>	NEL	x	x	x	włączone
<i>Kurtzberg 2005</i>	NEL	x	x		wykluczone ^{1,3} : nieadekwatny sposób przedstawienia wyników
<i>Berg 2005</i>	NEL	x	x	x	włączone
<i>Gökbuget 2011</i>	NEL		x	x	włączone
<i>Commander 2010</i>	NEL/ CFM/EPs		x		wykluczone ² : nieadekwatna populacja
<i>Dunsmore 2012</i>	NEL/BMF-86		x		wykluczone ⁴ : nieadekwatna populacja
<i>Gandhi 2008</i>	NEL	x			wykluczone ^{1,5} : nieadekwatna populacja
<i>Czuczman 2007</i>	NEL	x			wykluczone ^{1,7} : nieadekwatna populacja

¹Włączone do dodatkowej analizy bezpieczeństwa. ²Wykluczono zgodnie z założeniem przeglądu dotyczącym minimalnej liczby pacjentów stosujących NEL w analizowanym wskazaniu (N≤5). ³Brak możliwości wyodrębnienia wyników dla rekomendowanej dawki. ⁴Włączono pacjentów z nowo zdiagnozowaną T-ALL. ⁵Pacjenci z CLL oraz T-PLL. ⁷Pacjenci ze skórną lub obwodową postacią chłoniaka.
x- Publikacja zawarta w danym przeglądzie; puste pole – brak danej publikacji w przeglądzie.

Wnioski płynące z odnalezionych przeglądów systematycznych zostały opisane w poniższej tabeli.

Tabela 67
Wnioski płynące z uwzględnionych przeglądów systematycznych (Robak 2011, Robak 2013)

Przeгляд systematyczny	Ogólne wnioski płynące z przeglądu
<p>Robak 2011 [5]</p>	<p>Celem przeglądu było podsumowanie najnowszych doniesień z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania analogów nukleozydów purynowych i pirymidynowych u pacjentów z nowotworami limfoidalnymi i mieloidalnymi.</p> <p>Biorąc pod uwagę wyniki badań z użyciem nelarabiny, autorzy przeglądu podkreślają, iż nelarabina stanowi realną opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z T-ALL lub T-LBL. Ponadto wyniki badań wskazują, że lek jest skuteczny również w przypadku pacjentów z chłoniakiem lub białaczką, wywodzących się z dojrzałych limfocytów B lub T.</p> <p>W analizowanym przeglądzie przedstawiono wyniki ogółem, dla całej populacji włączonej do badań, natomiast autorzy niniejszego dokumentu wyodrębnili wyniki dotyczące jedynie populacji docelowej tzn. pacjentów z T-ALL lub T-LBL, u których nie było reakcji na leczenie lub nastąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.</p> <p>Sponsor: częściowe finansowanie z grantów przyznanych przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi oraz Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego w Polsce.</p>
<p>Robak 2013 [6]</p>	<p>Celem przeglądu było podsumowanie najnowszych doniesień z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania analogów nukleozydów purynowych i pirymidynowych u pacjentów z ALL oraz AML.</p> <p>Autorzy przeglądu konkludują, że nelarabina jest skuteczna głównie w przypadku schorzeń wywodzących się z limfocytów T. Jednocześnie zwracają uwagę na możliwość zastosowania w przyszłości analogów nukleozydów purynowych i pirymidynowych w skojarzeniu z innymi lekami oraz jako pierwszą linię terapii.</p> <p>Podobnie jak w pozycji powyżej również w przeglądzie <i>Robak 2013</i> dla każdego z badań przedstawiono wyniki dla całej populacji uwzględnianych w analizowanych próbach klinicznych, natomiast autorzy niniejszego dokumentu wyodrębnili wyniki dotyczące jedynie populacji docelowej tzn. pacjentów z T-ALL lub T-LBL, u których nie było reakcji na leczenie lub nastąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.</p> <p>Sponsor: częściowe finansowanie z grantu przyznanego przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi oraz Fundację rozwoju diagnostyki i terapii, Polska.</p>

14.6. Dodatkowe dane dotyczące skuteczności

W niniejszym rozdziale uwzględniono dane pochodzące z badań klinicznych włączonych do systematycznego przeglądu badań z zastosowaniem nelarabiny (*Berg 2005 [7, 8, 11], DeAngelo 2007 [9, 11], Gökbüget 2011 [10]*). Szczegółowa charakterystyka wymienionych badań została zamieszczona w rozdziałach 7 i 8. Wyniki przedstawione poniżej dotyczą subpopulacji /lub interwencji niezgodnej z PICO (niepowodzenie pierwszej linii leczenia, nieadekwatna dawka NEL).

Ponadto zdecydowano o przedstawieniu wyników z analizy retrospektywnej *Forcade 2013*, w której oceniano skuteczność nelarabiny u pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych.

14.6.1. Populacja pacjentów pediatrycznych

14.6.1.1. Odpowiedź na leczenie

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii nelarabiną w oparciu o odpowiedź na leczenie (ogółem, częściowa, całkowita) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 68.

Liczby i odsetki pacjentów grup I-IV leczonych NEL w dawkach 400- ≥ 900 mg/m² i poddanych ocenie, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (ogółem, całkowita, częściowa) (Berg 2005)

Grupa	Dawka NEL [mg/m ²]	N ¹	Odpowiedź na leczenie, n (%)		
			ogółem	całkowita	częściowa
I	900	6	2*(33)	2 (33)*	0 (0)
	650	33	18*(55)	16 (48,5)	2 (6,5)
II	≥ 900	10	3*(30)	3 (30)*	0 (0)
III	900	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	650	6	1*(17)	1 (17)*	0 (0)
	400	21	7*(33)	5 (23,8)*	2 (9,2)*
IV	650	7	3*(43)	1 (14,4)*	2 (28,6)*
	400	22	3*(14)	0 (0)	3 (14)*

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.¹Liczba pacjentów, u których przeprowadzono ocenę odpowiedzi.

14.6.1.2. Analiza przeżycia

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów włączonych do grup I, III i IV w badaniu Berg 2005.

Tabela 69.

Analiza przeżycia pacjentów grup I, III i IV (Berg 2005)

Punkt końcowy	Badanie	Grupa	N ¹	Mediana przeżycia całkowitego [tyg]	95% CI
Przeżycie całkowite	Berg 2005	I	N=31	33,3	(24,1; 93,6)
		III	N=24	15,9	(10,9; 28,6)
		IV	N=25	16,3	(9,3; 27,3)

¹Pacjenci poddani analizie przeżycia.

14.6.2. Populacja pacjentów dorosłych

14.6.2.1. Odpowiedź na leczenie

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o odpowiedź na leczenie (ogółem, częściowa, całkowita) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 70.
Liczby i odsetki pacjentów, u których analizowano odpowiedź na leczenie NEL (DeAngelo 2007, Gökbüget 2011)

Odpowiedź na leczenie	Badanie	Subpopulacja	N	n (%)	95% CI
Odpowiedź na leczenie ogółem (CR + CRi + PR)	DeAngelo 2007	nawrót lub oporność na 1 terapię indukcyjną	11	6 (55)	(23; 82)
Całkowita odpowiedź na leczenie z/bez pełnej odnowy hematologicznej (CR + CRi)	DeAngelo 2007	nawrót lub oporność na I terapię indukcyjną	11	4 (36)	(11; 69)
		oporna postać choroby	13	3 (7)	-
	Gökbüget 2011	pierwszy nawrót	73	27 (37)	-
		nawrót po przeszczepie	27	9 (33)	-
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	DeAngelo 2007	nawrót lub oporność na 1 terapię indukcyjną	11	2 (18)	(2; 52)
Mniej niż częściowa odpowiedź na leczenie	DeAngelo 2007	nawrót lub oporność na 1 terapię indukcyjną	11	5 (45)	bd

14.6.2.2. Analiza przeżycia

Szczegółowe informacje dotyczące przeżycia całkowitego, przeżycia 1-rocznego oraz przeżycia 3-letniego dla subpopulacji pacjentów, u których zastosowano wcześniej jedno leczenie indukujące przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 71.
Analiza przeżycia pacjentów leczonych NEL, u których zastosowano 1 leczenie indukujące (DeAngelo 2007, Gökbüget 2011)

Punkt końcowy	Badanie	Subpopulacja	N	n (%)	Mediana [tyg]	95% CI
Przeżycie całkowite	DeAngelo 2007	nawrót lub oporność na 1 terapię indukcyjną	11	-	19,8	(12,0; ; 219,4)
Przeżycie 1-roczne	DeAngelo 2007	nawrót lub oporność na 1 terapię indukcyjną	11	4*(36)	-	(11; 63)

Punkt końcowy	Badanie	Subpopulacja	N	n (%)	Mediana [tyg]	95% CI
	Gökbuğet 2011	oporna postać choroby	11	4*(38)	-	-
		pierwszy nawrót	13	3*(21)		
		nawrót po przeszczepie	73	24*(33)		
Przeżycie 3-letnie	Gökbuğet 2011	oporna postać choroby	11	4*(38)	-	-
		pierwszy nawrót	13	2*(12)		
		nawrót po przeszczepie	73	5*(7)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Autorzy badania *Gökbuğet 2011* podają, iż mediana przeżycia całkowitego dla wszystkich pacjentów badania wynosi 6 miesięcy, a odsetek przeżyć 1-roczych to 24%. Wśród pacjentów badania *DeAngelo 2007* mediana przeżycia całkowitego wynosiła 20 tygodni.

14.6.3. Analiza retrospektywna *Forcade 2013*

W badaniu *Forcade 2013* [12] oceniano skuteczność nelarabiny podawanej w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami u pacjentów z T-ALL, z nawrotem choroby po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych.

Szczegółową charakterystykę pacjentów objętych analizą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 72.
Charakterystyka pacjentów włączonych do analizy *Forcade 2013*

Cecha populacji	<i>Forcade 2013</i>
Liczba pacjentów, N	11
Wiek, mediana w latach (zakres)	23 (14-62)
Diagnoza, n (%)	T-ALL
	11 (100)
Poziom WBC, mediana w g/l	8,6
Postać guzowata, n (%)	6 (54,5)*
Zajęcie układu nerwowego, n (%)	2 (18,2)*
Obecność ognisk pozaszpikowych, n (%)	7 (63,6)*

Cecha populacji	Forcade 2013
Czas od przeszczepu do nawrotu choroby, mediana w dniach (zakres)	199 (119-2099)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

U pacjentów badania Forcade 2013 wdrożono terapię nelarabiną w dawce 1500 mg/m²/dobę w dniach 1, 3 i 5 co 28 dni, w formie monoterapii u 5 pacjentów lub w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami u 6 pacjentów.

Tabela 73.
Charakterystyka interwencji (Forcade 2013)

Cecha populacji	Forcade 2013
Czas od przeszczepu do rozpoczęcia leczenia NEL, mediana w dniach (zakres)	244 (133-2126)
Nelarabina w monoterapii, n (%)	5 (45,5)*
Nelarabina w skojarzeniu z innymi lekami, n (%)	6 (54,5)*
Mediana liczby cykli	4
Terapia konsolidująca lub podtrzymująca, n (%)	5 (45,5)*

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

14.6.3.1. Odpowiedź na leczenie

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o odpowiedź na leczenie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 74.
Liczby i odsetki pacjentów, u których analizowano odpowiedź na leczenie NEL i analiza przeżycia (Forcade 2013)

Punkt końcowy	Forcade 2013
Całkowita hematologiczna odpowiedź na leczenie, n (%)	9 (81)
Czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie, mediana w dniach	48

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

14.6.3.2. Analiza przeżycia

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące 1-rocznego przeżycia całkowitego oraz 1-rocznego przeżycia wolnego od objawów choroby dla pacjentów włączonych do analizy *Forcade 2013*.

Tabela 75.
Analiza przeżycia pacjentów (*Forcade 2013*)

Punkt końcowy	<i>Forcade 2013</i>
1-roczne przeżycie wolne od objawów choroby, n (%)	8*(70)
1-roczne przeżycie całkowite, n (%)	10*(90)

¹Pacjenci poddani analizie przeżycia

15. ZAŁĄCZNIKI

15.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych dla nelarabiny

Tabela 76
Strategia wyszukiwania w bazie CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	nelarabine	2
2.	atriance	2
3.	2-amino-9-beta-D-arabinofuranosyl-6-methoxy-9H-purine	0
4.	2-amino-6-methoxypurine arabinoside	0
5.	GW506U78	0
6.	506U78	0
7.	"compound 506U78"	0
8.	Arranon	0
9.	"GlaxoSmithKline brand of nelarabine"	0
10.	"506 u 78"	0
11.	506u	0
12.	9-beta-d-arabinofuranosyl-6-o-methylguanine	0
13.	"bw 506u"	0
14.	bw506u	0
15.	"gi 262250"	0
16.	gi262250	0
17.	"gr 262250"	0
18.	gr262250	0
19.	"gw 506u"	0
20.	"gw 506u78"	0
21.	gw506u	0
22.	nelzarabine	0
23.	"nsc 686673"	0
24.	nsc686673	0
25.	zygara	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
26.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	2

Data wyszukiwania 27.09.2014r.

15.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla nelarabiny

Tabela 77.
Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	nelarabine	97
2.	"nelarabine"[Supplementary Concept]	60
3.	atriance	1
4.	2-amino-9-beta-D-arabinofuranosyl-6-methoxy-9H-purine	97
5.	2-amino-6-methoxypurine arabinoside	98
6.	GW506U78	97
7.	506U78	98
8.	"compound 506U78"	4
9.	Arranon	97
10.	"GlaxoSmithKline brand of nelarabine"	0
11.	"506 u 78"	0
12.	506u	2
13.	9-beta-d-arabinofuranosyl-6-o-methylguanine	0
14.	"bw 506u"	0
15.	bw506u	0
16.	"gi 262250"	0
17.	gi262250	0
18.	"gr 262250"	0
19.	gr262250	0
20.	"gw 506u"	0
21.	"gw 506u78"	0
22.	gw506u	1
23.	nelzarabine	0
24.	"nsc 686673"	0
25.	nsc686673	0
26.	zygara	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
27.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	101

Data wyszukiwania 27.09.2014r.

Tabela 78.
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	nelarabine:ti,ab,kw	6
2.	atriance:ti,ab,kw	2
3.	2-amino-9-beta-D-arabinofuranosyl-6-methoxy-9H-purine:ti,ab,kw	0
4.	2-amino-6-methoxypurine arabinoside:ti,ab,kw	0
5.	GW506U78:ti,ab,kw	0
6.	506U78:ti,ab,kw	0
7.	"compound 506U78":ti,ab,kw	0
8.	Arranon:ti,ab,kw	0
9.	"GlaxoSmithKline brand of nelarabine":ti,ab,kw	0
10.	"506 u 78":ti,ab,kw	0
11.	506u:ti,ab,kw	0
12.	9-beta-d-arabinofuranosyl-6-o-methylguanine:ti,ab,kw	0
13.	"bw 506u":ti,ab,kw	0
14.	bw506u:ti,ab,kw	0
15.	"gi 262250":ti,ab,kw	0
16.	gi262250:ti,ab,kw	0
17.	"gr 262250":ti,ab,kw	0
18.	gr262250:ti,ab,kw	0
19.	"gw 506u":ti,ab,kw	0
20.	"gw 506u78":ti,ab,kw	0
21.	gw506u:ti,ab,kw	0
22.	nelzarabine:ti,ab,kw	0
23.	"nsc 686673":ti,ab,kw	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
24.	nsc686673:ti,ab,kw	0
25.	zygara:ti,ab,kw	0
26.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	6

Data wyszukiwania 27.09.2014

Tabela 79.
Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
<u>1.</u>	nelarabine	447
<u>2.</u>	'nelarabine'/exp	437
<u>3.</u>	atriance	46
<u>4.</u>	2 AND amino AND 9 AND beta AND d AND arabinofuranosyl AND 6 AND methoxy AND 9h AND 'purine'	3
<u>5.</u>	2 AND amino AND 6 AND methoxypurine AND arabinoside	8
<u>6.</u>	gw506u78	5
<u>7.</u>	506u78	41
<u>8.</u>	'506 u 78'	6
<u>9.</u>	506u	9
<u>10.</u>	9 AND beta AND d AND arabinofuranosyl AND 6 AND o AND methylguanine	0
<u>11.</u>	arranon	55
<u>12.</u>	bw 506u	0
<u>13.</u>	bw506u	0
<u>14.</u>	'gi 262250'	0
<u>15.</u>	gi262250	0
<u>16.</u>	'gr 262250'	0
<u>17.</u>	gr262250	0
<u>18.</u>	'gw 506u'	3
<u>19.</u>	'gw 506u78'	14
<u>20.</u>	gw506u	1
<u>21.</u>	nelzarabine	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
<u>22.</u>	'nsc686673'	0
<u>23.</u>	nsc686673	0
<u>24.</u>	zygara	0
<u>25.</u>	'glaxosmithkline brand of nelarabine'	0
<u>26.</u>	'compound 506U78'	6
<u>27.</u>	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR	458
<u>28.</u>	#27 AND EMBASE lim	444

Data wyszukiwania 29.09.2014 r.

15.3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla klofarabiny (schemat CLF/CFM/EPs)

Tabela 80
Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	clofarabine	356
2.	"Clofarabine"[Supplementary Concept]	241
3.	Cl-F-ara-A	356
4.	2-chloro-9-(2-deoxy-2-fluoro-beta-D- arbinofuranosyl)adenine	2
5.	2-chloro-9-(2-deoxy-2-fluoroarabinofuranosyl)adenine	0
6.	2-chloro-2'-arabino-fluoro-2'-deoxyadenosine	359
7.	2-chloro-2'-fluoroarabino-2'-deoxyadenosine	359
8.	Clolar	356
9.	Genzyme brand of clofarabine	356
10.	Evoltra	356
11.	Clofarex	356
12.	2-chloro-2'-deoxy-2'-fluoroadenine arabinoside	0
13.	2-chloro-9-(2'-deoxy-2'-fluoro-beta-d-arabinofuranosyl) adenine	1
14.	2-chloro-9-(2-deoxy-2-fluoro-beta-d-arabinofuranosyl) adenine	10
15.	CAFdA	19
16.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	360

Data wyszukiwania: 27.09.2014r.

Tabela 81.
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	clofarabine:ti,ab,kw	21
2.	Cl-F-ara-A:ti,ab,kw	0
3.	2-chloro-9-(2-deoxy-2-fluoro-beta-D- arbinofuranosyl)adenine:ti,ab,kw	0
4.	2-chloro-9-(2-deoxy-2-fluoroarabinofuranosyl)adenine:ti,ab,kw	0
5.	2-chloro-2'-arabino-fluoro-2'-deoxyadenosine:ti,ab,kw	0
6.	2-chloro-2'-fluoroarabino-2'-deoxyadenosine:ti,ab,kw	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
7.	Clolar:ti,ab,kw	0
8.	Genzyme brand of clofarabine:ti,ab,kw	0
9.	Evoltra:ti,ab,kw	4
10.	Clofarex:ti,ab,kw	0
11.	2-chloro-2'-deoxy-2'-fluoroadenine arabinoside:ti,ab,kw	0
12.	2-chloro-9-(2'-deoxy-2'-fluoro-beta-d-arabinofuranosyl) adenine:ti,ab,kw	0
13.	2-chloro-9-(2-deoxy-2-fluoro-beta-d-arabinofuranosyl) adenine:ti,ab,kw	0
14.	CAFdA:ti,ab,kw	1
15.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	22

Data wyszukiwania:27.09.2014

Tabela 82.
Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	clofarabine	1430
2.	'clofarabine'/exp	1400
3.	Cl-F-ara-A	8
4.	2-chloro-9-(2-deoxy-2-fluoro-beta-D- arbinofuranosyl)adenine	0
5.	2-chloro-9-(2-deoxy-2-fluoroarabinofuranosyl)adenine	0
6.	2-chloro-2'-arabino-fluoro-2'-deoxyadenosine	14
7.	2-chloro-2'-fluoroarabino-2'-deoxyadenosine	0
8.	Clolar	100
9.	Genzymebrand of clofarabine	0
10.	Evoltra	62
11.	Clofarex	10
12.	2-chloro-2'-deoxy-2'-fluoroadenine arabinoside	0
13.	2-chloro-9-(2-deoxy-2-fluoro-beta-d-arabinofuranosyl) adenine	1
14.	2-chloro-9-(2-deoxy-2-fluoro-beta-d-arabinofuranosyl) adenine	1
15.	CAFdA	26

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
16.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1446
17.	#16 AND [embase]/lim	1422

Data wyszukiwania: 29.09.2014

15.4. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla schematu Ida-FLAG

Tabela 83.
Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	idarubicin	1860
2.	"idarubicin"[Mesh]	1428
3.	4-desmethoxydaunorubicin	1860
4.	4 desmethoxydaunorubicin	1860
5.	4-demethoxydaunorubicin	1890
6.	4 demethoxydaunorubicin	1890
7.	IMI-30	1864
8.	IMI 30	1864
9.	IMI30	1864
10.	NSC-256439	1861
11.	NSC 256439	1861
12.	NSC256439	1860
13.	idarubicin hydrochloride	1860
14.	hydrochloride, idarubicin	1860
15.	<i>„3 acetyl 1, 2, 3, 4, 6, 11 hexahydro 3, 5, 12 trihydroxy 6, 11 dioxonaphthacen 1 yl 3 amino 2, 3, 6 trideoxy alpha levo lyxo hexopyranoside”</i>	0
16.	<i>9 acetyl 7 ((3 amino 2, 3, 6 trideoxy alpha levo lyxo hexopyranosyl) oxy) 7, 8, 9, 10 tetrahydro 6, 9, 11 trihydroxy 5, 12 naphthacenedione</i>	0
17.	4 demethoxydaunomycin	1872
18.	4 desmethoxydaunomycin	0
19.	zavedos	3
20.	nsc256439	1860
21.	nsc 256439	1861
22.	idarubicin hydrochloride pfs	4
23.	idaralem	0
24.	idamycin PFS	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
25.	daunorubicin, 4 demethoxy	79
26.	damycin	0
27.	idamycin	1
28.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	2134
29.	fludarabine	4430
30.	fludarabine [Supplementary Concept]	2517
31.	9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine	4442
32.	F-ara-A	4442
33.	2-fluoroadenine arabinoside	4434
34.	2-fluoro-9-beta-d-arabinofuranosyladenine	2
35.	2-fluoroadenine-9-arabinoside	0
36.	2-fluoroadenine-9beta-d-arabinofuranoside	0
37.	2-fluoroadenine-arabinofuranoside	0
38.	2-fluoroadeninearabinoside	0
39.	2-fluoroara a	2
40.	2-fluorovidarabine	0
41.	9-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine	0
42.	9-beta-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine	2
43.	9-beta-dextro-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine	0
44.	9beta-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine	0
45.	9beta-d-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine	0
46.	9beta-dextro-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine	0
47.	adenine, 9beta-dextro-arabinofuranosyl-2-fluoro	0
48.	arabinofuranosyl-2-fluoroadenine	79
49.	arabinosyl-2-fluoroadenine	30
50.	vidarabine, 2-fluoro	70
51.	fludarabine monophosphate	287

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
52.	fludarabine monophosphate [Supplementary Concept]	201
53.	fluoro-ara-AMP	258
54.	FaraAMP	258
55.	fludarabine phosphate	255
56.	9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine-monophosphate	256
57.	F-ara-AMP	270
58.	NSC 312887	255
59.	NSC-312887	255
60.	Fludara	271
61.	MedacSchering brand of fludarabine monophosphate	255
62.	Berlex brand of fludarabine monophosphate	255
63.	Beneflur	255
64.	Schering brand of fludarabine monophosphate	255
65.	2-fluoro-ara-amp	7
66.	"2-fluoroadenine arabinoside-phosphate"	0
67.	"2-fluorovidarabine-5'-phosphate"	0
68.	"2-fluorovidarabine-phosphate"	0
69.	9-beta-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine-phosphate	0
70.	9-beta-d-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine-5'-phosphate	3
71.	nec 312887	0
72.	nsc 328002	0
73.	nsc312887	0
74.	nsc328002	0
75.	oforta	0
76.	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75	4486
77.	Cytarabine	14870
78.	Cytarabine [Mesh]	13057

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
79.	Arabinosylcytosine	14946
80.	Cytosine Arabinoside	16255
81.	Arabinoside, Cytosine	16255
82.	Arabinofuranosylcytosine	15198
83.	Aracytidine	14873
84.	Aracytine	14884
85.	Cytosar	14889
86.	Cytosar-U	14873
87.	Cytosar U	14873
88.	CytosarU	14870
89.	Cytarabine Hydrochloride	14870
90.	Hydrochloride, Cytarabine	14870
91.	Cytosal	14879
92.	Ara-C	15918
93.	beta-Ara C	14870
94.	1-(beta-d-arabinofuranosyl) cytosine	214
95.	1-(beta-d-arabinosyl) cytosine	7
96.	1-arabinofuranosyl cytosine	0
97.	1-beta-arabinofuranosylcytosine	27
98.	1-beta-arabinofuranosylcytosine hydrochloride	1
99.	1-beta-arabinosylcytosine	0
100.	1-beta-d-arabinofuranosyl cytosine	173
101.	1-beta-d-arabinofuranosylcytosine	15105
102.	1-beta-d-arabinofuranosylcytosine hydrochloride	14872
103.	1-beta-d-arabinosylcytosine	19
104.	1-beta-dextro-arabinofuranosylcytosine	0
105.	1-beta-dextro-arabinosyl-cytosine	0
106.	1beta-arabinofuranosylcytosine	2
107.	1beta-arabinofuranosylcytosine hydrochloride	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
108.	1beta-arabinosylcytosine	0
109.	1beta-d-arabinofuranosyl cytosine	0
110.	1beta-d-arabinofuranosylcytosine	2
111.	4-amino-1-arabinofuranosyl-1, 2-dihydro-2-pyrimidinone	0
112.	7-beta-d-arabinofuranosylcytosine	0
113.	7-beta-dextro-arabinofuranosylcytosine	0
114.	alcysten	3
115.	alexan	15
116.	arabinocytosil	0
117.	arabinofuranosyl cytoside	0
118.	arabinofuranosyl cytosine	282
119.	arabinoside c	1963
120.	arabiosine cytosine	7
121.	arabiosyl cytosine	157
122.	arabiosyl cytosine nucleoside	132
123.	arabitin	0
124.	aracytin	23
125.	arabiosylcytosine nucleoside	13270
126.	Beta-arabinofuranosylcytosine	28
127.	cylocide	4
128.	Beta-arabinofuranosylcytosine hydrochloride	1
129.	Beta-arabiosylcytosine	1
130.	Beta-d-arabinofuranosyl-1-cytosine	0
131.	beta d arabinofuranosyl1cytosine	0
132.	citarabina	0
133.	citarabine	10
134.	cyclocide	0
135.	cystosine arabinoside	8
136.	cytarabide	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
137.	cytarabin	40
138.	cytarabine injection	1062
139.	cytarabine liposome	228
140.	cytarabinoside	3
141.	cytarbine	0
142.	cytarine	0
143.	cytidine arabinoside	3477
144.	cytoarabine	2
145.	cytosa u	0
146.	Cytostar 4	4
147.	cytosin arabinoside	26
148.	cytosine arabinase	0
149.	cytosine arabinofuranoside	161
150.	cytosine arabinonucleoside	3937
151.	cytosine arabinose	93
152.	cytosine arabinoside	16255
153.	cytosine arabinosine	7
154.	cytosine beta arabinofuranoside	121
155.	cytosine beta arabinoside	14959
156.	cytosine beta-d-arabinofuranoside	107
157.	cytovis	0
158.	depocyt	19
159.	depocyte	14
160.	tarabine pfs	4
161.	"dtc 101"	0
162.	dtc101	0
163.	iretin	0
164.	laracit	0
165.	novumtrax	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
166.	nsc63878	2
167.	tarabine	4
168.	nsc 63878	57
169.	"u 19920 a"	0
170.	"u 19920a"	0
171.	u19920a	0
172.	udicil	0
173.	"udicil cs"	0
174.	#77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 OR #108 OR #109 OR #110 OR #111 OR #112 OR #113 OR #114 OR #115 OR #116 OR #117 OR #118 OR #119 OR #120 OR #121 OR #122 OR #123 OR #124 OR ##125 OR #126 OR #127 OR #128 OR #129 OR #130 OR #131 OR #132 OR #133 OR #134 OR #135 OR #136 OR #137 OR #138 OR #139 OR #140 OR #141 OR #142 OR #143 OR #144 OR #145 OR #146 OR #147 OR #148 OR #149 OR #150 OR #151 OR #152 OR #153 OR #154 OR #155 OR #156 OR #157 OR #158 OR #159 OR #160 OR #161 OR #162 OR #163 OR #164 OR #165 OR #166 OR #167 OR #168 OR #169 OR #170 OR #171 OR #172 OR #173	17836
175.	G-CSF	36318
176.	"Granulocyte Colony-Stimulating Factor"[Mesh]	13177
177.	"G CSF"	12063
178.	Granulocyte Colony-Stimulating Factor	34099
179.	Granulocyte Colony Stimulating Factor	34108
180.	colony stimulating factor, granulocyte;	34108
181.	recombinant granulocyte colony stimulating factor	10024
182.	granulocyte colony stimulating factor, recombinant	10024
183.	recombinant human granulocyte colony stimulating factor	8794
184.	recombinant g csf	10225
185.	recombinant gcsf	96
186.	filgrastim	2046
187.	r-metHuG-CSF	2062

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
188.	Recombinant-Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor	2057
189.	G-CSF Recombinant, Human Methionyl	2046
190.	Neupogen	2095
191.	Amgen brand of Filgrastim	2046
192.	topneuter	2046
193.	Filgrastim hexal	1
194.	Filgrastim ratiopharm	1
195.	tbo filgrastim	1
196.	pegfilgrastim	504
197.	SD-01-filgrastim	504
198.	PEG-rmethHuG-CSF	504
199.	SD-01, polyethylene glycol-conjugated filgrastim	504
200.	PEG SD-01	504
201.	Neulasta	510
202.	Amgen brand of pegfilgrastim	504
203.	lenograstim	333
204.	Aventis Brand of Lenograstim	333
205.	Amrad Brand of Lenograstim	333
206.	Chugai Brand of Lenograstim	333
207.	Rhône-Poulenc Rorer Brand of Lenograstim	333
208.	Granocyte	339
209.	Prasfarma Brand of Lenograstim	333
210.	Euprothin	333
211.	lenograstim, Component 1	333
212.	lenograstim, Component 2	333
213.	biofigran	0
214.	biograstim	2
215.	empegfilgrastim	0
216.	grafeel	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
217.	gran	3819
218.	granulokine	4
219.	grasin	0
220.	grimatin	0
221.	krn 8601	6
222.	krn8601	9
223.	kw 2228	50
224.	kw2228	2
225.	lipegfilgrastim	504
226.	marograstim	1
227.	myelostim	1
228.	nartograstim	45
229.	neopogen	0
230.	neotromax	0
231.	“neu up”	0
232.	neugranin	0
233.	neupopeg	0
234.	neutrogin	1
235.	neutromax	1
236.	neuroval	0
237.	nivestim	6
238.	nupogen	1
239.	ratiograstim	6
240.	sargrastim	0
241.	tevagrastim;	6
242.	xm 22	43
243.	xm22	0
244.	zarzio	15

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
245.	#175 OR #176 OR #177 OR #178 OR #179 OR #180 OR #181 OR #182 OR #183 OR #184 OR #185 OR #186 OR #187 OR #188 OR #189 OR #190 OR #191 OR #192 OR #193 OR #194 OR #195 OR #196 OR #197 OR #198 OR #199 OR #200 OR #201 OR #202 OR #203 OR #204 OR #205 OR #206 OR #207 OR #208 OR #209 OR #210 OR #211 OR #212 OR #213 OR #214 OR #215 OR #216 OR #217 OR #218 OR #219 OR #220 OR #221 OR #222 OR #223 OR #224 OR #225 OR #226 OR #227 OR #228 OR #229 OR #230 OR #231 OR #232 OR #233 OR #234 OR #235 OR #236 OR #237 OR #238 OR #239 OR #240 OR #241 OR #242 OR #243 OR #244	40577
246.	#28 AND #76 AND #174 AND #245	50
247.	"Ida-FLAG protocol"[Supplementary Concept]	12
248.	Ida-FLAG	20
249.	FLAG-Ida	27
250.	#247 OR #248 OR #249	40
251.	#246 OR #250	70

Data wyszukiwania: 29.09.2014 r.

Tabela 84.
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Ida-FLAG:ti,ab,kw	0
2.	FLAG-IDA:ti,ab,kw	5
3.	#1 OR #2	5
4.	fludarabine:ti,ab,kw	460
5.	9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine:ti,ab,kw	1
6.	F-ara-A:ti,ab,kw	2
7.	2-fluoroadenine arabinoside:ti,ab,kw	0
8.	2-fluoro-9 beta-d-arabinofuranosyladenine:ti,ab,kw	0
9.	2-fluoroadenine-9-arabinoside:ti,ab,kw	0
10.	2-fluoroadenine-9beta-d-arabinofuranoside:ti,ab,kw	0
11.	2-fluoroadenine-arabinofuranoside:ti,ab,kw	0
12.	2-fluoroadeninearabinoside:ti,ab,kw	0
13.	2-fluoroara a:ti,ab,kw	0
14.	2-fluorovidarabine:ti,ab,kw	0
15.	9-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine:ti,ab,kw	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
16.	9-beta-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine:ti,ab,kw	0
17.	9-beta-dextro-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine:ti,ab,kw	0
18.	9beta-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine:ti,ab,kw	0
19.	9beta-d-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine:ti,ab,kw	0
20.	9beta-dextro-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine:ti,ab,kw	0
21.	adenine, 9beta-dextro-arabinofuranosyl-2-fluoro:ti,ab,kw	0
22.	arabinofuranosyl-2-fluoroadenine:ti,ab,kw	1
23.	arabinosyl-2-fluoroadenine:ti,ab,kw	0
24.	fludarabine monophosphate:ti,ab,kw	2
25.	fluoro-ara-AMP:ti,ab,kw	1
26.	FaraAMP:ti,ab,kw	0
27.	fludarabine phosphate:ti,ab,kw	19
28.	9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine-monophosphate:ti,ab,kw	0
29.	F-ara-AMP:ti,ab,kw	3
30.	NSC 312887:ti,ab,kw	1
31.	NSC-312887:ti,ab,kw	1
32.	Fludara:ti,ab,kw	0
33.	MedacSchering brand of fludarabine monophosphate:ti,ab,kw	0
34.	Berlex brand of fludarabine monophosphate:ti,ab,kw	0
35.	Beneflur:ti,ab,kw	0
36.	Schering brand of fludarabine monophosphate:ti,ab,kw	0
37.	2-fluoro-ara-amp:ti,ab,kw	1
38.	"2-fluoroadenine arabinoside-phosphate":ti,ab,kw	0
39.	"2-fluorovidarabine-5'-phosphate":ti,ab,kw	0
40.	"2-fluorovidarabine-phosphate":ti,ab,kw	0
41.	9-beta-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine-phosphate:ti,ab,kw	0
42.	9-beta-d-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine-5'-phosphate:ti,ab,kw	0
43.	nec 312887:ti,ab,kw	0
44.	nsc 328002:ti,ab,kw	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
45.	nsc312887:ti,ab,kw	0
46.	nsc328002:ti,ab,kw	0
47.	oforta:ti,ab,kw	0
48.	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 or #12 or #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR -#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	460
49.	Cytarabine:ti,ab,kw	1318
50.	Cytarabine [Mesh]	850
51.	Arabinosylcytosine:ti,ab,kw	9
52.	Cytosine Arabinoside:ti,ab,kw	383
53.	Arabinoside, Cytosine:ti,ab,kw	383
54.	Arabinofuranosylcytosine:ti,ab,kw	9
55.	Aracytidine:ti,ab,kw	0
56.	Aracytine:ti,ab,kw	7
57.	Cytosar:ti,ab,kw	2
58.	Cytosar-U:ti,ab,kw	0
59.	Cytosar U:ti,ab,kw	0
60.	CytosarU:ti,ab,kw	0
61.	Cytarabine Hydrochloride:ti,ab,kw	1
62.	Hydrochloride, Cytarabine:ti,ab,kw	1
63.	Cytonal:ti,ab,kw	0
64.	Ara-C:ti,ab,kw	410
65.	beta-Ara C:ti,ab,kw	0
66.	1-(beta-d-arabinofuranosyl) cytosine:ti,ab,kw	1
67.	1-(beta-d-arabinosyl) cytosine:ti,ab,kw	0
68.	1-arabinofuranosyl cytosine:ti,ab,kw	0
69.	1-beta-arabinofuranosylcytosine:ti,ab,kw	0
70.	1-beta-arabinofuranosylcytosine hydrochloride:ti,ab,kw	0
71.	1-beta-arabinosylcytosine:ti,ab,kw	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
72.	1-beta-d-arabinofuranosyl cytosine:ti,ab,kw	1
73.	1-beta-d-arabinofuranosylcytosine:ti,ab,kw	5
74.	1-beta-d-arabinofuranosylcytosine hydrochloride:ti,ab,kw	0
75.	1-beta-d-arabinosylcytosine:ti,ab,kw	1
76.	1-beta-dextro-arabinofuranosylcytosine:ti,ab,kw	0
77.	1-beta-dextro-arabinosyl-cytosine:ti,ab,kw	0
78.	1beta-arabinofuranosylcytosine:ti,ab,kw	0
79.	1beta-arabinofuranosylcytosine hydrochloride:ti,ab,kw	0
80.	1beta-arabinosylcytosine:ti,ab,kw	0
81.	1beta-d-arabinofuranosyl cytosine:ti,ab,kw	0
82.	1beta d arabinofuranosylcytosine:ti,ab,kw	0
83.	4-amino-1-arabinofuranosyl-1, 2-dihydro-2-pyrimidinone:ti,ab,kw	0
84.	7-beta-d-arabinofuranosylcytosine:ti,ab,kw	0
85.	7-beta-dextro-arabinofuranosylcytosine:ti,ab,kw	0
86.	alcysten:ti,ab,kw	0
87.	alexan:ti,ab,kw	0
88.	ara C:ti,ab,kw	416
89.	arabinocytosil:ti,ab,kw	0
90.	arabinofuranosyl cytoside:ti,ab,kw	0
91.	arabinofuranosyl cytosine:ti,ab,kw	1
92.	arabinoside c:ti,ab,kw	134
93.	arabinosine cytosine:ti,ab,kw	1
94.	arabinosyl cytosine:ti,ab,kw	16
95.	arabinosyl cytosine nucleoside:ti,ab,kw	0
96.	arabitin:ti,ab,kw	0
97.	aracytin:ti,ab,kw	2
98.	arabinosylcytosine nucleoside:ti,ab,kw	0
99.	Beta-arabinofuranosylcytosine:ti,ab,kw	0
100.	cylocide:ti,ab,kw	1

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
101.	Beta-arabinofuranosylcytosine hydrochloride:ti,ab,kw	0
102.	Beta-arabinosylcytosine:ti,ab,kw	0
103.	Beta-d-arabinofuranosyl-1-cytosine:ti,ab,kw	0
104.	beta d arabinofuranosyl1cytosine:ti,ab,kw	0
105.	citarabina:ti,ab,kw	0
106.	citarabine:ti,ab,kw	1
107.	cyclocide:ti,ab,kw	0
108.	cystosine arabinoside:ti,ab,kw	1/1
109.	cytarabide:ti,ab,kw	0
110.	cytarabin:ti,ab,kw	5
111.	cytarabine injection:ti,ab,kw	89
112.	cytarabine liposome:ti,ab,kw	3
113.	cytarabinoside:ti,ab,kw	0
114.	cytarbine:ti,ab,kw	2
115.	cytarine:ti,ab,kw	0
116.	cytidine arabinoside:ti,ab,kw	1
117.	cytoarabine:ti,ab,kw	0
118.	cytosa u:ti,ab,kw	0
119.	Cytostar 4:ti,ab,kw	0
120.	cytosin arabinoside:ti,ab,kw	3
121.	cytosine arabinase:ti,ab,kw	0
122.	cytosine arabinofuranoside:ti,ab,kw	0
123.	cytosine arabinonucleoside:ti,ab,kw	0
124.	cytosine arabinose:ti,ab,kw	0
125.	cytosine arabinoside:ti,ab,kw	383
126.	cytosine arabinosine:ti,ab,kw	1
127.	cytosine beta arabinofuranoside:ti,ab,kw	0
128.	cytosine beta arabinoside:ti,ab,kw	3
129.	cytosine beta-d-arabinofuranoside:ti,ab,kw	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
130.	cytovis:ti,ab,kw	0
131.	depocyt:ti,ab,kw	6
132.	depocyte:ti,ab,kw	2
133.	"tarabine pfs":ti,ab,kw	0
134.	"dte 101":ti,ab,kw	0
135.	dte101:ti,ab,kw	0
136.	iretin:ti,ab,kw	0
137.	laracit:ti,ab,kw	0
138.	novumtrax:ti,ab,kw	0
139.	nsc63878:ti,ab,kw	0
140.	tarabine:ti,ab,kw	0
141.	nsc 63878:ti,ab,kw	3
142.	"u 19920 a":ti,ab,kw	0
143.	"u 19920a":ti,ab,kw	0
144.	u19920a:ti,ab,kw	0
145.	udicil:ti,ab,kw	0
146.	"udicil cs":ti,ab,kw	0
147.	#49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 OR #108 OR #109 OR #110 OR #111 OR #112 OR #113 OR #114 OR #115 OR #116 OR #117 OR #118 OR #119 OR #120 OR #121 OR #122 OR #123 OR #124 OR #125 OR #126 OR #127 OR #128 OR #129 OR #130 OR #131 OR #132 OR #133 OR #134 OR #135 OR #136 OR #137 OR #138 OR #139 OR #140 OR #141 OR #142 OR #143 OR #144 OR #145 OR #146	1688
148.	idarubicin:ti,ab,kw	316
149.	"Idarubicin"[Mesh]	141
150.	4-Desmethoxydaunorubicin:ti,ab,kw	0
151.	4 Desmethoxydaunorubicin:ti,ab,kw	0
152.	4-Demethoxydaunorubicin:ti,ab,kw	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
153.	4 Demethoxydaunorubicin:ti,ab,kw	0
154.	IMI-30:ti,ab,kw	0
155.	IMI 30:ti,ab,kw	15
156.	IMI30:ti,ab,kw	0
157.	NSC-256439:ti,ab,kw	0
158.	NSC 256439:ti,ab,kw	0
159.	NSC256439:ti,ab,kw	0
160.	Idarubicin Hydrochloride:ti,ab,kw	0
161.	Hydrochloride, Idarubicin:ti,ab,kw	0
162.	3 acetyl 1, 2, 3, 4, 6, 11 hexahydro 3, 5, 12 trihydroxy 6, 11 dioxonaphthacen 1 yl 3 amino 2, 3, 6 trideoxy alpha levo lyxo	0
163.	9 acetyl 7 ((3 amino 2, 3, 6 trideoxy alpha levo lyxo hexopyranosyl) oxy) 7, 8, 9, 10 tetrahydro 6, 9, 11 trihydroxy 5,	0
164.	4 demethoxydaunomycin:ti,ab,kw	0
165.	4 desmethoxydaunomycin:ti,ab,kw	0
166.	zavedos:ti,ab,kw	2
167.	nsc256439:ti,ab,kw	0
168.	nsc 256439:ti,ab,kw	0
169.	idarubicin hydrochloride pfs:ti,ab,kw	0
170.	idaralem:ti,ab,kw	0
171.	idamycin PFS:ti,ab,kw	0
172.	Daunorubicin, 4 demethoxy:ti,ab,kw	1
173.	damycin:ti,ab,kw	0
174.	idamycin:ti,ab,kw	0
175.	#148 OR #149 OR #150 OR #151 OR #152 OR #153 OR #154 OR #155 OR #156 OR #157 OR #158 OR #159 OR #160 OR #161 OR #162 OR #163 OR #164 OR #165 OR #166 OR #167 OR #168 OR #169 OR #170 OR #171 OR #172 OR #173 OR #174	331
176.	G-CSF:ti,ab,kw	1484
177.	'granulocyte colony stimulating factor' [Mesh]	1112
178.	G CSF:ti,ab,kw	1670
179.	Granulocyte Colony-Stimulating Factor:ti,ab,kw	2667
180.	Granulocyte Colony Stimulating Factor:ti,ab,kw	2670

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
181.	colony stimulating factor, granulocyte:ti,ab,kw	2670
182.	recombinant granulocyte colony stimulating factor:ti,ab,kw	1197
183.	granulocyte colony stimulating factor, recombinant:ti,ab,kw	1197
184.	recombinant human granulocyte colony stimulating factor:ti,ab,kw	1168
185.	recombinant g csf:ti,ab,kw	426
186.	recombinant gcsf:ti,ab,kw	13
187.	filgrastim:ti,ab,kw	582
188.	r-metHuG-CSF:ti,ab,kw	57
189.	Recombinant-Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor:ti,ab,kw	14
190.	G-CSF Recombinant, Human Methionyl:ti,ab,kw	8
191.	Neupogen:ti,ab,kw	34
192.	Amgen brand of Filgrastim:ti,ab,kw	0
193.	topneuter:ti,ab,kw	2
194.	Filgrastim hexal:ti,ab,kw	0
195.	Filgrastim ratiopharm	0
196.	tbo filgrastim:ti,ab,kw	0
197.	pegfilgrastim:ti,ab,kw	144
198.	SD-01-filgrastim:ti,ab,kw	0
199.	PEG-rmetHuG-CSF:ti,ab,kw	0
200.	SD-01, polyethylene glycol-conjugated filgrastim:ti,ab,kw	1
201.	PEG SD-01:ti,ab,kw	0
202.	Neulasta:ti,ab,kw	3
203.	Amgen brand of pegfilgrastim:ti,ab,kw	0
204.	lenograstim:ti,ab,kw	173
205.	Aventis Brand of Lenograstim:ti,ab,kw	0
206.	Amrad Brand of Lenograstim:ti,ab,kw	0
207.	Chugai Brand of Lenograstim:ti,ab,kw	0
208.	Rhône-Poulenc Rorer Brand of Lenograstim:ti,ab,kw	0
209.	Granocyte:ti,ab,kw	11

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
210.	Prasfarma Brand of Lenograstim:ti,ab,kw	0
211.	Euprothin:ti,ab,kw	1
212.	lenograstim, Component 1:ti,ab,kw	2
213.	lenograstim, Component 2:ti,ab,kw	2
214.	biofigran:ti,ab,kw	0
215.	biograstim:ti,ab,kw	0
216.	empegfilgrastim:ti,ab,kw	0
217.	grafeel:ti,ab,kw	0
218.	gran:ti,ab,kw	23
219.	granulokine:ti,ab,kw	0
220.	grasin:ti,ab,kw	0
221.	grimatin:ti,ab,kw	0
222.	krn 8601:ti,ab,kw	6
223.	krn8601:ti,ab,kw	1
224.	kw 2228:ti,ab,kw	2
225.	kw2228:ti,ab,kw	0
226.	lipegfilgrastim:ti,ab,kw	0
227.	marograstim:ti,ab,kw	0
228.	myelostim:ti,ab,kw	0
229.	nartograstim:ti,ab,kw	4
230.	neopogen:ti,ab,kw	0
231.	neotromax:ti,ab,kw	0
232.	neu up:ti,ab,kw	27
233.	neugranin:ti,ab,kw	0
234.	neupopeg:ti,ab,kw	0
235.	neutrogin:ti,ab,kw	0
236.	neutromax:ti,ab,kw	0
237.	neuroval:ti,ab,kw	0
238.	nivestim:ti,ab,kw	3

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
239.	nupogen:ti,ab,kw	0
240.	ratiograstim:ti,ab,kw	1
241.	sargrastim:ti,ab,kw	0
242.	tevagrastim:ti,ab,kw	2
243.	xm 22:ti,ab,kw	3
244.	xm22:ti,ab,kw	2
245.	zarzio:ti,ab,kw	4
246.	#176 OR #177 OR #178 OR #179 OR #180 OR #181 OR #182 OR #183 OR #184 OR #185 OR #186 OR #187 OR #188 OR #189 OR #190 OR #191 OR #192 OR #193 OR #194 OR #195 OR #196 OR #197 OR #198 OR #199 OR #200 OR #201 OR #202 OR #203 OR #204 OR #205 OR #206 OR #207 OR #208 OR #209 OR #210 OR #211 OR #212 OR #213 OR #214 OR #215 OR #216 OR #217 OR #218 OR #219 OR #220 OR #221 OR #222 OR #223 OR #224 OR #225 OR #226 OR #227 OR #228 OR #229 OR #230 OR #231 OR #232 OR #233 OR #234 OR #235 OR #236 OR #237 OR #238 OR #239 OR #240 OR #241 OR #242 OR #243 OR #244 OR #245	3687
247.	#48 AND #147 AND #175 AND #246	10
248.	#247 OR #3	11

Data wyszukiwania:27.09.2014 r.

Tabela 85.
Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Idarubicin	7908
2.	'idarubicin'/exp	7734
3.	4-Desmethoxydaunorubicin	0
4.	4 Desmethoxydaunorubicin	0
5.	4-Demethoxydaunorubicin	165
6.	4 Demethoxydaunorubicin	172
7.	IMI-30	14
8.	IMI 30	11536
9.	IMI30	1
10.	NSC-256439	6
11.	NSC 256439	6
12.	NSC256439	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
13.	IdarubicinHydrochloride	31
14.	Hydrochloride, Idarubicin	31
15.	3 acetyl 1, 2, 3, 4, 6, 11 hexahydro 3, 5, 12 trihydroxy 6, 11 dioxonaphthacen 1 yl 3 amino 2, 3, 6 trideoxyalphalevolyxohexopyranoside	0
16.	9 acetyl 7 ((3 amino 2, 3, 6 trideoxyalphalevolyxohexopyranosyl oxy) 7, 8, 9, 10 tetrahydro 6, 9, 11 trihydroxy 5, 12 naphthacenedione	0
17.	4 demethoxydaunomycin	23
18.	4 desmethoxydaunomycin	0
19.	zavedos	129
20.	nsc256439	0
21.	nsc 256439	6
21.	idarubicinhydrochloridepfs	0
23.	idaralem	0
24.	idamycin PFS	1
25.	Daunorubicin, 4 demethoxy	81
26.	damycin	1
27.	idamycin	57
28.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 or #12 or #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	9482
29.	fludarabine	18591
30.	'fludarabine'/exp	17501
31.	9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine	2
32.	F-ara-A	133
33.	2-fluoroadenine arabinoside	19
34.	2-fluoro-9 beta-d-arabinofuranosyladenine	0
35.	2-fluoroadenine-9-arabinoside	0
36.	2-fluoroadenine-9beta-d-arabinofuranoside	0
37.	2-fluoroadenine-arabinofuranoside	0
38.	2-fluoroadeninearabinoside	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
39.	2-fluoroara a	3
40.	2-fluorovidarabine	12
41.	9-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine	0
42.	9-beta-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine	0
43.	9-beta-dextro-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine	1
44.	9beta-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine	0
45.	9beta-d-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine	0
46.	9beta-dextro-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine	0
47.	adenine, 9beta-dextro-arabinofuranosyl-2-fluoro	0
48.	arabinofuranosyl-2-fluoroadenine	94
49.	arabinosyl-2-fluoroadenine	32
50.	vidarabine, 2-fluoro	48
51.	fludarabinemonophosphate	0
52.	'fludarabinephosphate'/exp	0
53.	fluoro-ara-AMP	18
54.	FaraAMP	6
55.	fludarabinephosphate	0
56.	9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine-monophosphate	0
57.	F-ara-AMP	32
58.	NSC 312887	16
59.	NSC-312887	16
60.	Fludara	441
61.	MedacSchering brand of fludarabine monophosphate	0
62.	Berlex brand of fludarabine monophosphate	0
63.	Beneflur	4
64.	Schering brand of fludarabine monophosphate	0
65.	2-fluoro-ara-amp	16
66.	2-fluoroadenine arabinoside-phosphate	0
67.	2-fluorovidarabine-5'-phosphate	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
68.	2-fluorovidarabine-phosphate	0
69.	9-beta-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine-phosphate	0
70.	9-beta-d-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine-5'-phosphate	0
71.	nec 312887	0
72.	nsc 328002	1
73.	nsc312887	0
74.	nsc328002	0
75.	oforta	3
76.	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75	18603
77.	Cytarabine	48934
78.	'cytarabine'/exp	48098
79.	Arabinosylcytosine	294
80.	Cytosine Arabinoside	5686
81.	Arabinoside, Cytosine	5686
82.	Arabinofuranosylcytosine	1357
83.	Aracytidine	17
84.	Aracytine	213
85.	Cytosar	582
86.	Cytosar-U	111
87.	Cytosar U	142
88.	CytosarU	0
89.	Cytarabine Hydrochloride	139
90.	Hydrochloride, Cytarabine	139
91.	Cytonal	33
92.	Ara-C	5944
93.	beta-Ara C	0
94.	„1-(beta-d-arabinofuranosyl) cytosine”	21

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
95.	1-(beta-d-arabinosyl) cytosine	1
96.	1-arabinofuranosyl cytosine	0
97.	1-beta-arabinofuranosylcytosine	4
98.	1-beta-arabinofuranosylcytosine hydrochloride	2
99.	1-beta-arabinosylcytosine	0
100.	1-beta-d-arabinofuranosylcytosine	124
101.	1-beta-d-arabinofuranosylcytosine hydrochloride	7
102.	1-beta-d-arabinosylcytosine	5
103.	1-beta-dextro-arabinofuranosylcytosine	11
104.	1-beta-dextro-arabinosyl-cytosine	0
105.	1beta-arabinofuranosylcytosine	3
106.	1beta-arabinofuranosylcytosine hydrochloride	0
107.	1beta-arabinosylcytosine	1
108.	1beta-d-arabinofuranosyl cytosine	1
109.	1beta-d-arabinofuranosylcytosine	0
110.	4-amino-1-arabinofuranosyl-1, 2-dihydro-2-pyrimidinone	0
111.	7-beta-d-arabinofuranosylcytosine	0
112.	7-beta-dextro-arabinofuranosylcytosine	0
113.	alcysten	12
114.	alexan	297
115.	arabinocytosil	0
116.	arabinofuranosylcytoside	0
117.	arabinofuranosyl cytosine	327
118.	arabioside c	3984
119.	arabiosine cytosine	16
120.	arabiosyl cytosine	184
121.	arabiosyl cytosine nucleoside	221
122.	arabitin	1
123.	aracytin	84

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
124.	arabinosylcytosine nucleoside	44
125.	Beta-arabinofuranosylcytosine	5
126.	cylocide	31
127.	beta-arabinofuranosylcytosine hydrochloride	2
128.	Beta-arabinosylcytosine	1
129.	beta-d-arabinofuranosyl-1-cytosine	0
130.	beta d arabinofuranosyl1cytosine	0
131.	citarabina	23
132.	citarabine	28
133.	cyclocide	16
134.	cystosinearabioside	0
135.	cytarabide	0
136.	cytarabin	154
137.	cytarabine injection	1024
138.	cytarabine liposome	540
139.	cytarabinoside	4
140.	cytarbine	6
141.	cytarine	1
142.	cytidinearabioside	0
143.	cytoarabine	2
144.	cytosa u	0
145.	Cytostar 4	22
146.	cytosinarabioside	23
147.	cytosine arabinase	0
148.	cytosine arabinofuranoside	171
149.	cytosine arabinonucleoside	25
150.	cytosine arabinose	196
151.	cytosine arabioside	5686
152.	cytosine arabiosine	16

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
153.	cytosine beta arabinofuranoside	28
154.	cytosine beta arabinoside	90
155.	cytosine beta-d-arabinofuranoside	8
156.	cytovis	2
157.	depocyt	226
158.	depocyte	158
159.	tarabinepfs	0
160.	dtc 101	79
161.	dtc101	0
162.	iretin	2
163.	laracit	1
164.	novumtrax	0
165.	nsc63878	1
166.	tarabine	8
167.	nsc 63878	101
168.	u 19920 a	9
169.	u 19920a	1
170.	u19920a	0
171.	udicil	20
172.	udicilcs	0
173.	#77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 OR #108 OR #109 OR #110 OR #111 OR #112 OR #113 OR #114 OR #115 OR #116 OR #117 OR #118 OR #119 OR #120 OR #121 OR #122 OR #123 OR #124 OR ##125 OR #126 OR #127 OR #128 OR #129 OR #130 OR #131 OR #132 OR #133 OR #134 OR #135 OR #136 OR #137 OR #138 OR #139 OR #140 OR #141 OR #142 OR #143 OR #144 OR #145 OR #146 OR #147 OR #148 OR #149 OR #150 OR #151 OR #152 OR #153 OR #154 OR #155 OR #156 OR #157 OR #158 OR #159 OR #160 OR #161 OR #162 OR #163 OR #164 OR #165 OR #166 OR #167 OR #168 OR #169 OR #170 OR #171 OR #172 OR #172	51197
174.	G-CSF	17233
175.	'granulocyte colony stimulating factor'/exp	31118
176.	G CSF	44934

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
177.	Granulocyte Colony-StimulatingFactor	73744
178.	Granulocyte Colony StimulatingFactor	73868
179.	colony stimulatingfactor, granulocyte	73868
180.	'recombinant granulocyte colony stimulating factor'/exp	13137
181.	recombinant granulocyte colony stimulating factor	22021
182.	granulocyte colony stimulating factor, recombinant	22021
183.	recombinant human granulocyte colony stimulating factor	19697
184.	recombinant g csf	7598
185.	recombinant gcsf	290
186.	filgrastim	3482
187.	r-metHuG-CSF	98
188.	Recombinant-Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor	48
189.	G-CSF Recombinant, Human Methionyl	53
190.	Neupogen	2228
191.	Amgen brand of Filgrastim	0
192.	topneuter	2
193.	Filgrastimhexal	69
194.	Filgrastimratiopharm	59
195.	tbofilgrastim	10
196.	pegfilgrastim	961
197.	SD-01-filgrastim	0
198.	PEG-rmetHuG-CSF	1
199.	SD-01, polyethylene glycol-conjugated filgrastim	1
200.	PEG SD-01	2
201.	Neulasta	615
202.	Amgen brand of pegfilgrastim	0
203.	lenograstim	750
204.	Aventis Brand of Lenograstim	0
205.	Amrad Brand of Lenograstim	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
206.	Chugai Brand of Lenograstim	0
207.	Rhône-Poulenc Rorer Brand of Lenograstim	0
208.	Granocyte	310
209.	Prasfarma Brand of Lenograstim	0
210.	Euprothin	4
211.	lenograstim, Component 1	7
212.	lenograstim, Component 2	7
213.	biofigran	0
214.	biograstim	66
215.	empegfilgrastim	0
216.	grafeel	8
217.	gran	9460
218.	granulokine	79
219.	grasin	1
220.	grimatin	0
221.	krn 8601	28
222.	krn8601	12
223.	kw 2228	45
224.	kw2228	2
225.	lipegfilgrastim	20
226.	marograstim	9
227.	myelostim	10
228.	nartograstim;	57
229.	neopogen	22
230.	neotromax	0
231.	neu up	5568
232.	neugranin	2
233.	neupopeg	8
234.	neutrogin	45

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
235.	neutromax	3
236.	neuroval	9
237.	nivestim	59
238.	nupogen	5
239.	ratiograstim	92
240.	sargrastim;	2
241.	tevagrastim	95
242.	xm 22	485
243.	xm22	4
244.	zarzio	117
245.	#174 OR #175 OR #176 OR #177 OR #178 OR #179 OR #180 OR #181 OR #182 OR #183 OR #184 OR #185 OR #186 OR #187 OR #188 OR #189 OR #190 OR #191 OR #192 OR #193 OR #194 OR #195 OR #196 OR #197 OR #198 OR #199 OR #200 OR #201 OR #202 OR #203 OR #204 OR #205 OR #206 OR #207 OR #208 OR #209 OR #210 OR #211 OR #212 OR #213 OR #214 OR #215 OR #216 OR #217 OR #218 OR #219 OR #220 OR #221 OR #222 OR #223 OR #224 OR #225 OR #226 OR #227 OR #228 OR #229 OR #230 OR #231 OR #232 OR #233 OR #234 OR #235 OR #236 OR #237 OR #238 OR #239 OR #240 OR #241 OR #242 OR #243 OR #244	112211
246.	#28 AND #76 AND #173 AND #245	587
247.	Ida-Flag	26
248.	Flag-Ida	74
249.	#247 OR #248	97
250.	#246 OR #249	638
251.	#250 AND [embase]/lim	628

Data wyszukiwania: 29.09.2014 r.

15.5. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla schematu FLAM

Tabela 86
Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	FLAM regimen	7
2.	FLAM	548
3.	FLAM regimen [Supplementary Concept]	7
4.	FIS-HAM regimen	7
5.	FLAN regimen	7
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	548
7.	fludarabine	4430
8.	fludarabine [Supplementary Concept]	2517
9.	9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine	4442
10.	F-ara-A	4442
11.	2-fluoroadenine arabinoside	4434
12.	2-fluoro-9-beta-d-arabinofuranosyladenine	2
13.	2-fluoroadenine-9-arabinoside	0
14.	2-fluoroadenine-9beta-d-arabinofuranoside	0
15.	2-fluoroadenine-arabinofuranoside	0
16.	2-fluoroadeninearabinoside	0
17.	2-fluoroara a	2
18.	2-fluorovidarabine	0
19.	9-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine	0
20.	9-beta-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine	2
21.	9-beta-dextro-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine	0
22.	9beta-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine	0
23.	9beta-d-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine	0
24.	9beta-dextro-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine	0
25.	adenine, 9beta-dextro-arabinofuranosyl-2-fluoro	0
26.	arabinofuranosyl-2-fluoroadenine	79

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
27.	arabinosyl-2-fluoroadenine	30
28.	vidarabine, 2-fluoro	70
29.	fludarabine monophosphate	287
30.	fludarabine monophosphate [Supplementary Concept]	201
31.	fluoro-ara-AMP	258
32.	FaraAMP	258
33.	fludarabine phosphate	255
34.	9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine-monophosphate	256
35.	F-ara-AMP	270
36.	NSC 312887	255
37.	NSC-312887	255
38.	Fludara	271
39.	MedacSchering brand of fludarabine monophosphate	255
40.	Berlex brand of fludarabine monophosphate	255
41.	Beneflur	255
42.	Schering brand of fludarabine monophosphate	255
43.	2-fluoro-ara-amp	7
44.	"2-fluoroadenine arabinoside-phosphate"	0
45.	"2-fluorovidarabine-5'-phosphate"	0
46.	"2-fluorovidarabine-phosphate"	0
47.	9-beta-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine-phosphate	0
48.	9-beta-d-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine-5'-phosphate	3
49.	nec 312887	0
50.	nsc 328002	0
51.	nsc312887	0
52.	nsc328002	0
53.	oforta	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
54.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 #53	4486
55.	Cytarabine	14870
56.	Cytarabine [Mesh]	13057
57.	Arabinosylcytosine	14946
58.	Cytosine Arabinoside	16255
59.	Arabinoside, Cytosine	16255
60.	Arabinofuranosylcytosine	15198
61.	Aracytidine	14873
62.	Aracytine	14884
63.	Cytosar	14889
64.	Cytosar-U	14873
65.	Cytosar U	14873
66.	CytosarU	14870
67.	Cytarabine Hydrochloride	14870
68.	Hydrochloride, Cytarabine	14870
69.	Cytonal	14879
70.	Ara-C	15918
71.	beta-Ara C	14870
72.	1-(beta-d-arabinofuranosyl) cytosine	214
73.	1-(beta-d-arabinosyl) cytosine	7
74.	1-arabinofuranosyl cytosine	0
75.	1-beta-arabinofuranosylcytosine	27
76.	1-beta-arabinofuranosylcytosine hydrochloride	1
77.	1-beta-arabinosylcytosine	0
78.	1-beta-d-arabinofuranosyl cytosine	173
79.	1-beta-d-arabinofuranosylcytosine	15105

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
80.	1-beta-d-arabinofuranosylcytosine hydrochloride	14872
81.	1-beta-d-arabinosylcytosine	19
82.	1-beta-dextro-arabinofuranosylcytosine	0
83.	1-beta-dextro-arabinosyl-cytosine	0
84.	1beta-arabinofuranosylcytosine	2
85.	1beta-arabinofuranosylcytosine hydrochloride	0
86.	1beta-arabinosylcytosine	0
87.	1beta-d-arabinofuranosyl cytosine	0
88.	1beta-d-arabinofuranosylcytosine	2
89.	4-amino-1-arabinofuranosyl-1, 2-dihydro-2-pyrimidinone	0
90.	7-beta-d-arabinofuranosylcytosine	0
91.	7-beta-dextro-arabinofuranosylcytosine	0
92.	alcysten	3
93.	alexan	15
94.	arabinocytosil	0
95.	arabinofuranosyl cytoside	0
96.	arabinofuranosyl cytosine	282
97.	arabinoside c	1963
98.	arabiosine cytosine	/7
99.	arabiosyl cytosine	157
100.	arabiosyl cytosine nucleoside	132
101.	arabitin	0
102.	aracytin	23
103.	arabiosylcytosine nucleoside	13270
104.	Beta-arabinofuranosylcytosine	28
105.	cylocide	4
106.	Beta-arabinofuranosylcytosine hydrochloride	1
107.	Beta-arabiosylcytosine	1
108.	Beta-d-arabinofuranosyl-1-cytosine	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
109.	beta d arabinofuranosyl1cytosine	0
110.	citarabina	0
111.	citarabine	10
112.	cyclocide	0
113.	cystosine arabinoside	8
114.	cytarabide	0
115.	cytarabin	40
116.	cytarabine injection	1062
117.	cytarabine liposome	228
118.	cytarabinoside	3
119.	cytarbine	0
120.	cytarine	0
121.	cytidine arabinoside	3477
122.	cytoarabine	2
123.	cytosa u	0
124.	Cytostar 4	4
125.	cytosin arabinoside	26
126.	cytosine arabinase	0
127.	cytosine arabinofuranoside	161
128.	cytosine arabinonucleoside	3937
129.	cytosine arabinose	93
130.	cytosine arabinoside	16255
131.	cytosine arabinosine	7
132.	cytosine beta arabinofuranoside	121
133.	cytosine beta arabinoside	14959
134.	cytosine beta-d-arabinofuranoside	107
135.	cytovis	0
136.	depocyt	19
137.	depocyte	14

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
138.	tarabine pfs	4
139.	"dtc 101"	0
140.	dtc101	0
141.	iretin	0
142.	laracit	0
143.	novumtrax	0
144.	nsc63878	2
145.	tarabine	4
146.	nsc 63878	57
147.	"u 19920 a"	0
148.	"u 19920a"	0
149.	u19920a	0
150.	udicil	0
151.	"udicil cs"	0
152.	#55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 OR #108 OR #109 OR #110 OR #111 OR #112 OR #113 OR #114 OR #115 OR #116 OR #117 OR #118 OR #119 OR #120 OR #121 OR #122 OR #123 OR #124 OR #125 OR #126 OR #127 OR #128 OR #129 OR #130 OR #131 OR #132 OR #133 OR #134 OR #135 OR #136 OR #137 OR #138 OR #139 OR #140 OR #141 OR #142 OR #143 OR #144 OR #145 OR #146 OR #147 OR #148 OR #149 OR #150 OR #151	17863
153.	Mitoxantrone	5356
154.	Mitoxantrone [Mesh]	3729
155.	Mitozantrone	5384
156.	DHAQ	5388
157.	Pralifan	5356
158.	Inibsa Brand of Mitoxantrone Hydrochloride	5356
159.	NSC-301739D	5357
160.	NSC 301739D	5357

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
161.	NSC301739D	5356
162.	CL-232325	5356
163.	CL 232325	5356
164.	CL232325	5356
165.	Mitoxantrone Acetate	5356
166.	Acetate, Mitoxantrone	5356
167.	NSC-301739	5357
168.	NSC 301739	5357
169.	NSC301739	5356
170.	Mitroxone	5356
171.	Columbia Brand of Mitoxantrone Hydrochloride	5356
172.	Novantrone	5372
173.	Amgen Brand of Mitoxantrone Hydrochloride	5356
174.	Ralenova	5356
175.	Wyeth Brand of Mitoxantrone Hydrochloride	5356
176.	Novantron	5359
177.	AHP Brand of Mitoxantrone Hydrochloride	5356
178.	Lederle Brand of Mitoxantrone Hydrochloride	5356
179.	NSC-279836	5356
180.	NSC 279836	5356
181.	NSC279836	5356
182.	NSC-287836	5356
183.	NSC 287836	5356
184.	NSC287836	5356
185.	NSC-299195	5356
186.	NSC 299195	5356
187.	NSC299195	5356
188.	Onkotrone	5356
189.	Baxter Oncology Brand of Mitoxantrone Hydrochloride	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
190.	ASTA Medica Brand of Mitoxantrone Hydrochloride	0
191.	Mitoxantrone Hydrochloride	5356
192.	Hydrochloride, Mitoxantrone	5356
193.	(1, 4 dihydroxy 5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino) 9, 10 anthracenedione)	4
194.	(1, 4 dihydroxy 5, 8 bis ((2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethyl) amino) 9, 10 anthracenedione)	33
195.	(1, 4 dihydroxy 5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino) anthraquinone)	4
196.	(5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino) quinizarin)	0
197.	cl 232, 315	0
198.	cl 232315	2
199.	cl232, 315	1
200.	cl232315	0
201.	dhad	64
202.	domitrone	0
203.	elsep	1
204.	formyxan	0
205.	misostol	0
206.	mitoxantrone	30
207.	mitoxantrona	0
208.	mitoxantrone diacetate	15
209.	mitoxantrone hydrochloride	5356
210.	mitoxgen	0
211.	mitozantrone	5384
212.	mitroxantrone	10
213.	mitroxone	5356
214.	neotalem	0
215.	norexan	0
216.	novanthron	0
217.	now 85 34	248
218.	now 8534	4

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
219.	now8534	0
220.	nsc 279836	5356
221.	nsc 301739	5357
222.	nsc301739	5356
223.	oncotron	0
224.	(quinizarin, 5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino))	0
225.	#153 OR #154 OR #155 OR #156 OR #157 OR #158 OR #159 OR #160 OR #161 OR #162 OR #163 OR #164 OR #165 OR #166 OR #167 OR #168 OR #169 OR #170 OR #171 OR #172 OR #173 OR #174 OR #175 OR #176 OR #177 OR #178 OR #179 OR #180 OR #181 OR #182 OR #183 OR #184 OR #185 OR #186 OR #187 OR #188 OR #189 OR #190 OR #191 OR #192 OR #193 OR #194 OR #195 OR #196 OR #197 OR #198 OR #199 OR #200 OR #201 OR #202 OR #203 OR #204 OR #205 OR #206 OR #207 OR #208 OR #209 OR #210 OR #211 OR #212 OR #213 OR #214 OR #215 OR #216 OR #217 OR #218 OR #219 OR #220 OR #221 OR #222 OR #223 OR #224	5736
226.	#54 AND #152 AND #225	72
227.	#226 OR #6	615

Data wyszukiwania: 29.09.2014 r.

Tabela 87.
Strategia wyszukiwania w bazie *Embase*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	FLAM regimen	22
2.	FIS-HAM regimen	1
3.	FLAN regimen	4
4.	#1 OR #2 OR #3	27
5.	fludarabine	18591
6.	'fludarabine'/exp	17501
7.	9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine	2
8.	F-ara-A	133
9.	2-fluoroadenine arabinoside	19
10.	2-fluoro-9 beta-d-arabinofuranosyladenine	0
11.	2-fluoroadenine-9-arabinoside	0
12.	2-fluoroadenine-9beta-d-arabinofuranoside	0
13.	2-fluoroadenine-arabinofuranoside	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
14.	2-fluoroadeninearabinoside	0
15.	2-fluoroara a	3
16.	2-fluorovidarabine	12
17.	9-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine	0
18.	9-beta-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine	0
19.	9-beta-dextro-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine	1
20.	9beta-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine	0
21.	9beta-d-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine	0
22.	9beta-dextro-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine	0
23.	adenine, 9beta-dextro-arabinofuranosyl-2-fluoro	0
24.	arabinofuranosyl-2-fluoroadenine	94
25.	arabinosyl-2-fluoroadenine	32
26.	vidarabine, 2-fluoro	48
27.	fludarabinemonophosphate	0
28.	'fludarabinephosphate'/exp	0
29.	fluoro-ara-AMP	18
30.	FaraAMP	6
31.	fludarabinephosphate	0
32.	9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine-monophosphate	0
33.	F-ara-AMP	32
34.	NSC 312887	16
35.	NSC-312887	16
36.	Fludara	441
37.	MedacSchering brand of fludarabine monophosphate	0
38.	Berlex brand of fludarabine monophosphate	0
39.	Beneflur	4
40.	Schering brand of fludarabine monophosphate	0
41.	2-fluoro-ara-amp	16
42.	2-fluoroadenine arabinoside-phosphate	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
43.	2-fluorovidarabine-5'-phosphate	0
44.	2-fluorovidarabine-phosphate	0
45.	9-beta-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine-phosphate	0
46.	9-beta-d-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine-5'-phosphate	0
47.	nec 312887	0
48.	nsc 328002	1
49.	nsc312887	0
50.	nsc328002	0
51.	oforta	3
52.	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51	18603
53.	Cytarabine	48934
54.	'cytarabine'/exp	48098
55.	Arabinosylcytosine	294
56.	Cytosine Arabinoside	5686
57.	Arabinoside, Cytosine	5686
58.	Arabinofuranosylcytosine	1357
59.	Aracytidine	17
60.	Aracytine	213
61.	Cytosar	582
62.	Cytosar-U	111
63.	Cytosar U	142
64.	CytosarU	0
65.	Cytarabine Hydrochloride	139
66.	Hydrochloride, Cytarabine	139
67.	Cytosal	33
68.	Ara-C	5944
69.	beta-Ara C	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
70.	„1-(beta-d-arabinofuranosyl) cytosine”	21
71.	1-(beta-d-arabinosyl) cytosine	1
72.	1-arabinofuranosyl cytosine	0
73.	1-beta-arabinofuranosylcytosine	4
74.	1-beta-arabinofuranosylcytosine hydrochloride	2
75.	1-beta-arabinosylcytosine	0
76.	1-beta-d-arabinofuranosylcytosine	124
77.	1-beta-d-arabinofuranosylcytosine hydrochloride	7
78.	1-beta-d-arabinosylcytosine	5
79.	1-beta-dextro-arabinofuranosylcytosine	11
80.	1-beta-dextro-arabinosyl-cytosine	0
81.	1beta-arabinofuranosylcytosine	3
82.	1beta-arabinofuranosylcytosine hydrochloride	0
83.	1beta-arabinosylcytosine	1
84.	1beta-d-arabinofuranosyl cytosine	1
85.	1beta-d-arabinofuranosylcytosine	0
86.	4-amino-1-arabinofuranosyl-1, 2-dihydro-2-pyrimidinone	0
87.	7-beta-d-arabinofuranosylcytosine	0
88.	7-beta-dextro-arabinofuranosylcytosine	0
89.	alcysten	12
90.	alexan	297
91.	arabinocytosil	0
92.	arabinofuranosylcytoside	0
93.	arabinofuranosyl cytosine	327
94.	arabinoside c	3984
95.	arabinosine cytosine	16
96.	arabinosyl cytosine	184
97.	arabinosyl cytosine nucleoside	221
98.	arabitin	1

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
99.	aracytin	84
100.	arabinosylcytosine nucleoside	44
101.	Beta-arabinofuranosylcytosine	5
102.	cylocide	31
103.	beta-arabinofuranosylcytosine hydrochloride	2
104.	Beta-arabinosylcytosine	1
105.	beta-d-arabinofuranosyl-1-cytosine	0
106.	beta d arabinofuranosyl1cytosine	0
107.	citarabina	23
108.	citarabine	28
109.	cyclocide	16
110.	cystosinearabinoside	0
111.	cytarabide	0
112.	cytarabin	154
113.	cytarabine injection	1024
114.	cytarabine liposome	540
115.	cytarabinoside	4
116.	cytarbine	6
117.	cytarine	1
118.	cytidinearabinoside	0
119.	cytoarabine	2
120.	cytosa u	0
121.	Cytostar 4	22
122.	cytosinarabinoside	23
123.	cytosine arabinase	0
124.	cytosine arabinofuranoside	171
125.	cytosine arabinonucleoside	25
126.	cytosine arabinose	196
127.	cytosine arabinoside	5686

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
128.	cytosine arabinosine	16
129.	cytosine beta arabinofuranoside	28
130.	cytosine beta arabinoside	90
131.	cytosine beta-d-arabinofuranoside	8
132.	cytovis	2
133.	depocyt	226
134.	depocyte	158
135.	tarabinepfs	0
136.	dtc 101	79
137.	dtc101	0
138.	iretin	2
139.	laracit	1
140.	novumtrax	0
141.	nsc63878	1
142.	tarabine	8
143.	nsc 63878	101
144.	u 19920 a	9
145.	u 19920a	1
146.	u19920a	0
147.	udicil	20
148.	udicilcs	0
149.	#53 OR #53.OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 OR #108 OR #109 OR #110 OR #111 OR #112 OR #113 OR #114 OR #115 OR #116 OR #117 OR #118 OR #119 OR #120 OR #121 OR #122 OR #123 OR #124 OR #125 OR #126 OR #127 OR #128 OR #129 OR #130 OR #131 OR #132 OR #133 OR #134 OR #135 OR #136 OR #137 OR #138 OR #139 OR #140 OR #141 OR #142 OR #143 OR #144 OR #145 OR #146 OR #147 OR #148	51197
150.	Mitoxantrone	19464
151.	'mitoxantrone'/exp	19078

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
152.	Mitozantrone	139
153.	DHAQ	89
154.	Pralifan	1
155.	Inibsa Brand of Mitoxantrone Hydrochloride	0
156.	NSC-301739D	2
157.	NSC 301739D	2
158.	NSC301739D	0
159.	CL-232325	0
160.	CL 232325	0
161.	CL232325	0
162.	Mitoxantrone Acetate	961
163.	Acetate, Mitoxantrone	961
164.	NSC-301739	60
165.	NSC 301739	60
166.	NSC301739	1
167.	Mitroxone	0
168.	Columbia Brand of Mitoxantrone Hydrochloride	0
169.	Novantrone	880
170.	Amgen Brand of Mitoxantrone Hydrochloride	0
171.	Ralenova	32
172.	Wyeth Brand of Mitoxantrone Hydrochloride	0
173.	Novantron	128
174.	AHP Brand of Mitoxantrone Hydrochloride	0
175.	Lederle Brand of Mitoxantrone Hydrochloride	0
176.	NSC-279836	25
177.	NSC 279836	26
178.	NSC279836	1
179.	NSC-287836	2
180.	NSC 287836	2

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
181.	NSC287836	0
182.	NSC-299195	0
183.	NSC 299195	0
184.	NSC299195	0
185.	Onkotrone	11
186.	Baxter Oncology Brand of Mitoxantrone Hydrochloride	0
187.	ASTA Medica Brand of Mitoxantrone Hydrochloride	0
188.	Mitoxantrone Hydrochloride	83
189.	Hydrochloride, Mitoxantrone	83
190.	(1, 4 dihydroxy 5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino) 9, 10 anthracenedione)	4
191.	(1, 4 dihydroxy 5, 8 bis ((2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethyl) amino) 9, 10 anthracenedione)	41
192.	(1, 4 dihydroxy 5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino) anthraquinone)	2
193.	(5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino) quinizarin)	0
194.	cl 232, 315	3
195.	cl 232315	6
196.	cl232, 315	1
197.	cl232315	0
198.	dhad	88
199.	domitrone	0
200.	elsep	4
201.	formyxan	0
202.	misostol	0
203.	mitoxanthrone	55
204.	mitoxantrona	6
205.	mitoxantrone diacetate	35
206.	mitoxantrone hydrochloride	83
207.	mitoxgen	0
208.	mitroxantrone	18
209.	mitroxone	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
210.	neotalem	0
211.	norexan	0
212.	novanthron	1
213.	now 85 34	2661
214.	now 8534	8
215.	now8534	0
216.	nsc 279836	26
217.	nsc 301739	60
218.	nsc301739	1
219.	oncotron	0
220.	(quinizarin, 5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino))	0
221.	#150 OR #151 OR #152 OR #153 OR #154 OR #155 OR #156 OR #157 OR #158 OR #159 OR #160 OR #161 OR #162 OR #163 OR #164 OR #165 OR #166 OR #167 OR #168 OR #169 OR #170 OR #171 OR #172 OR #173 OR #174 OR #175 OR #176 OR #177 OR #178 OR #179 OR #180 OR #181 OR #182 OR #183 OR #184 OR #185 OR #186 OR #187 OR #188 OR #189 OR #190 OR #191 OR #192 OR #193 OR #194 OR #195 OR #196 OR #197 OR #198 OR #199 OR #200 OR #201 OR #202 OR #203 OR #204 OR #205 OR #206 OR #207 OR #208 OR #209 OR #210 OR #211 OR #212 OR #213 OR #214 OR #215 OR #216 OR #217 OR #218 OR #219 OR #220	22196
222.	#52 AND #149 AND #221	1362
223.	#222 OR #4	1383
224.	#223 AND [embase]/lim	1374

Data wyszukiwania: 29.09.2014 r.

Tabela 88.
Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	FLAM regimen:ti,ab,kw	0
2.	FLAM:ti,ab,kw	2
3.	FIS-HAM regimen:ti,ab,kw	0
4.	FLAN regimen:ti,ab,kw	0
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	2
6.	fludarabine:ti,ab,kw	460
7.	9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine:ti,ab,kw	1

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
8.	F-ara-A:ti,ab,kw	2
9.	2-fluoroadenine arabinoside:ti,ab,kw	0
10.	2-fluoro-9 beta-d-arabinofuranosyladenine:ti,ab,kw	0
11.	2-fluoroadenine-9-arabinoside:ti,ab,kw	0
12.	2-fluoroadenine-9beta-d-arabinofuranoside:ti,ab,kw	0
13.	2-fluoroadenine-arabinofuranoside:ti,ab,kw	0
14.	2-fluoroadeninearabinoside:ti,ab,kw	0
15.	2-fluoroara a:ti,ab,kw	0
16.	2-fluorovidarabine:ti,ab,kw	0
17.	9-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine:ti,ab,kw	0
18.	9-beta-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine:ti,ab,kw	0
19.	9-beta-dextro-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine:ti,ab,kw	0
20.	9beta-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine:ti,ab,kw	0
21.	9beta-d-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine:ti,ab,kw	0
22.	9beta-dextro-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine:ti,ab,kw	0
23.	adenine, 9beta-dextro-arabinofuranosyl-2-fluoro:ti,ab,kw	0
24.	arabinofuranosyl-2-fluoroadenine:ti,ab,kw	1
25.	arabinosyl-2-fluoroadenine:ti,ab,kw	0
26.	fludarabine monophosphate:ti,ab,kw	2
27.	fluoro-ara-AMP:ti,ab,kw	1
28.	FaraAMP:ti,ab,kw	0
29.	fludarabine phosphate:ti,ab,kw	19
30.	9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine-monophosphate:ti,ab,kw	0
31.	F-ara-AMP:ti,ab,kw	3
32.	NSC 312887:ti,ab,kw	1
33.	NSC-312887:ti,ab,kw	1
34.	Fludara:ti,ab,kw	0
35.	MedacSchering brand of fludarabine monophosphate:ti,ab,kw	0
36.	Berlex brand of fludarabine monophosphate:ti,ab,kw	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
37.	Beneflur:ti,ab,kw	0
38.	Schering brand of fludarabine monophosphate:ti,ab,kw	0
39.	2-fluoro-ara-amp:ti,ab,kw	1
40.	"2-fluoroadenine arabinoside-phosphate":ti,ab,kw	0
41.	"2-fluorovidarabine-5'-phosphate":ti,ab,kw	0
42.	"2-fluorovidarabine-phosphate":ti,ab,kw	0
43.	9-beta-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine-phosphate:ti,ab,kw	0
44.	9-beta-d-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine-5'-phosphate:ti,ab,kw	0
45.	nec 312887:ti,ab,kw	0
46.	nsc 328002:ti,ab,kw	0
47.	nsc312887:ti,ab,kw	0
48.	nsc328002:ti,ab,kw	0
49.	oforta:ti,ab,kw	0
50.	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 or #12 or #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR -#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49	460
51.	Cytarabine:ti,ab,kw	1318
52.	Cytarabine [Mesh]	850
53.	Arabinosylcytosine:ti,ab,kw	9
54.	Cytosine Arabinoside:ti,ab,kw	383
55.	Arabinoside, Cytosine:ti,ab,kw	383
56.	Arabinofuranosylcytosine:ti,ab,kw	9
57.	Aracytidine:ti,ab,kw	0
58.	Aracytine:ti,ab,kw	7
59.	Cytosar:ti,ab,kw	2
60.	Cytosar-U:ti,ab,kw	0
61.	Cytosar U:ti,ab,kw	0
62.	CytosarU:ti,ab,kw	0
63.	Cytarabine Hydrochloride:ti,ab,kw	1

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
64.	Hydrochloride, Cytarabine:ti,ab,kw	1
65.	Cytonal:ti,ab,kw	0
66.	Ara-C:ti,ab,kw	410
67.	beta-Ara C:ti,ab,kw	0
68.	1-(beta-d-arabinofuranosyl) cytosine:ti,ab,kw	1
69.	1-(beta-d-arabinosyl) cytosine:ti,ab,kw	0
70.	1-arabinofuranosyl cytosine:ti,ab,kw	0
71.	1-beta-arabinofuranosylcytosine:ti,ab,kw	0
72.	1-beta-arabinofuranosylcytosine hydrochloride:ti,ab,kw	0
73.	1-beta-arabinosylcytosine:ti,ab,kw	0
74.	1-beta-d-arabinofuranosyl cytosine:ti,ab,kw	1
75.	1-beta-d-arabinofuranosylcytosine:ti,ab,kw	5
76.	1-beta-d-arabinofuranosylcytosine hydrochloride:ti,ab,kw	0
77.	1-beta-d-arabinosylcytosine:ti,ab,kw	1
78.	1-beta-dextro-arabinofuranosylcytosine:ti,ab,kw	0
79.	1-beta-dextro-arabinosyl-cytosine:ti,ab,kw	0
80.	1beta-arabinofuranosylcytosine:ti,ab,kw	0
81.	1beta-arabinofuranosylcytosine hydrochloride:ti,ab,kw	0
82.	1beta-arabinosylcytosine:ti,ab,kw	0
83.	1beta-d-arabinofuranosyl cytosine:ti,ab,kw	0
84.	1beta d arabinofuranosylcytosine:ti,ab,kw	0
85.	4-amino-1-arabinofuranosyl-1, 2-dihydro-2-pyrimidinone:ti,ab,kw	0
86.	7-beta-d-arabinofuranosylcytosine:ti,ab,kw	0
87.	7-beta-dextro-arabinofuranosylcytosine:ti,ab,kw	0
88.	alcysten:ti,ab,kw	0
89.	alexan:ti,ab,kw	0
90.	ara C:ti,ab,kw	416
91.	arabinocytosil:ti,ab,kw	0
92.	arabinofuranosyl cytoside:ti,ab,kw	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
93.	arabinofuranosyl cytosine:ti,ab,kw	1
94.	arabioside c:ti,ab,kw	134
95.	arabiosine cytosine:ti,ab,kw	1
96.	arabiosyl cytosine:ti,ab,kw	16
97.	arabiosyl cytosine nucleoside:ti,ab,kw	0
98.	arabitin:ti,ab,kw	0
99.	aracytin:ti,ab,kw	2
100.	arabiosylcytosine nucleoside:ti,ab,kw	0
101.	Beta-arabinofuranosylcytosine:ti,ab,kw	0
102.	cylocide:ti,ab,kw	1
103.	Beta-arabinofuranosylcytosine hydrochloride:ti,ab,kw	0
104.	Beta-arabiosylcytosine:ti,ab,kw	0
105.	Beta-d-arabinofuranosyl-1-cytosine:ti,ab,kw	0
106.	beta d arabinofuranosyl1cytosine:ti,ab,kw	0
107.	citarabina:ti,ab,kw	0
108.	citarabine:ti,ab,kw	1
109.	cyclocide:ti,ab,kw	0
110.	cytosine arabioside:ti,ab,kw	1/1
111.	cytarabide:ti,ab,kw	0
112.	cytarabin:ti,ab,kw	5
113.	cytarabine injection:ti,ab,kw	89
114.	cytarabine liposome:ti,ab,kw	3
115.	cytarabioside:ti,ab,kw	0
116.	cytarbine:ti,ab,kw	2
117.	cytarine:ti,ab,kw	0
118.	cytidine arabioside:ti,ab,kw	1
119.	cytoarabine:ti,ab,kw	0
120.	cytosa u:ti,ab,kw	0
121.	Cytostar 4:ti,ab,kw	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
122.	cytosin arabinoside:ti,ab,kw	3
123.	cytosine arabinase:ti,ab,kw	0
124.	cytosine arabinofuranoside:ti,ab,kw	0
125.	cytosine arabinonucleoside:ti,ab,kw	0
126.	cytosine arabinose:ti,ab,kw	0
127.	cytosine arabinoside:ti,ab,kw	383
128.	cytosine arabinosine:ti,ab,kw	1
129.	cytosine beta arabinofuranoside:ti,ab,kw	0
130.	cytosine beta arabinoside:ti,ab,kw	3
131.	cytosine beta-d-arabinofuranoside:ti,ab,kw	0
132.	cytovis:ti,ab,kw	0
133.	depocyt:ti,ab,kw	6
134.	depocyte:ti,ab,kw	2
135.	"tarabine pfs":ti,ab,kw	0
136.	"dct 101":ti,ab,kw	0
137.	dct101:ti,ab,kw	0
138.	iretin:ti,ab,kw	0
139.	laracit:ti,ab,kw	0
140.	novumtrax:ti,ab,kw	0
141.	nsc63878:ti,ab,kw	0
142.	tarabine:ti,ab,kw	0
143.	nsc 63878:ti,ab,kw	3
144.	"u 19920 a":ti,ab,kw	0
145.	"u 19920a":ti,ab,kw	0
146.	u19920a:ti,ab,kw	0
147.	udicil:ti,ab,kw	0
148.	"udicil cs":ti,ab,kw	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
149.	#51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 OR #108 OR #109 OR #110 OR #111 OR #112 OR #113 OR #114 OR #115 OR #116 OR #117 OR #118 OR #119 OR #120 OR #121 OR #122 OR #123 OR #124 OR #125 OR #126 OR #127 OR #128 OR #129 OR #130 OR #131 OR #132 OR #133 OR #134 OR #135 OR #136 OR #137 OR #138 OR #139 OR #140 OR #141 OR #142 OR #143 OR #144 OR #145 OR #146 OR #147 OR #148	1688
150.	Mitoxantrone:ti,ab,kw	860
151.	Mitoxantrone [Mesh]	375
152.	Mitozantrone:ti,ab,kw	44
153.	DHAQ:ti,ab,kw	2
154.	Pralifan:ti,ab,kw	0
155.	Inibsa Brand of Mitoxantrone Hydrochloride:ti,ab,kw	0
156.	NSC-301739D:ti,ab,kw	0
157.	NSC 301739D:ti,ab,kw	0
158.	NSC301739D:ti,ab,kw	0
159.	CL-232325:ti,ab,kw	0
160.	CL 232325:ti,ab,kw	0
161.	CL232325:ti,ab,kw	0
162.	Mitoxantrone Acetate:ti,ab,kw	15
163.	Acetate, Mitoxantrone:ti,ab,kw	9
164.	NSC-301739:ti,ab,kw	0
165.	NSC 301739:ti,ab,kw	0
166.	NSC301739:ti,ab,kw	0
167.	Mitroxone:ti,ab,kw	0
168.	Columbia Brand of Mitoxantrone Hydrochloride:ti,ab,kw	0
169.	Novantrone:ti,ab,kw	43
170.	Amgen Brand of Mitoxantrone Hydrochloride:ti,ab,kw	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
171.	Ralenova:ti,ab,kw	0
172.	Wyeth Brand of Mitoxantrone Hydrochloride:ti,ab,kw	0
173.	Novantron:ti,ab,kw	1
174.	AHP Brand of Mitoxantrone Hydrochloride:ti,ab,kw	0
175.	Lederle Brand of Mitoxantrone Hydrochloride:ti,ab,kw	0
176.	NSC-279836:ti,ab,kw	0
177.	NSC 279836:ti,ab,kw	0
178.	NSC279836:ti,ab,kw	0
179.	NSC-287836:ti,ab,kw	0
180.	NSC 287836:ti,ab,kw	0
181.	NSC287836:ti,ab,kw	0
182.	NSC-299195:ti,ab,kw	0
183.	NSC 299195:ti,ab,kw	0
184.	NSC299195:ti,ab,kw	0
185.	Onkotrone:ti,ab,kw	0
186.	Baxter Oncology Brand of Mitoxantrone Hydrochloride:ti,ab,kw	0
187.	ASTA Medica Brand of Mitoxantrone Hydrochloride:ti,ab,kw	0
188.	Mitoxantrone Hydrochloride:ti,ab,kw	1
189.	Hydrochloride, Mitoxantrone:ti,ab,kw	1
190.	(1, 4 dihydroxy 5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino) 9, 10 anthracenedione) :ti,ab,kw	0
191.	(1, 4 dihydroxy 5, 8 bis ((2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethyl) amino) 9, 10 anthracenedione) :ti,ab,kw	0
192.	(1, 4 dihydroxy 5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino) anthraquinone) :ti,ab,kw	0
193.	(5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino) quinizarin) :ti,ab,kw	0
194.	cl 232, 315:ti,ab,kw	0
195.	cl 232315:ti,ab,kw	0
196.	cl232, 315:ti,ab,kw	0
197.	cl232315:ti,ab,kw	0
198.	dhad:ti,ab,kw	6
199.	domitrone:ti,ab,kw	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
200.	elsep:ti,ab,kw	0
201.	formyxan:ti,ab,kw	0
202.	misostol:ti,ab,kw	0
203.	mitoxanthrone:ti,ab,kw	2
204.	mitoxantrona:ti,ab,kw	0
205.	mitoxantrone diacetate:ti,ab,kw	0
206.	mitoxantrone hydrochloride:ti,ab,kw	1
207.	mitoxgen:ti,ab,kw	0
208.	mitozantrone:ti,ab,kw	44
209.	mitroxantrone:ti,ab,kw	3
210.	mitroxone:ti,ab,kw	0
211.	neotalem:ti,ab,kw	0
212.	norexan:ti,ab,kw	0
213.	novanthron:ti,ab,kw	0
214.	novantrone:ti,ab,kw	43
215.	now 85 34:ti,ab,kw	24
216.	now 8534:ti,ab,kw	0
217.	now8534:ti,ab,kw	0
218.	nsc 279836:ti,ab,kw	0
219.	nsc 301739:ti,ab,kw	0
220.	nsc301739:ti,ab,kw	0
221.	oncotron:ti,ab,kw	0
222.	(quinizarin, 5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino)) :ti,ab,kw	0
223.	#150 OR #151 OR #152 OR #153 OR #154 OR #155 OR #156 OR #157 OR #158 OR #159 OR #160 OR #161 OR #162 OR #163 OR #164 OR #165 OR #166 OR #167 OR #168 OR #169 OR #170 OR #171 OR #172 OR #173 OR #174 OR #175 OR #176 OR #177 OR #178 OR #179 OR #180 OR #181 OR #182 OR #183 OR #184 OR #185 OR #186 OR #187 OR #188 OR #189 OR #190 OR #191 OR #192 OR #193 OR #194 OR #195 OR #196 OR #197 OR #198 OR #199 OR #200 OR #201 OR #202 OR #203 OR #204 OR #205 OR #206 OR #207 OR #208 OR #209 OR #210 OR #211 OR #212 OR #213 OR #214 OR #215 OR #216 OR #217 OR #218 OR #219 OR #220 OR #221 OR #222	934

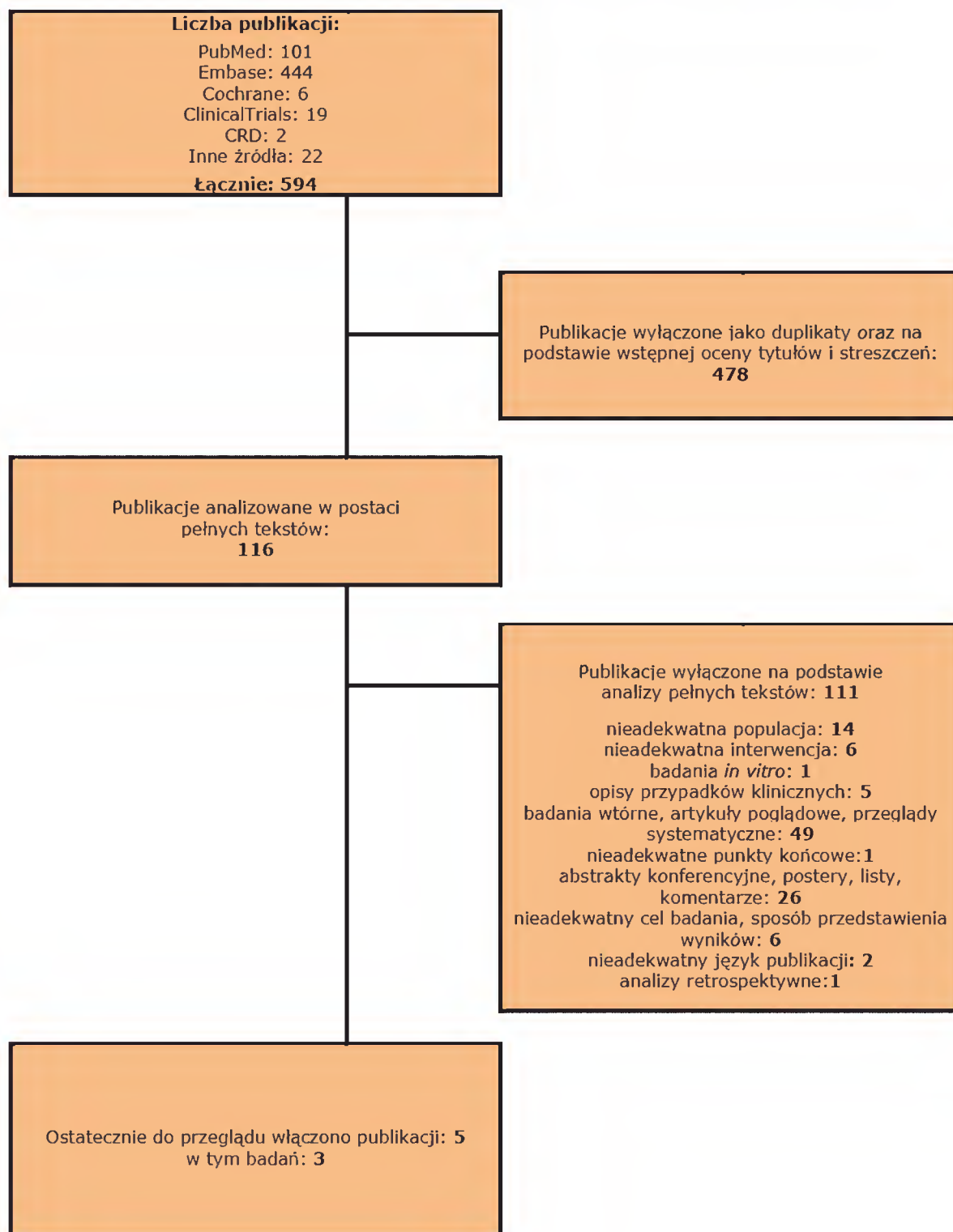
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
224.	#50 AND #149 AND #223	12
225.	#224 OR#5	14

Data wyszukiwania: 27.09.2014 r.

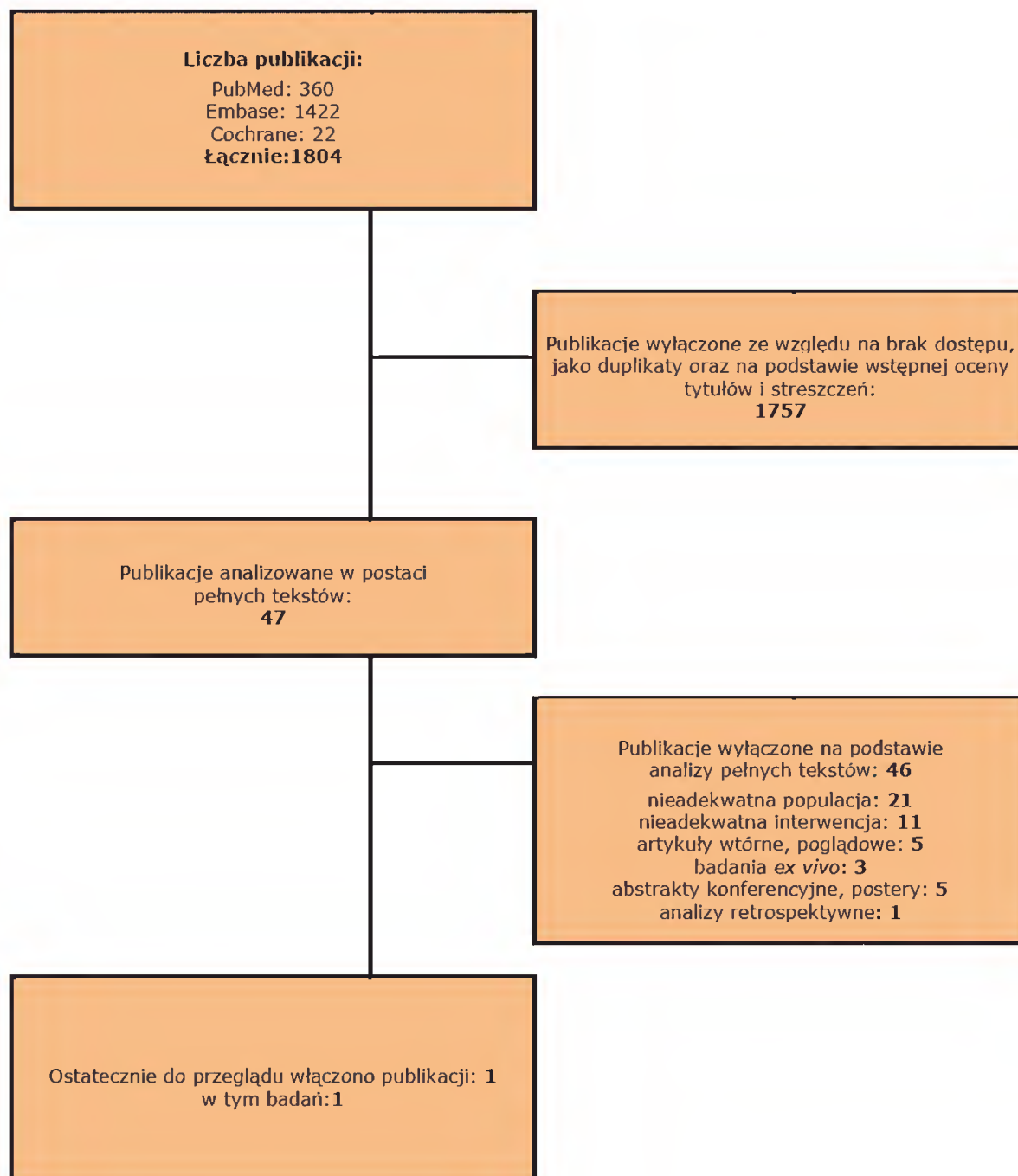
15.1. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1.

Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla badań z użyciem nelarabiny (QUOROM)

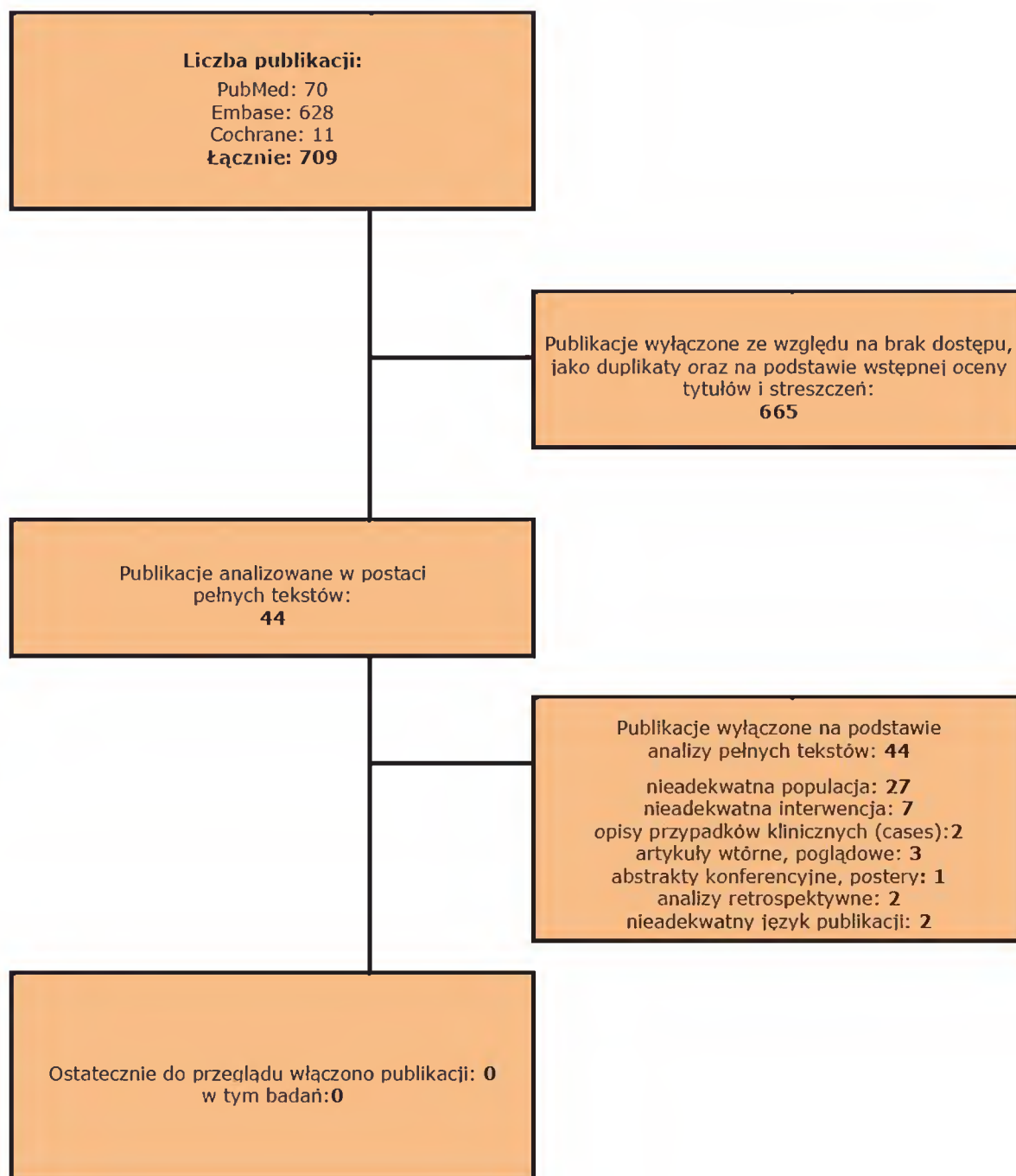


Wykres 2.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla badań z użyciem klofarabiny (schematu CLF/CFM/EPs) w populacji pacjentów pediatrycznych (QUOROM)



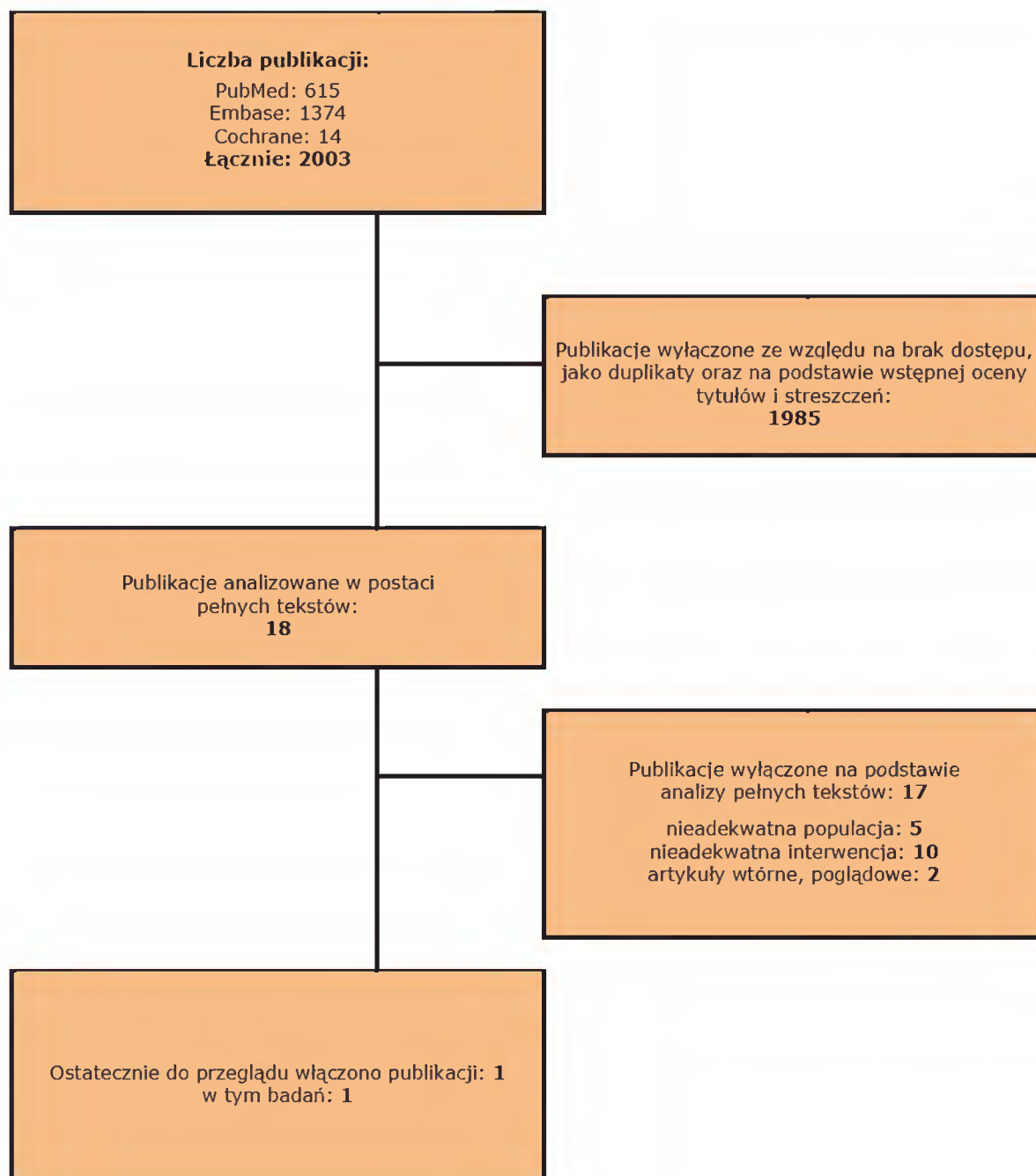
Wykres 3.

Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla badań z użyciem schematu Ida-FLAG w populacji pacjentów pediatrycznych (QUOROM)



Wykres 4.

Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla badań z użyciem schematu FLAM w populacji pacjentów dorosłych (QUOROM)



15.2. Formularze ekstrakcji danych

Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analizytek (inicjały):..... Data:.....

Badanie: Wynik oceny w skali Jadad: Podtyp AOTM:				
Populacja		Interwencja		Punkty końcowe
<u>Kryteria włączenia:</u>				
<u>Kryteria wykluczenia:</u>				
Parametry (wyjściowo)	grupa interwencyjna	grupa kontrolna	grupa interwencyjna	grupa kontrolna

Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

<p>Uwagi dotyczące badania:</p> <p><u>Typ badania:</u></p> <p><u>Maskowanie:</u></p> <p><u>Sposób randomizacji:</u></p> <p><u>Analiza „intention-to-treat”:</u></p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <p><u>Kontekst:</u></p> <p><u>Informacja o sponsorze:</u></p>	
<p>Publikacje:</p>	

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa): Analitik (inicjały): Data:

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

16. PIŚMIENNICTWO

16.1. Analiza problemu decyzyjnego

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Nelarabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0; C83.0 i C83.5, rozumiana, jako wchodząca w skład programu chemioterapii niestandardowej wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych. Raport skrócony ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, 23 grudnia 2013 r.
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/265/RPT/AOTM_OT_431_37_2013_Nelarabina_C91_C83_23.12.2013.pdf
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stanowisko nr 13/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r. w sprawie finansowania nelarabiny (Atriance®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, po niepowodzeniu dwóch obowiązujących schematów leczenia, kwalifikujących się do przeszczepu szpiku kostnego. www.aotm.gov.pl/assets/files/Rada/stanowisko_rk_aotm_13_04_2009_nelarabina_Atriance.pdf
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010.
4. Alberta Health Service, Lymphoma, Clinical Practice Guideline LYHE-002, version 8, 2013.
5. Appelbaum FR, Rosenblum D, Arceci RJ, Carroll WL, Breitfeld PP, Forman SJ, Larson RA, Lee SJ, Murphy SB, O'Brien S, Radich J, Scher NS, Smith FO, Stone RM, Tallman MS, End points to establish the efficacy of new agents in the treatment of acute leukemia. *Blood*. 2007 Mar 1;109(5):1810-6
6. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Atriance® (www.ema.europa.eu).
7. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Cytarabine Kabi, <http://www.urpl.gov.pl/drugs>
8. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Cytosar, <http://www.urpl.gov.pl/drugs>
9. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Endoxan, <http://www.urpl.gov.pl/drugs>
10. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Etoposid-Ebewe, <http://onkologia-online.pl>
11. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Evoltra, <http://www.ema.europa.eu>
12. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Fludalym, <http://www.urpl.gov.pl/drugs>
13. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Fludarabine Teva, <http://www.urpl.gov.pl/drugs>
14. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Lonquex, <http://www.ema.europa.eu>
15. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Mitoxantron AP, <http://www.urpl.gov.pl/drugs>
16. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Neulasta, <http://www.ema.europa.eu>
17. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Neupogen, <http://www.urpl.gov.pl/drugs>
18. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Nivestim, <http://www.ema.europa.eu>
19. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Tevagrastim, <http://www.ema.europa.eu>
20. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Zarzio, <http://www.ema.europa.eu>

21. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Zavedos, <http://www.urpl.gov.pl/drugs>
22. <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=269>
23. Committee for Orphan Medicinal Products – Public Summary of Positive Opinion for Orphan Designation of nelarabine for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia, 2008, doc.ref.: EMEA/COMP/163494/2005 rev.2.
24. COMP, Orphan designation, http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp&mid=WC0b01ac05800240ce
25. Dakowicz Ł, Krawczuk-Rybak M, Zastosowanie nelarabiny jako skutecznego leku u 14-letniego pacjenta z wczesną mieszaną wznową T-ALL – opis przypadku, Acta Haematologica Polonica 2011, 42, Nr 4, str. 721–724.
26. Derwich K, Zając-Spychała O, Januszkiewicz-Lewandowska D, Wyniki leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci za pomocą protokołu ALL IC BFM 2002. Badanie jednośrodkowe, Acta Haematologica Polonica 2011, 42, Nr 3, str. 567–572.
27. Final Appraisal Report, Nelarabine (Atriance®) for the treatment of T-cell acute lymphoblastic leukaemia and T-cell lymphoblastic lymphoma(<http://www.wales.nhs.uk>)
28. Giebel S, Krawczyk-Kulis M, Adamczyk-Cioch M, Fludarabine, cytarabine, and mitoxantrone (FLAM) for the treatment of relapsed and refractory adult acute lymphoblastic leukemia. A phase II study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG), Ann Hematol (2006) 85: 717–722.
29. Garczyńska E, Chybicka A, Pierwsza wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, PTOK 2011 (pdf)
30. Hales RK, Banchereau J, Ribas A, Tarhini AA, Weber JS, Fox BA, Drake CG, Assessing oncologic benefit in clinical trials of immunotherapy agents, Annals of Oncology 2010; 21(10):1944-51.
31. HAS opinion, ATRIANCE 5 mg/ml, Solution for Infusion, Pack of 6 vials (571 348-9) ([http:// www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr))
32. HAS, Transparency Committee, Opinion, 2007, Chapter: Target population.(pdf)
33. [http:// www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
34. http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en
35. <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/>
36. http://cordis.europa.eu/result/brief/rcn/11979_pl.html
37. http://recherche-search.gc.ca/s_r?s5t34d=health&t3mpl1t34d=1&l7c1l3=eng&S_08D4T.1ct57n=form.
38. <http://www.agenziafarmaco.it/en/>
39. <http://www.aotm.gov.pl>
40. <http://www.bil.aptek.pl>
41. <http://www.cadth.ca>
42. <http://www.health.gov.au/>
43. <http://www.medicijnkosten.nl/>
44. <http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2>

45. <http://www.msps.es/profesionales/farmacia/frmNomenclator.jsp>
46. <http://www.nice.org.uk>
47. <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>
48. <http://www.pharmac.govt.nz/patients/Schedule>
49. <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
50. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>
51. <http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/>
52. <http://www.wales.nhs.uk>
53. Interna Szczeklika, Podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna 2013.
54. Kowalczyk JR, Wprowadzenie do onkologii i hematologii dziecięcej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011.
55. Krawczyk-Kuliś M, Kyrzcz-Krzemień S, Współczesne standardy w diagnostyce i leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, Acta Haematologica Polonica 2010, 41, Nr 3, str. 395–402.
56. Krzakowski R red., Onkologia Kliniczna, wydanie II rozszerzone, tom II, Brogis, Warszawa 2006.
57. Lee L, Wang L, Crump M, Identification of potential surrogate end points in randomized clinical trials of aggressive and indolent non-Hodgkin's lymphoma: correlation of complete response, time-to-event and overall survival end points, Annals of Oncology, 2011, Jun;22(6):1392-403.
58. Leukemia&Lymphoma Society, Acute Lymphoblastic Leukemia, 2014, <http://www.lls.org/resourcecenter/freeeducationmaterials/leukemia/all>
59. Leukemia-Acute Lymphocytic-ALL, <http://www.cancer.net/cancer-types/leukemia-acute-lymphocytic-all/risk-factors>
60. Łuczyński W, Muszyńska-Roslan K, Krawczuk-Rybak M, Kuźmich M, Iwaszkiewicz-Pawłowska A, Kaliszewski J, Results of IDA-FLAG programme in the treatment of recurrent acute myeloblastic leukemia - preliminary report, Med Sci Monit, 2001; 7(1): 125-129.
61. Mały E, Przyborska M, Derwich K, Zmiany cytogenetyczne a pozostałe czynniki prognostyczne u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną – badanie jednoośrodkowe, Acta Haematologica Polonica 2011, 42, nr 3, str. 507–512.
62. Mariańska B, Nasiłowska B, Szczepiński A, Kałużny Z, Skuteczność programu Ida-FLAG w terapii ostrych białaczek pierwotnie opornych na leczenie i nawrotowych – doniesienia wstępne, Acta Haematologica Polonica 2003, 34, Nr 4, 495-498.
63. McCain Jr JA, The Ongoing Evolution of Endpoints In Oncology, Managed Care, May 2010, , Vol. 19, No. 5, Supplement 1.
64. Ministerstwo Zdrowia. Sprawozdanie z realizacji Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych w roku 2008. Warszawa 2009. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/sprawozdanie_npzcn2008_11022010.pdf
65. National Cancer Institute <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/nelarabine>
66. National Cancer Institute, General Information About Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL), 2013, <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/HealthProfessional/page1>

67. National Cancer Institute, General Information About Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL), 2014 <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/HealthProfessional/page1>
68. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Acute Lymphoblastic Leukemia, version 3.2013.
69. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r.
70. Piątkowska-Jakubas B, Skotnicki AB, , Znaczenie badania minimalnej choroby resztkowej w nowoczesnym leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, Acta Haematologica Polonica 2011, 42, Nr 2, 103–107.
71. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, tom II, Via Medica Gdańsk 2013
72. 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
73. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
74. Seferyńska I, Kalinowska B, Hołowiecki J. Epidemiologia ostrych białaczek u dorosłych w Polsce w latach 2004-2010. Acta Haematol. Pol. 2011; vol. 42, suppl., s. 44.
75. Seferyńska I, Orłowska E, Ejduk A. Epidemiologia zachorowań na ostre białaczki u ludzi dorosłych w Polsce w latach 2004-2006. Postępy Nauk Medycznych 7-8/2007, s. 268-275.
76. SMC, nelarabine, 5mg/ml solution for infusion (Atriance®) No. (454/08) GlaxoSmithKline UK (<http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>)
77. Styczyński J, Gil L, Ostra białaczka limfoblastyczna: różnice pomiędzy dziećmi i dorosłymi, Acta Haematologica Polonica, 2006, 37, Nr 2 str. 185–201.
78. Szczepański T, Pituch-Noworolska A, Mazur B, Wykrywanie minimalnej choroby resztkowej w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci, Postępy Biologii Komórki, 2008, tom 35, suplement nr 24, 141-146.
79. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, May 2007, Clincial/Medical.
80. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes, Blood, July 2009, Vol. 114 No. 5.
81. Walewski J, Nowotwory układu chłonnego, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011.

82. Warzocha K, Lech-Marańda E. Diagnostyka i leczenie chłoniaków nieziarniczych. Postęp Nauk Medycznych 7/2011, s. 567-576.
83. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 41/2013/DGL Prezesa Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 sierpnia 2013 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia („Katalog świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia. Część A”).
84. Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
85. Zarządzenie Nr 28/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
86. 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”

16.2. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009. Wersja 2.1. Wytyczne zostały wprowadzone w życie Zarządzeniem Prezesa AOTM nr. 1/2010.
2. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. (www.handbook.cochrane.org)
3. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu; z dnia 2.04.2012 r. (www.bip.mz.gov.pl)

16.3. Publikacje włączone do przeglądu badań z zastosowaniem nelarabiny

1. Berg, S. L.; Blaney, S. M.; Devidas, M.; Lampkin, T. A.; Murgo, A.; Bernstein, M.; Billett, A.; Kurtzberg, J.; Reaman, G.; Gaynon, P.; Whitlock, J.; Krailo, M.; Harris, M. B. 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, 3376-3382
2. Protokół badania PGAA2001 (rejestr badań klinicznych GSK, <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>)

3. DeAngelo, D. J.; Yu, D.; Johnson, J. L.; Coutre, S. E.; Stone, R. M.; Stopeck, A. T.; Gockerman, J. P.; Mitchell, B. S.; Appelbaum, F. R.; Larson, R. A. 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, 5136-5142
4. Gökbüget, N.; Basara, N.; Baurmann, H.; Beck, J.; Bruggemann, M.; Diedrich, H.; Guldenzoph, B.; Hartung, G.; Horst, H. A.; Huttmann, A.; Kobbe, G.; Naumann, R.; Ratei, R.; Reichle, A.; Serve, H.; Stelljes, M.; Viardot, A.; Wattad, M.; Hoelzer, D. High Single-Drug Activity of Nelarabine in Relapsed T-Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma Offers Curative Option With Subsequent Stem Cell Transplantation. *Blood* 2011, 118, 3504-3511
5. European Medicines Agency (EMA), Scientific Discussion (ostatni dostęp: 19.04.2013 r.), http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000752/WC500027915.pdf

16.4. Publikacje włączone do przeglądu badań z zastosowaniem klofarabiny (schematu CLF/CFM/EP5)

1. Locatelli, F.; Testi, A. M.; Bernardo, M. E.; Rizzari, C.; Bertaina, A.; Merli, P.; Pession, A.; Giraldi, E.; Parasole, R.; Barberi, W.; Zecca, M. Clofarabine, Cyclophosphamide and Etoposide As Single-Course Re-Induction Therapy for Children With Refractory/Multiple Relapsed Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Br J Haematol.* 2009, 147, 371-378

16.5. Publikacje włączone do przeglądu badań z zastosowaniem schematu FLAM

1. Giebel, S.; Krawczy-Kulis, M.; Adamezyk-Cioch, M. M.; Jakubas, B. B.; Palyniezko, G. G.; Lewandowski, K.; Dmoszynska, A.; Skotnicki, A.; Nowak, K.; Holowiecki, J. Fludarabine, Cytarabine, and Mitoxantrone (FLAM) for the Treatment of Relapsed and Refractory Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. A Phase II Study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Annals of hematology* 2006, 85, 717-722

16.6. Publikacje włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009. Wytyczne zostały wprowadzone w życie Zarządzeniem Prezesa AOTM nr. 1/2010.
2. European Medicines Agency, <http://www.ema.europa.eu>
3. U.S. Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/>
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu; z dnia 2.04.2012 r. (www.bip.mz.gov.pl)

5. Urząd rejestracji produktów leczniczych, wyrobów medycznych i produktów biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>)
6. Charakterystyka produktu leczniczego dla preparatu Atriance®
7. Gandhi V, Tam C, O'Brien S, Jewell RC, Rodriguez CO Jr, Lerner S, Plunkett W, Keating MJ. Phase I trial of nelarabine in indolent leukemias, *J Clin Oncol*. 2008 Mar 1;26(7):1098-105
8. Protokół badania PGAA1001 (rejestr badań klinicznych GSK, <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>)
9. Protokół badania PGAA1002 (rejestr badań klinicznych GSK, <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>)
10. Protokół badania PGAA1003 (rejestr badań klinicznych GSK, <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>)
11. Protokół badania PGA105446 (rejestr badań klinicznych GSK, <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>)
12. Protokół badania PGAA2003 (rejestr badań klinicznych GSK, <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>)
13. Czuczman M, Porcu P, Johnson J, Niedzwiecki D, Kelly M, Hsi ED, Cook JR, Canellos G, Cheson B; Cancer and Leukemia Group B. Results of a phase II study of 506U78 in cutaneous T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma: CALGB 59901, *Leuk Lymphoma*. 2007 Jan;48(1):97-103.
14. Gandhi, V.; Plunkett, W Compound GW506U78 in refractory hematologic malignancies: relationship between cellular pharmacokinetics and clinical response, *J Clin Oncol* 1998,16, 3607-3615
15. Kisor, D. F.; Plunkett, W.; Kurtzberg, J.; Mitchell, B.; Hodge, J. P.; Ernst, T.; Keating, M. J.; Gandhi, V. Pharmacokinetics of Nelarabine and 9-Beta-D-Arabinofuranosyl Guanine in Pediatric and Adult Patients During a Phase I Study of Nelarabine for the Treatment of Refractory Hematologic Malignancies. *J. Clin. Oncol*. 2000, 18, 995-1003
16. Kurtzberg, J.; Ernst, T. J.; Keating, M. J.; Gandhi, V.; Hodge, J. P.; Kisor, D. F.; Lager, J. J.; Stephens, C.; Levin, J.; Krenitsky, T.; Elion, G.; Mitchell, B. S. Phase I Study of 506U78 Administered on a Consecutive 5-Day Schedule in Children and Adults With Refractory Hematologic Malignancies. *J. Clin. Oncol*. 2005, 23, 3396-3403
17. EMA, List of medicinal products under additional monitoring, EMA/245297/2013, April 2013
18. Nelarabine injection, Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) – December 2009 and February 2012
19. Berg, S. L.; Blaney, S. M.; Devidas, M.; Lampkin, T. A.; Murgu, A.; Bernstein, M.; Billett, A.; Kurtzberg, J.; Reaman, G.; Gaynon, P.; Whitlock, J.; Krailo, M.; Harris, M. B. 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, 3376-3382
20. Protokół badania PGAA2001 (rejestr badań klinicznych GSK, <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>)
21. Ngo, D., S. Patel, E. J. Kim, R. Brar, and M. Z. Koontz. 2014. Nelarabine neurotoxicity with concurrent intrathecal chemotherapy: Case report and review of literature. *J Oncol Pharm Pract*

16.7. Publikacje włączone do dyskusji i ograniczeń

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009. Wytyczne zostały wprowadzone w życie Zarządzeniem Prezesa AOTM nr. 1/2010.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu; z dnia 2.04.2012 r. (www.bip.mz.gov.pl)
3. Hales RK, Banchereau J, Ribas A, Tarhini AA, Weber JS, Fox BA, Drake CG, Assessing oncologic benefit in clinical trials of immunotherapy agents, *Annals of Oncology* 2010; 21(10):1944-51
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stanowisko nr 13/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r. w sprawie finansowania nelarabiny (Atriance®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, po niepowodzeniu dwóch obowiązujących schematów leczenia, kwalifikujących się do przeszczepu szpiku kostnego. www.aotm.gov.pl/assets/files/Rada/stanowisko_rk_aotm_13_04_2009_nelarabina_Atriance.pdf
5. Robak, T. New Nucleoside Analogs for Patients With Hematological Malignancies. *Expert Opin. Invest. Drugs* 2011, 20, 343-359
6. Robak T; Robak P . Older and new purine nucleoside for patients with acute leukemias, *Cancer Treat Rev.* 2013 Dec;39(8):851-6
7. Berg, S. L.; Blaney, S. M.; Devidas, M.; Lampkin, T. A.; Murgo, A.; Bernstein, M.; Billett, A.; Kurtzberg, J.; Reaman, G.; Gaynon, P.; Whitlock, J.; Krailo, M.; Harris, M. B. 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, 3376-3382
8. Protokół badania PGAA2001 (rejestr badań klinicznych GSK, <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>)
9. DeAngelo, D. J.; Yu, D.; Johnson, J. L.; Coutre, S. E.; Stone, R. M.; Stopeck, A. T.; Gockerman, J. P.; Mitchell, B. S.; Appelbaum, F. R.; Larson, R. A. 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, 5136-5142
10. Gökbüget, N.; Basara, N.; Baurmann, H.; Beck, J.; Bruggemann, M.; Diedrich, H.; Guldenzoph, B.; Hartung, G.; Horst, H. A.; Huttmann, A.; Kobbe, G.; Naumann, R.; Ratei, R.; Reichle, A.; Serve, H.; Stelljes, M.; Viardot, A.; Wattad, M.; Hoelzer, D. High Single-Drug Activity of Nelarabine in Relapsed T-Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma Offers Curative Option With Subsequent Stem Cell Transplantation. *Blood* 2011, 118, 3504-3511
11. European Medicines Agency (EMA), Scientific Discussion (http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000752/WC500027915.pdf)
12. Forcade, E., T. Leguay, N. Vey, A. Baruchel, J. Delaunay, M. Robin, G. Socie, H. Dombret, d. Peffault, and E. Raffoux. 2013. Nelarabine for T cell acute lymphoblastic leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an opportunity to improve survival. *Biol Blood Marrow Transplant.* 19:1124-1126.

16.8. Publikacje wyłączone z przeglądu badań z zastosowaniem nelarabiny

Nieadekwatna populacja

1. Aguayo, A.; Cortes, J. E.; Kantarjian, H. M.; Beran, M.; Gandhi, V.; Plunkett, W.; Kurtzberg, J.; Keating, M. J. Complete Hematologic and Cytogenetic Response to 2-Amino-9-(Beta)-D- Arabinosyl-6-Methoxy-9H-Guanine in a Patient With Chronic Myelogenous Leukemia in T-Cell Blastic Phase: A Case Report and Review of the Literature. *Cancer* 1999, 85, 58-64
2. Alvarado, Y.; Welch, M. A.; Swords, R.; Bruzzi, J.; Schlette, E.; Giles, F. J. Nelarabine Activity in Acute Biphenotypic Leukemia. *Leuk. Res.* 2007, 31, 1600-1603
3. Bellone, M.; Svensson, A. M.; Zaslav, A. L.; Spitzer, S.; Golightly, M.; Celiker, M.; Hu, Y.; Ma, Y.; Ahmed, T. Pediatric T-Cell Prolymphocytic Leukemia With an Isolated 12(P13) Deletion and Aberrant CD117 Expression. *Exp. Hematol. Oncol.* 2012, 1
4. Czuczman, M.; Porcu, P.; Johnson, J.; Niedzwiecki, D.; Kelly, M.; Hsi, E.; Cook, J.; Canellos, G.; Cheson, B. Results of a Phase II Study of 506U78 in Cutaneous T-Cell Lymphoma and Peripheral T-Cell Lymphoma: CALGB 59901. *Leuk. Lymphoma* 2007, 48, 97-103
5. Jones, D.; Vega, F.; Sarris, A. H.; Medeiros, L. J. CD4- CD8- 'Double-Negative' Cutaneous T-Cell Lymphomas Share Common Histologic Features and an Aggressive Clinical Course. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002, 26, 225-231
6. Kikuchi, Y.; Kashii, Y.; Gunji, Y.; Morimoto, A.; Masuzawa, A.; Takatsuka, Y.; Fujita, E.; Komine, M.; Ohtsuki, M.; Matsubara, D.; Kobayashi, C.; Sakurai, A.; Yanase, K.; Kato, K.; Koike, K.; Tsuchida, M.; Momoi, M. Y. Six-Year-Old Girl With Primary Cutaneous Aggressive Epidermotropic CD8 + T-Cell Lymphoma. *Pediatr. Int.* 2011, 53, 393-396
7. Ravandi, F.; O'Brien, S.; Jones, D.; Lerner, S.; Faderl, S.; Ferrajoli, A.; Wierda, W.; Garcia-Manero, G.; Thomas, D.; Koller, C.; Verstovsek, S.; Giles, F.; Cortes, J.; Herling, M.; Kantarjian, H.; Keating, M. T-Cell Prolymphocytic Leukemia: A Single-Institution Experience. *Clin. Lymphoma Myeloma* 2005, 6, 234-239
8. Commander, L. A.; Seif, A. E.; Insogna, I. G.; Rheingold, S. R. Salvage Therapy With Nelarabine, Etoposide, and Cyclophosphamide in Relapsed/Refractory Paediatric T-Cell Lymphoblastic Leukaemia and Lymphoma. *Br J Haematol.* 2010, 150, 345-351
9. Gandhi, V.; Tam, C.; O'Brien, S.; Jewell, R. C.; Rodriguez, J.; Lerner, S.; Plunkett, W.; Keating, M. J. Phase I Trial of Nelarabine in Indolent Leukemias. *J. Clin. Oncol.* 2008, 26, 1098-1105
10. Dunsmore, K. P.; Devidas, M.; Linda, S. B.; Borowitz, M. J.; Winick, N.; Hunger, S. P.; Carroll, W. L.; Camitta, B. M. 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, 2753-2759
11. Protokół badania PGAA2003 (rejestr badań klinicznych GSK, <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>)
12. Protokół badania PGAA1002 (rejestr badań klinicznych GSK, <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>)
13. Kawakami, M., K. Taniguchi, S. Yoshihara, S. Ishii, K. Kaida, K. Ikegame, M. Okada, S. Watanabe, T. Nishina, H. Hamada, M. Nakagawa, and H. Ogawa. 2013. Irreversible neurological defects in the lower

extremities after haploidentical stem cell transplantation: possible association with nelarabine. *Am J Hematol.* 88:853-857.

14. Jain, P., H. Kantarjian, F. Ravandi, D. Thomas, S. O'Brien, T. Kadia, J. Burger, G. Borthakur, N. Daver, E. Jabbour, M. Konopleva, J. Cortes, N. Pemmaraju, M. A. Kelly, M. Cardenas-Turanzas, R. Garris, and S. Faderl. 2013. 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. *Leukemia.*

Nieadekwatna interwencja

15. Gandhi, V.; Plunkett, W.; Weller, S.; Du, M.; Ayres, M.; Rodriguez, C. O.; Ramakrishna, P.; Rosner, G. L.; Hodge, J. P.; O'Brien, S.; Keating, M. J. Evaluation of the Combination of Nelarabine and Fludarabine in Leukemias: Clinical Response, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics in Leukemia Cells. *J. Clin. Oncol.* 2001, 19, 2142-2152
16. Protokół badania PGAA1005 (rejestr badań klinicznych GSK, <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>)
17. Korycka, A.; Blonski, J. Z.; Robak, T. Forodesine (BCX-1777, Immucillin H) - Mechanism of Action and Potential Clinical Application of a New Purine Nucleoside Phosphorylase Inhibitor. *Acta Haematol. Pol.* 2007, 38, 15-26
18. Larson, R. A. Recent Clinical Trials in Acute Lymphocytic Leukemia by the Cancer and Leukemia Group B. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2000, 14, 1367-1379
19. Linn, Y. C.; Niam, M.; Chu, S.; Choong, A.; Yong, H. X.; Heng, K. K.; Hwang, W.; Loh, Y.; Goh, Y. T.; Suck, G.; Chan, M.; Koh, M. The Anti-Tumour Activity of Allogeneic Cytokine-Induced Killer Cells in Patients Who Relapse After Allogeneic Transplant for Haematological Malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 2012, 47, 957-966
20. Marks, D. I.; Paietta, E. M.; Moorman, A. V.; Richards, S. M.; Buck, G.; DeWald, G.; Ferrando, A.; Fielding, A. K.; Goldstone, A. H.; Ketterling, R. P.; Litzow, M. R.; Luger, S. M.; McMillan, A. K.; Mansour, M. R.; Rowe, J. M.; Tallman, M. S.; Lazarus, H. M. T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Clinical Features, Immunophenotype, Cytogenetics, and Outcome From the Large Randomized Prospective Trial (UKALL XII/ECOG 2993). *Blood* 2009, 114, 5136-5145

Badania wtórne, artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne

21. Apostolidou, E.; Swords, R.; Alvarado, Y.; Giles, F. J. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukaemia: A New Era. *Drugs* 2007, 67, 2153-2171
22. Appelbaum, F. R.; Rosenblum, D.; Arceci, R. J.; Carroll, W. L.; Breitfeld, P. P.; Forman, S. J.; Larson, R. A.; Lee, S. J.; Murphy, S. B.; O'Brien, S.; Radich, J.; Scher, N. S.; Smith, F. O.; Stone, R. M.; Tallman, M. S. End Points to Establish the Efficacy of New Agents in the Treatment of Acute Leukemia. *Blood* 2007, 109, 1810-1816
23. Baden, L. R.; Bensinger, W.; Angarone, M.; Casper, C.; Dubberke, E. R.; Freifeld, A. G.; Garzon, R.; Greene, J. N.; Greer, J. P.; Ito, J. I.; Karp, J. E.; Kaul, D. R.; King, E.; Mackler, E.; Marr, K. A.; Montoya, J. G.; Morris-Engemann, A.; Pappas, P. G.; Rolston, K.; Segal, B.; Seo, S. K.; Swaminathan, S.; Naganuma, M.; Shead, D. A. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. *JNCCN J. Nat. Compr. Cancer Netw.* 2012, 10, 1412-1445

24. Bruggemann, M.; Raff, T.; Kneba, M. Has MRD Monitoring Superseded Other Prognostic Factors in Adult ALL? *Blood* 2012, 120, 4470-4481
25. Buie, L. W.; Epstein, S. S.; Lindley, C. M. Nelarabine: a Novel Purine Antimetabolite Antineoplastic Agent. *Clin Ther.* 2007, 29, 1887-1899
26. Burnette, B. L.; Patnaik, M. S.; Litzow, M. R. Pharmacotherapy for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: An Update From Recent Clinical Trials and Future Directions. *Clin. Invest.* 2012, 2, 715-731
27. Camitta, B. M.; Slye, R. J. Improving the Prognosis of Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Prz. Pediatr.* 2011, 41, 34-37
28. Cohen, M. H.; Johnson, J. R.; Massie, T.; Sridhara, R.; McGuinn, W. D. J.; Abraham, S.; Booth, B. P.; Goheer, M. A.; Morse, D.; Chen, X. H.; Chidambaram, N.; Kenna, L.; Gobburu, J. V.; Justice, R.; Pazdur, R. Approval Summary: Nelarabine for the Treatment of T-Cell Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2006, 12, 5329-5335
29. Cohen, M. H.; Johnson, J. R.; Justice, R.; Pazdur, R. FDA Drug Approval Summary: Nelarabine (Arranon) for the Treatment of T-Cell Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. *Oncologist.* 2008, 13, 709-714
30. Cortelazzo, S.; Ponzoni, M.; Ferreri, A. J. M.; Hoelzer, D. Lymphoblastic Lymphoma. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2011, 79, 330-343
31. Curbo, S.; Karlsson, A. Nelarabine: a New Purine Analog in the Treatment of Hematologic Malignancies. *Rev Recent Clin Trials* 2006, 1, 185-192
32. DeAngelo, D. J.; Stone, R. M. New Agents for the Treatment of Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2008, 3, 135-143
33. DeAngelo, D. J. Nelarabine for the Treatment of Patients With Relapsed or Refractory T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009, 23, 1121-1135
34. Fielding, A. K.; Banerjee, L.; Marks, D. I. Recent Developments in the Management of T-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2012, 7, 160-169
35. Galmarini, C. M.; Popowycz, F.; Joseph, B. Cytotoxic Nucleoside Analogues: Different Strategies to Improve Their Clinical Efficacy. *Curr Med Chem.* 2008, 15, 1072-1082
36. Gandhi, V.; Plunkett, W. Clofarabine and Nelarabine: Two New Purine Nucleoside Analogs. *Curr. Opin. Oncol.* 2006, 18, 584-590
37. Gandhi, V.; Keating, M. J.; Bate, G.; Kirkpatrick, P. Nelarabine. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006, 5, 17-18
38. Hellwig, B. The Antimetabolite Nelarabine for the Treatment of Rare Forms of Leukemia. *Dtsch. Apoth. Ztg.* 2008, 148, 36-40
39. Howman, R. A.; Prince, H. M. New Drug Therapies in Peripheral T-Cell Lymphoma. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2011, 11, 457-472
40. Hudson, M. M.; Neglia, J. P.; Woods, W. G.; Sandlund, J. T.; Pui, C. H.; Kun, L. E.; Robison, L. L.; Green, D. M. Lessons From the Past: Opportunities to Improve Childhood Cancer Survivor Care Through Outcomes Investigations of Historical Therapeutic Approaches for Pediatric Hematological Malignancies. *Pediatr. Blood Cancer* 2012, 58, 334-343

41. Hussar, D. A. New Drugs: Abatacept, Sorafenib, and Nelarabine. *J Am Pharm Assoc (Wash DC)* 2006, 46, 300-303
42. Jain, L.; Abraham, S.; Shord, S. S. The Interactions of Anti-Cancer Drugs Approved in the Last Decade in the United States With Membrane Transporters. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2010, 10, 601-616
43. Kesselheim, A. S.; Myers, J. A.; Avorn, J. Characteristics of Clinical Trials to Support Approval of Orphan Vs Nonorphan Drugs for Cancer. *J. Am. Med. Assoc.* 2011, 305, 2320-2326
44. Kisor, D. F. Nelarabine: A Nucleoside Analog With Efficacy in T-Cell Other Leukemias. *Ann. Pharmacother.* 2005, 39, 1056-1063
45. Larson, R. A. Three New Drugs for Acute Lymphoblastic Leukemia: Nelarabine, Clofarabine, and Forodesine. *Semin Oncol.* 2007, 34, S13-S20
46. Larson, S.; Stock, W. Progress in the Treatment of Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr. Opin. Hematol.* 2008, 15, 400-407
47. Lech-Maranda, E.; Korycka, A.; Robak, T. Pharmacological and Clinical Studies on Purine Nucleoside Analogs--New Anticancer Agents. *Mini Rev Med Chem.* 2006, 6, 575-581
48. Lech-Maranda, E.; Mlynarski, W. Novel and Emerging Drugs for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr. Cancer Drug Targets* 2012, 12, 505-521
49. Martin, A.; Morgan, E.; Hijiya, N. Relapsed or Refractory Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Current and Emerging Treatments. *Pediatr. Drugs* 2012, 14, 377-387
50. Muffly, L.; Petit, K.; Stock, W. Treating the Younger Adult With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin. Pract.* 2012, 9, 439-449
51. Narayanan, S.; Shami, P. J. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012, 81, 94-102
52. Ravandi, F.; Gandhi, V. Novel Purine Nucleoside Analogues for T-Cell-Lineage Acute Lymphoblastic Leukaemia and Lymphoma. *Expert Opin. Invest. Drugs* 2006, 15, 1601-1613
53. Reilly, K. M.; Kisor, D. F. Profile of Nelarabine: Use in the Treatment of T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Onco Target Ther.* 2009, 2, 219-228
54. Rinne, M. L.; Lee, E. Q.; Wen, P. Y. Central Nervous System Complications of Cancer Therapy. *J. Supportive Oncol.* 2012, 10, 133-141
55. Robak, T.; Korycka, A.; Lech-Maranda, E.; Robak, P. Current Status of Older and New Purine Nucleoside Analogues in the Treatment of Lymphoproliferative Diseases. *Molecules.* 2009, 14, 1183-1226
56. Robak, T.; Lech-Maranda, E.; Korycka, A.; Robak, E. Purine Nucleoside Analogs As Immunosuppressive and Antineoplastic Agents: Mechanism of Action and Clinical Activity. *Curr Med Chem.* 2006, 13, 3165-3189
57. Robak, T. New Nucleoside Analogs for Patients With Hematological Malignancies. *Expert Opin. Invest. Drugs* 2011, 20, 343-359
58. Robak T; Robak P . Older and new purine nucleoside for patients with acute leukemias, *Cancer Treat Rev.* 2013 Dec;39(8):851-6
59. Roecker, A. M.; Allison, J. C.; Kisor, D. F. Nelarabine: Efficacy in the Treatment of Clinical Malignancies. *Future Oncol.* 2006, 2, 441-448

60. Roecker, A. M.; Stockert, A.; Kisor, D. F. Nelarabine in the Treatment of Refractory T-Cell Malignancies. *Clin. Med. Insights: Oncol.* 2010, 4, 133-141
61. Sanford, M.; Lyseng-Williamson, K. A. Nelarabine. *Drugs* 2008, 68, 439-447
62. Schiff, D.; Wen, P. Y.; van den Bent, M. J. Neurological Adverse Effects Caused by Cytotoxic and Targeted Therapies. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2009, 6, 596-603
63. Vagace, J. M.; de la Maya, M. D.; Caceres-Marzal, C.; Gonzalez de Murillo, S.; Gervasini, G. Central Nervous System Chemotoxicity During Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2012, 84, 274-286
64. Huang, J.; Zhang, W.; Bowen, D.; Tam, J.; Wu, H.; Fung, M. Emerging Trends in US Oncological Approvals: A 13-Year Review (1999-2011). *Drug Inf. J.* 2012, 46, 344-357
65. Asselin, B. L., P. Gaynon, and J. A. Whitlock. 2013. Recent advances in acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: An expert panel discussion. *Curr. Opin. Oncol.* 25:S1-S13
66. Locatelli, F., F. Moretta, and S. Rutella. 2013. Management of relapsed acute lymphoblastic leukemia in childhood with conventional and innovative approaches. *Curr. Opin. Oncol.* 25:707-715.
67. Ngo, D., S. Patel, E. J. Kim, R. Brar, and M. Z. Koontz. 2014. Nelarabine neurotoxicity with concurrent intrathecal chemotherapy: Case report and review of literature. *J Oncol Pharm Pract.*
68. Lu, H., J. Blatt, and S. J. Corey. 2013. Trends, outcomes, and characteristics of pediatric oncology phase I and II studies: A systematic review. *Pharm. Med.* 27:235-244
69. Chan, J. K., T. K. Kiet, B. J. Monk, N. Young-Lin, K. Blansit, D. S. Kapp, and I. Amanam. 2014. Applications for oncologic drugs: A descriptive analysis of the oncologic drugs advisory committee reviews. *Oncologist* 19:299-304

Badania in vitro

70. Styczynski, J.; Kolodziej, B.; Rafinska, B. Differential Activity of Nelarabine and Clofarabine in Leukaemia and Lymphoma Cell Lines. *Wspolczesna Onkol.* 2009, 13, 281-286

Nieadekwatne punkty końcowe

71. Kisor, D. F.; Plunkett, W.; Kurtzberg, J.; Mitchell, B.; Hodge, J. P.; Ernst, T.; Keating, M. J.; Gandhi, V. Pharmacokinetics of Nelarabine and 9-Beta-D-Arabinofuranosyl Guanine in Pediatric and Adult Patients During a Phase I Study of Nelarabine for the Treatment of Refractory Hematologic Malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2000, 18, 995-1003

Nieadekwatny cel badania, sposób przedstawienia wyników

72. Kozłowski, P.; Astrom, M.; Ahlberg, L.; Bernell, P.; Hulegardh, E.; Hagglund, H.; Karlsson, K.; Markuszewska-Kuczynska, A.; Tomaszewska-Toporska, B.; Smedmyr, B.; Hallbook, H. High Curability Via Intensive Reinduction Chemotherapy and Stem Cell Transplantation in Young Adults With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia in Sweden 2003-2007. *Haematologica* 2012, 97, 1414-1421
73. Gandhi, V.; Plunkett, W. Compound GW506U78 in refractory hematologic malignancies: relationship between cellular pharmacokinetics and clinical response, *J Clin Oncol* 1998,16, 3607-3615
74. Kurtzberg, J.; Ernst, T. J.; Keating, M. J.; Gandhi, V.; Hodge, J. P.; Kisor, D. F.; Lager, J. J.; Stephens, C.; Levin, J.; Krenitsky, T.; Elion, G.; Mitchell, B. S. Phase I Study of 506U78 Administered on a Consecutive 5-Day Schedule in Children and Adults With Refractory Hematologic Malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2005, 23, 3396-3403

75. Protokół badania PGAA1001 (rejestr badań klinicznych GSK, <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>)
76. Protokół badania PGAA1003 (rejestr badań klinicznych GSK, <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>)
77. Protokół badania PGA105446 (rejestr badań klinicznych GSK, <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>)

Analiza przypadków (cases)

78. Dakowicz, L.; Krawczuk-Rybak, M. The Use of Nelarabine As an Effective Drug in a 14-Year-Old Patient With Early Combined Relapse of T-ALL - A Case Report. *Acta Haematol. Pol.* 2011, 42, 721-724
79. Papayannidis, C.; Jacobucci, I.; Abbenante, M. C.; Curti, A.; Paolini, S.; Parisi, S.; Baccarani, M.; Martinelli, G. Complete Paraplegia After Nelarabine Treatment in a T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Adult Patient. *Am J Hematol.* 2010, 85, 608
80. Sigalas, P.; Tourvas, A. D.; Moulakakis, A.; Pangalis, G.; Kontopidou, F. Nelarabine Induced Complete Remission in an Adult With Refractory T-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case Report and Review of the Literature. *Leuk Res.* 2009, 33, e61-e63
81. Gollard, R. P. and S. Selco. 2013. Irreversible myelopathy associated with nelarabine in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 31:e327-e331
82. Hartz, B., U. Lobel, C. Hagel, and G. Escherich. 2013. 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.* 88:1096-1097.

Abstrakty, postery konferencyjne, listy, komentarze

83. Deitcher, O. R.; O'Brien, S.; Deitcher, S. R.; Thomas, D. A.; Kantarjian, H. M. Single-Agent Vincristine Sulfate Liposomes Injection (Marqibo(Registered Trademark)) Compared to Historical Single-Agent Therapy for Adults With Advanced, Relapsed and/or Refractory Philadelphia Chromosome Negative Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 2011, 118
84. Forcade, E.; Leguay, T.; Vey, N.; Baruchel, A.; Delaunay, J.; Robin, M.; Socie, G.; Dombret, H.; Raffoux, E.; Peffault De Latour, R. Nelarabine-Based Salvage Therapy in Adult Patients With T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma (T-ALL/LL) Relapsing After Allogeneic Stem Cell Transplantation: A French Experience on Behalf of the Group for Research in Adult Lymphoblastic Leukemia (GRAAL). *Blood* 2011, 118:21
85. Forcade, E.; Leguay, T.; Vey, N.; Baruchel, A.; Delaunay, J.; Robin, M.; Socie, G.; Dombret, H.; Raffoux, E.; Peffault De, R. Nelarabine-Based Salvage in Adult Patients With T-Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia or Lymphoblastic Lymphoma Relapsing After Allogeneic Stem Cell Transplantation: A French Experience. *Bone Marrow Transplant.* 2012, 47, S109-S110
86. Haibach, M.; Winkler, J.; Muller, A.; Mackensen, A.; Rosler, W. Allogeneic Stem Cell Transplantation in a Patient With Nijmegen-Breakage-Syndrome and Refractory T-Lymphoblastic Lymphoma. *Onkologie* 2010, 33, 166
87. Hamdi, A.; Poon, L. M.; Saliba, R. M.; Rondon, G.; Ledesma, C.; Qazilbash, M.; Hosing, C. M.; Jones, R. B.; Papat, U. R.; Alousi, A. M.; Ciurea, S. O.; Shpall, E. J.; Champlin, R. E.; Kebriaei, P. Outcomes of Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Following Relapse After First Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). *Blood* 2012, 120

88. Hilgendorf, I.; Rohde, S.; Borchert, K.; Jost, K.; Junghanss, C.; Schmitt, M.; Freund, M. Nelarabine As Salvage Therapy for Highly Resistant T-Cell Malignancies Before Allogeneic Stem Cell Transplantation—a Curative Option. *Bone Marrow Transplant.* 2012, 47, S109
89. Homminga, I.; Zwaan, M. C.; Seghouani, A.; Manz, C. Y.; Bantia, S.; Smits, W.; Pieters, R.; Meijerink, J. P. P. In-Vitro Efficacy of the Deoxyguanoside Analogs Forodesine (BCX-1777) and ARA-G in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 2009, 114
90. Jain, P., H. Kantarjian, D. Thomas, F. Ravandi, T. Kadia, J. Burger, G. Borthakur, J. Cortes, N. Daver, E. Jabbour, C. Koller, M. Konopleva, N. Pemmaraju, M. A. Kelly, R. Garris, S. O'Brien, and S. Faderl. 2013. Phase II study of nelarabine with hyper-CVAD in patients with previously untreated T cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) and lymphoblastic lymphoma (LL). *Clin. Lymphoma Myeloma Leukemia* 13:S368-S369.
91. Jain, P.; Kantarjian, H. M.; Thomas, D. A.; Ravandi, F.; Kadia, T. M.; Burger, J. A.; Borthakur, G.; Cortes, J. E.; Daver, N.; Jabbour, E. J.; Asa Koller, C.; Konopleva, M.; Pemmaraju, N.; Kelly, M. A.; Garris, R.; O'Brien, S.; Faderl, S. Phase II Study of Nelarabine With Hyper-CVAD in Patients With Previously Untreated T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (T-ALL) and Lymphoblastic Lymphoma (LL). *Blood* 2012, 120
92. Kadia, T.; Gandhi, V.; Thomas, D. A.; Ravandi, F.; Plunkett, W.; Ayres, M. L.; Chen, Y.; Zacharian, G.; Borthakur, G.; Kantarjian, H. M.; Keating, M. J. Phase I Study of Continuous-Infusion Nelarabine in Patients With Advanced Lymphoid Malignancies. *Blood* 2011, 118:21
93. Klyuchnikov, E.; Kroger, N.; Ayuketang, F.; Langebrake, C.; Wolschke, C.; Lellek, H.; Zander, A. R.; Bacher, U. Application of Nelarabine for Refractory or Relapsed T-Lymphatic Neoplasms in Adults Before Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Blood* 2010, 116:21
94. Koschmieder, S., T. Burmeister, M. Bruggemann, A. Berkemeier, S. Volpert, P. Wieacker, G. Silling, N. Gokbuget, C. Muller-Tidow, W. E. Berdel, and M. Stelljes. 2014. Molecular monitoring in NUP214-ABL-positive T-acute lymphoblastic leukemia reveals clonal diversity and helps to guide targeted therapy. *Leukemia* 28:419-422.
95. Kurtzberg, J. The Long and Winding Road of the Clinical Development of Nelarabine. *Leuk. Lymphoma* 2007, 48, 1-2
96. Martinelli, V.; Gravetti, A.; Peluso, A.; Giagnuolo, G.; Madonna, E.; Scalia, G.; Martinelli, V.; Del Vecchio, L.; Pane, F. Clonal Evolution in a Case of Hepatosplenic T Cell Lymphoma. *Haematologica* 2010, 95, 609
97. Papayannidis, C.; Iacobucci, I.; Abbenante, M. C.; Paolini, S.; Parisi, S.; Lonetti, A.; Guadagnuolo, V.; Ferrari, A.; Ottaviani, E.; Testoni, N.; Curti, A.; Clissa, C.; Baccarani, M.; Martinelli, G. Efficacy and Feasibility of Nelarabine Salvage Therapy in Adult Relapsed or Refractory t Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (T-ALL) or Lymphoblastic Lymphoma (T-LBL): A Single-Center Experience. *Haematologica* 2010, 95, 260-261
98. Papayannidis, C.; Iacobucci, I.; Abbenante, M.; Lonetti, A.; Guadagnuolo, V.; Ferrari, A.; Ottaviani, E.; Curti, A.; Paolini, S.; Parisi, S.; Clissa, C.; Baccarani, M.; Martinelli, G. Nelarabine Is Safe and Effective in Adult Relapsed or Refractory T Cellacute Lymphoblastic Leukemia (T-ALL) and Lymphoblastic Lymphoma (T-LBL): The Bologna Experience. *Cancer Res.* 2011, 71
99. Papayannidis, C.; Iacobucci, I.; Abbenante, M.; Lonetti, A.; Guadagnuolo, V.; Ferrari, A.; Ottaviani, E.; Testoni, N.; Baldazzi, C.; Curti, A.; Parisi, S.; Clissa, C.; Baccarani, M.; Martinelli, G. Nelarabine Is

Safe and Effective in Adult Relapsed or Refractory T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (T-ALL) and Lymphoblastic Lymphoma (T-LBL): The Bologna Experience. *Blood* 2011, 118

100. Parisi, S.; Paolini, S.; Iacobucci, I.; Papayannidis, C.; Abbenante, M.; Curti, A.; Ottaviani, E.; Testoni, N.; Baccarani, M.; Martinelli, G. Pediatric-Like Intensified Therapy in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single Centre Experience. *Blood* 2011, 118
101. Sartor, C., M. Abbenante, C. Papayannidis, I. Iacobucci, S. Paolini, E. Ottaviani, A. Lonetti, S. Parisi, A. Ferrari, V. Guadagnuolo, S. Grilli, N. Testoni, M. Cavo, and G. Martinelli. 2013. Nelarabine front-line therapy for adult T-lymphoblastic leukemia/lymphoma (T-LBL/ALL): Preliminary results of a single center experience. *Cancer Res.* 73.
102. Thomas, D. A.; Faderl, S.; O'Brien, S.; Wierda, W. G.; Garcia-Manero, G.; Verstovsek, S.; Konopleva, M.; Kadia, T.; Kornblau, S. M.; Fayad, L.; Romaguera, J.; Cortes, J. E.; Kantarjian, H. Long-Term Outcome for De Novo Lymphoblastic Lymphoma (LL) After Frontline Therapy With Hyper-CVAD Regimen and Variants. *Blood* 2010, 116
103. Thomas, D. A.; Faderl, S.; O'Brien, S.; Wierda, W. G.; Ravandi, F.; Garcia-Manero, G.; Verstovsek, S.; Kornblau, S. M.; Fayad, L.; Cortes, J.; Kantarjian, H. M. Favorable Outcome for Lymphoblastic Lymphoma (LL) After Frontline Therapy With the Hyper-CVAD Regimens: An Update. *Blood* 2009, 114:22
104. Ueda, T., Y. Okamoto, T. Tsukamoto, H. Sugiura, H. Matsui, T. Jo, K. Okada, T. Onishi, A. Kunitomi, and Y. Ueda. 2013. The results of T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in our institute. *Ann. Oncol.* 24:ix86.
105. Vigil, C. E.; Kantarjian, H.; Thomas, D. A.; O'Brien, S. M.; Ravandi Kashani, F.; Koller, C. A.; Burger, J. A.; Garris, R. S.; Baccus, M. D.; Faderl, S. Phase II Study of Hyper-CVAD Followed by Nelarabine Consolidation in Newly Diagnosed Patients With T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoblastic Lymphoma (ALL/LL). *J. Clin. Oncol.* 2010, 28
106. Winter, S. S., M. Devidas, B. Wood, M. J. Borowitz, M. L. Loh, and B. Asselin. 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 [abstract]. *Blood* 116.
107. Alberti, P., M. Parma, and G. Cavaletti. Nelarabine-induced neurotoxicity: Reversible damage not only on peripheral nerves. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2014, 19:S1.
108. Baljevic, M., H. M. Kantarjian, D. Jyothsna, D. A. Thomas, M. E. Rytting, G. Borthakur, J. A. Burger, F. Ravandi, E. Jabbour, M. Konopleva, S. Pierce, M. Brandt, S. M. O'Brien, and J. E. Cortes. Central nervous system relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2014, 32.

Analizy retrospektywne

109. Forcade, E., T. Leguay, N. Vey, A. Baruchel, J. Delaunay, M. Robin, G. Socie, H. Dombret, d. Peffault, and E. Raffoux. 2013. Nelarabine for T cell acute lymphoblastic leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an opportunity to improve survival. *Biol Blood Marrow Transplant.* 19:1124-1126

Nieadekwatny język publikacji

110. Horibe, K.; Takimoto, T.; Yokozawa, T.; Makimoto, A.; Kobayashi, Y.; Ogawa, C.; Ohno, R.; Koh, N.; Katsura, K.; Tobinai, K. [Phase I Study of Nelarabine in Patients With Relapsed or Refractory T-ALL/T-LBL]. *Rinsho Ketsueki* 2011, 52, 406-415 (po japońsku)

111. Iino, M. [Severe Liver Injury Following Nelarabine Chemotherapy for T-Cell Lymphoblastic Lymphoma]. *Rinsho Ketsueki*. 2009, 50, 49-51 (po japońsku)

16.9. Publikacje wyłączone z przeglądu badań z zastosowaniem schematu CLF/CFM/EPS

Nieadekwatna populacja

1. Abramson, J. S.; Takvorian, R. W.; Fisher, D. C.; Feng, Y.; Jacobsen, E. D.; Brown, J. R.; Barnes, J. A.; Neuberg, D. S.; Hochberg, E. P. Oral Clofarabine for Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphomas: Results of a Phase 1 Study. *Leuk Lymphoma*. 2013, Jan
2. Barba, P.; Sampol, A.; Calbacho, M.; Gonzalez, J.; Serrano, J.; Martinez-Sanchez, P.; Fernandez, P.; Garcia-Boyer, R.; Bueno, J.; Ribera, J. M. Clofarabine-Based Chemotherapy for Relapsed/Refractory Adult Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma. The Spanish Experience. *Am J Hematol*. 2012, 87, 631-634
3. Blum, K. A.; Hamadani, M.; Phillips, G. S.; Lozanski, G.; Johnson, A. J.; Lucas, D. M.; Smith, L. L.; Baiocchi, R.; Lin, T. S.; Porcu, P.; Devine, S. M.; Byrd, J. C. Prolonged Myelosuppression With Clofarabine in the Treatment of Patients With Relapsed or Refractory, Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009, 50, 349-356
4. Bonate, P. L.; Cunningham, C. C.; Gaynon, P.; Jeha, S.; Kadota, R.; Lam, G. N.; Razzouk, B.; Rytting, M.; Steinherz, P.; Weitman, S. Population Pharmacokinetics of Clofarabine and Its Metabolite 6-Ketoclofarabine in Adult and Pediatric Patients With Cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011, 67, 875-890
5. Burke, M. J.; Lindgen, B.; Verneris, M. R. Treatment of Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia: Approaches Used by Pediatric Oncologists and Bone Marrow Transplant Physicians. *Pediatr. Blood Cancer* 2012, 58, 840-845
6. Chevallier, P.; Labopin, M.; Buchholz, S.; Ganser, A.; Ciceri, F.; Lioure, B.; Faul, C.; Guillemin, G.; Finke, J.; Huynh, A.; Schubert, J.; Kolb, H. J.; Polge, E.; Nagler, A.; Mohty, M. Clofarabine-Containing Conditioning Regimen for Allo-SCT in AML/ALL Patients: a Survey From the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Eur J Haematol*. 2012, 89, 214-219
7. Choi, J.; Foss, F. Efficacy of Low Dose Clofarabine in Refractory Precursor T- Acute Lymphoblastic Leukemia. *Yale J Biol Med*. 2006, 79, 169-172
8. Faderl, S., K. Balakrishnan, D. A. Thomas, F. Ravandi, G. Borthakur, J. Burger, A. Ferrajoli, J. Cortes, S. O'Brien, T. Kadia, J. Feliu, W. Plunkett, V. Gandhi, and H. M. Kantarjian. Phase I and Extension Study of Clofarabine Plus Cyclophosphamide in Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin. Lymphoma Myeloma Leukemia*. 2014
9. Faderl, S.; Gandhi, V.; O'Brien, S.; Bonate, P.; Cortes, J.; Estey, E.; Beran, M.; Wierda, W.; Garcia-Manero, G.; Ferrajoli, A.; Estrov, Z.; Giles, F. J.; Du, M.; Kwari, M.; Keating, M.; Plunkett, W.; Kantarjian, H. Results of a Phase 1-2 Study of Clofarabine in Combination With Cytarabine (Ara-C) in Relapsed and Refractory Acute Leukemias. *Blood* 2005, 105, 940-947
10. Grigoleit, G. U.; Kapp, M.; Tan, S. M.; Unzicker, C.; Einsele, H.; Mielke, S.; Topp, M. S.; Stuhler, G. Clofarabine-Based Salvage Chemotherapy for Relapsed or Refractory Acute Leukemia Before Allogeneic

- Stem Cell Transplantation: Results From a Case Series. *Leuk Lymphoma*. 2009, 50, 2071-2074. case series, pacjenci dorośli, tylko jeden miał T-ALL
11. Hijiyi, N.; Thomson, B.; Isakoff, M. S.; Silverman, L. B.; Steinherz, P. G.; Borowitz, M. J.; Kadota, R.; Cooper, T.; Shen, V.; Dahl, G.; Thottassery, J. V.; Jeha, S.; Maloney, K.; Paul, J. A.; Barry, E.; Carroll, W. L.; Gaynon, P. S. Phase 2 Trial of Clofarabine in Combination With Etoposide and Cyclophosphamide in Pediatric Patients With Refractory or Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 2011, 118, 6043-6049
 12. Inaba H, Combination chemotherapy with clofarabine, cyclophosphamide, and etoposide in children with refractory relapsed haematological malignancies, *British Journal of Haematology*, 156, 265-291
 13. Inaba, H.; Bhojwani, D.; Pauley, J. L.; Pei, D.; Cheng, C.; Metzger, M. L.; Howard, S. C.; Rubnitz, J. E.; Sandlund, J. T.; Ribeiro, R. C.; Leung, W.; Campana, D.; Pui, C. H.; Jeha, S. Combination Chemotherapy With Clofarabine, Cyclophosphamide, and Etoposide in Children With Refractory or Relapsed Haematological Malignancies. *Br J Haematol*. 2012, 156, 275-279
 14. Kantarjian, H.; Gandhi, V.; Cortes, J.; Verstovsek, S.; Du, M.; Garcia-Manero, G.; Giles, F.; Faderl, S.; O'Brien, S.; Jeha, S.; Davis, J.; Shaked, Z.; Craig, A.; Keating, M.; Plunkett, W.; Freireich, E. J. Phase 2 Clinical and Pharmacologic Study of Clofarabine in Patients With Refractory or Relapsed Acute Leukemia. *Blood* 2003, 102, 2379-2386
 15. Miano, M.; Pistorio, A.; Putti, M. C.; Dufour, C.; Messina, C.; Barisone, E.; Ziino, O.; Parasole, R.; Luciani, M.; Lo, N.; De, R.; Varotto, S.; Bertorello, N.; Petruzzello, F.; Calvillo, M.; Micalizzi, C. Clofarabine, Cyclophosphamide and Etoposide for the Treatment of Relapsed or Resistant Acute Leukemia in Pediatric Patients. *Leuk Lymphoma*. 2012, 53, 1693-1698
 16. O'Connor, D.; Sibson, K.; Caswell, M.; Connor, P.; Cummins, M.; Mitchell, C.; Motwani, J.; Taj, M.; Vora, A.; Wynn, R.; Kearns, P. R. Early UK Experience in the Use of Clofarabine in the Treatment of Relapsed and Refractory Paediatric Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Br J Haematol*. 2011, 154, 482-485
 17. Srivastava, S.; Jones, D.; Wood, L. L.; Schwartz, J. E.; Nelson, R. P. J.; Abonour, R.; Secrest, A.; Cox, E.; Baute, J.; Sullivan, C.; Kane, K.; Robertson, M. J.; Farag, S. S. A Phase I Trial of High-Dose Clofarabine, Etoposide, and Cyclophosphamide and Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients With Primary Refractory and Relapsed and Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011, 17, 987-994
 18. Steinherz, P. G.; Meyers, P. A.; Steinherz, L. J.; Jeha, S. Clofarabine Induced Durable Complete Remission in Heavily Pretreated Adolescents With Relapsed and Refractory Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007, 29, 656-658
 19. Sudour, H.; Kimmoun, A.; Contet, A.; Clement, L.; Salmon, A.; Schmitt, C.; Chastagner, P. Successful Management With Clofarabine for Refractory Leukaemia in a Young Adult With Chronic Renal Failure. *Am J Hematol*. 2011, 86, 321-323
 20. Trioche, P.; Nelken, B.; Michel, G.; Pellier, I.; Petit, A.; Bertrand, Y.; Rohrlach, P.; Schmitt, C.; Sirvent, N.; Boutard, P.; Marguerite, G.; Pautard, B.; Ducassou, S.; Plantaz, D.; Robert, A.; Thomas, C.; Desseaux, K.; Chevret, S.; Baruchel, A. French "Real Life" Experience of Clofarabine in Children With Refractory or Relapsed Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Exp Hematol Oncol*. 2012, 1, 39-1
 21. Vitale, A.; Grammatico, S.; Capria, S.; Focchi, C.; Foa, R.; Meloni, G. Advanced Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Relapsed After Treatment With Tyrosine-

Kinase Inhibitors: Successful Response to Clofarabine and Cyclophosphamide. *Haematologica*. 2009, 94

Nieadekwatna interwencja (klofarabina w nieadekwatnym schemacie, nieadekwatna dawka, brak klofarabiny)

22. Advani, A. S.; Gundacker, H. M.; Sala-Torra, O.; Radich, J. P.; Lai, R.; Slovak, M. L.; Lancet, J. E.; Coutre, S. E.; Stuart, R. K.; Mims, M. P.; Stiff, P. J.; Appelbaum, F. R. Southwest Oncology Group Study S0530: a Phase 2 Trial of Clofarabine and Cytarabine for Relapsed or Refractory Acute Lymphocytic Leukaemia. *Br J Haematol*. 2010, 151, 430-434

Analiza przypadków (cases)

23. Baytan, B.; Ozdemir, O.; Gunes, A. M.; Donmez, O. Clofarabine-Induced Capillary Leak Syndrome in a Child With Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010, 32, 144-146.

24. Bonate, P. L.; Craig, A.; Gaynon, P.; Gandhi, V.; Jeha, S.; Kadota, R.; Lam, G. N.; Plunkett, W.; Razzouk, B.; Rytting, M.; Steinherz, P.; Weitman, S. Population Pharmacokinetics of Clofarabine, a Second-Generation Nucleoside Analog, in Pediatric Patients With Acute Leukemia. *J Clin Pharmacol*. 2004, 44, 1309-1322

25. Cooper, T. M.; Razzouk, B. I.; Gerbing, R.; Alonzo, T. A.; Adlard, K.; Raetz, E.; Gamis, A. S.; Perentesis, J.; Whitlock, J. A. Phase I/II Trial of Clofarabine and Cytarabine in Children With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (AAML0523): A Report From the Children's Oncology Group. LID - 10.1002/Pbc.24398 [Doi]. *Pediatr Blood Cancer*. 2013

26. Gossai, N., M. R. Verneris, N. A. Karras, M. F. Gorman, N. J. Patel, and M. J. Burke. A clofarabine-based bridging regimen in patients with relapsed ALL and persistent minimal residual disease (MRD). *Bone Marrow Transplant*. 2014 (49):440-442.

27. Hijjiya, N.; Gaynon, P.; Barry, E.; Silverman, L.; Thomson, B.; Chu, R.; Cooper, T.; Kadota, R.; Rytting, M.; Steinherz, P.; Shen, V.; Jeha, S.; Abichandani, R.; Carroll, W. L. A Multi-Center Phase I Study of Clofarabine, Etoposide and Cyclophosphamide in Combination in Pediatric Patients With Refractory or Relapsed Acute Leukemia. *Leukemia*. 2009, 23, 2259-2264

28. Jeha Sima Jeha, Varsha Gandhi, Ka Wah Chan, Lisa McDonald, Irma Ramirez, Renee Madden, Michael Rytting, Mark Brandt, Michael Keating, William Plunkett, and Hagop Kantarjian, Clofarabine, a novel nucleoside analog, is active in pediatric patients with advanced leukemia, *Blood*, 1 2004 (103) 3

29. Jeha, S.; Gaynon, P. S.; Razzouk, B. I.; Franklin, J.; Kadota, R.; Shen, V.; Luchtman-Jones, L.; Rytting, M.; Bomgaars, L. R.; Rheingold, S.; Ritchey, K.; Albano, E.; Arceci, R. J.; Goldman, S.; Griffin, T.; Altman, A.; Gordon, B.; Steinherz, L.; Weitman, S.; Steinherz, P. Phase II Study of Clofarabine in Pediatric Patients With Refractory or Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2006, 20;24, 1917-1923

30. Seibel, N. L. Survival After Relapse in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin. Adv. Hematol. Oncol*. 2011, 9, 476-478

31. Karakas, Z., B. S. Koc, S. Karaman, S. Anak, A. Unuvar, E. Uysalol, O. Devcioglu, L. Agaoglu, and G. Ozturk. Clofarabine experience in children with multi-relapsed acute leukemia. *Turk. J. Hematol*. 2014, 31:325-327.

32. Rabitsch, W., A. Bohm, M. Bojic, P. Schellongowski, S. Wohrer, T. Sliwa, F. Keil, N. Worel, H. Greinix, A. Hauswirth, P. Kalhs, U. Jaeger, P. Valent, and W. R. Sperr. Clofarabine/cyclophosphamide for debulking before stem cell transplantation. *Eur J Clin Invest*. 2014, 44:775-783.

Badania ex vivo

33. Parker, W. B.; Shaddix, S. C.; Gilbert, K. S.; Shepherd, R. V.; Waud, W. R. Enhancement of the in Vivo Antitumor Activity of Clofarabine by 1-Beta-D-[4-Thio-Arabinofuranosyl]-Cytosine. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009, *64*, 253-261
34. Spasokoukotskaja, T.; Sasvari-Szekely, M.; Keszler, G.; Albertioni, F.; Eriksson, S.; Staub, M. Treatment of Normal and Malignant Cells With Nucleoside Analogues and Etoposide Enhances Deoxycytidine Kinase Activity. *Eur J Cancer.* 1999, *35*, 1862-1867
35. Styczynski, J.; Gil, L.; Derwich, K.; Wachowiak, J.; Balwierz, W.; Badowska, W.; Krawczuk-Rybak, M.; Matysiak, M.; Wieczorek, M.; Balcerska, A.; Sonta-Jakimczyk, D.; Stefaniak, J.; Kowalczyk, J.; Urasinski, T.; Sobol, G.; Komarnicki, M.; Wysocki, M. Comparison of Clofarabine Activity in Childhood and Adult Acute Leukemia: Individual Tumor Response Study. *Anticancer Res.* 2009, *29*, 1643-1650

Artykuły wtórne, poglądowe

36. Bhojwani, D. and C. H. Pui. 2013. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol.* 2013 (14):e205-e217.
37. Bruserud, O.; Reikvam, H.; Kittang, A. O.; Ahmed, A. B.; Tvedt, T. H.; Sjo, M.; Hatfield, K. J. High-Dose Etoposide in Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012, *70*, 765-782
38. Cooper, T.; Kantarjian, H.; Plunkett, W.; Gandhi, V. Clofarabine in Adult Acute Leukemias: Clinical Success and Pharmacokinetics. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2004, *23*, 1417-1423
39. Pession, A.; Masetti, R.; Kleinschmidt, K.; Martoni, A. Use of Clofarabine for Acute Childhood Leukemia. *Biologics.* 1924, *4*, 111-118
40. Pulsipher, M. A.; Bader, P.; Klingebiel, T.; Cooper, L. J. N. Allogeneic Transplantation for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: The Emerging Role of Peritransplantation Minimal Residual Disease/Chimerism Monitoring and Novel Chemotherapeutic, Molecular, and Immune Approaches Aimed at Preventing Relapse. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009, *15*, 62-71

Analizy retrospektywne

41. Tischer, J., H. J. Stemmler, N. Engel, M. Hubmann, S. Fritsch, D. Prevalsek, C. Schulz, A. K. Zoellner, V. Bucklein, W. Hill, G. Ledderose, and A. Hausmann. Feasibility of clofarabine cyto-reduction followed by haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in patients with relapsed or refractory advanced acute leukemia. *Ann Hematol.* 2013 (92):1379-1388.

Postery, abstrakty konferencyjne

42. Ramirez, O., C. A. Portilla, M. Quintero, V. Lotero, M. X. Castro, A. Castro, A. Linares, and I. Sarmiento. Clofarabine-based therapy in children with lymphoblastic leukemia: Primary refractory patients have three times more chance of obtaining undetectable residual disease, compared with those in relapse. *Pediatr. Blood Cancer* 2013 (60):65.
43. Zhang, L., X. Du, Y. Li, Z. Cai, K. Yu, F. Tan, Y. Fang, X. Huang, and J. Lu. 2013. Single ARM, multi-center, phase ii study of clofarabine in chinese pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2013 (122).
44. Thomas, C. M., C. Ippoliti, B. K. Van, and E. Feldman. Clofarabine as a bridge to allogeneic stem cell transplant at New York-presbyterian hospital. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2014, *20*:S295.

45. Turkiewicz, D., J. Dykes, A. N. Bekassy, S. Lenhoff, and J. Toporski. Haploidentical stem cell transplantation in children with acute leukemia-remission status at transplantation predicts outcome. *Bone Marrow Transplant.* 2014, 49:S381-S382.
46. Zhang, L. P., J. Lu, X. Du, Y. Li, Z. Cai, K. Yu, F. L. Tan, Y. Fang, and X. J. Huang.. Single arm, multicentre, phase 2 study of clofarabine in chinese paediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Eur. J. Cancer* 2014, 50:e1-e2.

16.10. Publikacje wyłączone z przeglądu badań z zastosowaniem schematu Ida-FLAG

Nieadekwatna populacja

1. Baslar, Z.; Soysal, T.; Ferhanoglu, B.; Ongoren, S.; Ar, C.; Ure, U.; Aydin, Y.; Ulku, B.; Aktuglu, G.; Akman, N. Hematopoietic Stem Cell Transplantation Activity at a Single Center: Cerrahpasa Experience. *Turk. J. Haematol.* 2002, 19, 317-329
2. Basquiera A , Prates M, Moirano M, Garcia Erlich, Fazio P, Sturich A, Clinical Outcome of Patients with Relapsed/Refractory Acute Leukemia Treated with FLAG-IDA Regimen, *HEMATOLOGIA*, Vol. 13 N° 2: 49-52 2009
3. Camera, A.; Annino, L.; Chiurazzi, F.; Fazi, P.; Cascavilla, N.; Fabbiano, F.; Marmont, F.; Di Raimondo, F.; Recchia, A.; Vignetti, M.; Rotoli, B.; Mandelli, F. GIMEMA ALL - Rescue 97: A Salvage Strategy for Primary Refractory or Relapsed Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Haematologica* 2004, 89, 145-153
4. Clavio, M.; Ghiso, A.; Ghiggi, C.; Spriano, M.; Colombo, N.; Grasso, R.; Varaldo, R.; Miglino, M.; Pierri, I.; Olcese, F.; Aquino, S.; Biasco, S.; Balleari, E.; Carella, A. M.; Sessarego, M.; Gobbi, M. Seventeen Years of Experience With ATRA-Based Therapy for Acute Promyelocytic Leukaemia: Long-Term Follow-Up of Patients Treated at S. Martino Hospital, Genoa. *Oncol. Rep.* 2009, 21, 1045-1052
5. Creutzig, U.; Zimmermann, M.; Dworzak, M.; Urban, C.; Henze, G.; Kremens, B.; Lakomek, M.; Bourquin, J. P.; Sary, J.; Reinhardt, D. Favourable Outcome of Patients With Childhood Acute Promyelocytic Leukaemia After Treatment With Reduced Cumulative Anthracycline Doses. *Br. J. Haematol.* 2010, 149, 399-409
6. Deane, M.; Koh, M.; Foroni, L.; Galactowicz, G.; Hoffbrand, A. V.; Lawler, M.; Secker-Walker, L.; Prentice, H. G. FLAG-Idarubicin and Allogeneic Stem Cell Transplantation for Ph-Positive ALL Beyond First Remission. *Bone Marrow Transplant.* 1998, 22, 1137-1143
7. Ellis, M.; Zwaan, F.; Hedstrom, U.; Poynton, C.; Kristensen, J.; Jumaa, P.; Wassell, J.; Al-Ramadi, B. Recombinant Human Interleukin 11 and Bacterial Infection in Patients With Haemological Malignant Disease Undergoing Chemotherapy: A Double-Blind Placebo-Controlled Randomised Trial. *Lancet* 2003, 361, 275-280
8. Esteve, J.; Escoda, L.; Martin, G.; Rubio, V.; Diaz-Mediavilla, J.; Gonzalez, M.; Rivas, C.; Alvarez, C.; San Miguel, J. D. G.; Brunet, S.; Tomas, J. F.; Tormo, M.; Sayas, M. J.; Godoy, P. S.; Colomer, D.; Bolufer, P.; Sanz, M. A. Outcome of Patients With Acute Promyelocytic Leukemia Failing to Front-Line Treatment With All-Trans Retinoic Acid and Anthracycline-Based Chemotherapy (PETHEMA Protocols LPA96 and LPA99): Benefit of an Early Intervention. *Leukemia* 2007, 21, 446-452

9. Fassas AB, Rapoport AP, Cottler-Fox M, Chen T, Tricot G.. Encouraging Preliminary Results in 12 Patients With High-Risk Haematological Malignancies by Omitting Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis After Allogeneic Transplantation. *Br. J. Haematol.* 2000, *111*, 662-667
10. Forghieri, F.; Maccaferri, M.; Morselli, M.; Potenza, L.; Volzone, F.; Bandieri, E.; Torelli, G.; Luppi, M. Persistent Hiccups As an Adverse Event to FLAG-IDA Regimen for Leukemia. *Acta Oncol.* 2009, *48*, 932-933
11. Giral, S.; Estey, E.; Albitar, M.; van, B.; Rondon, G.; Anderlini, P.; O'Brien, S.; Khouri, I.; Gajewski, J.; Mehra, R.; Claxton, D.; Andersson, B.; Beran, M.; Przepiorka, D.; Koller, C.; Kornblau, S.; Korbling, M.; Keating, M.; Kantarjian, H.; Champlin, R. Engraftment of Allogeneic Hematopoietic Progenitor Cells With Purine Analog-Containing Chemotherapy: Harnessing Graft-Versus-Leukemia Without Myeloablative Therapy. *Blood.* 1997, *89*, 4531-4536
12. Grigg, A.; Kannan, K.; Schwarzer, A. P.; Spencer, A.; Szer, J. Chemotherapy and Granulocyte Colony Stimulating Factor-Mobilized Blood Cell Infusion Followed by Interferon-(Alpha) for Relapsed Malignancy After Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Intern. Med. J.* 2001, *31*, 15-22
13. Haltrich, I.; Csoka, M.; Kovacs, G.; Torok, D.; Alpar, D.; Ottoffy, G.; Fekete, G. Six Cases of Rare Gene Amplifications and Multiple Copy of Fusion Gene in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pathol. Oncol. Res.* 2013, *19*, 123-128
14. Hashmi, K. U.; Khan, B.; Ahmed, P.; Raza, S.; Hussain, I.; Mahmood, A.; Iqbal, H.; Malik, H. S.; Anwar, M. FLAG-IDA in the Treatment of Refractory/Relapsed Acute Leukaemias: Single Centre Study. *J Pak Med Assoc.* 2005, *55*, 234-238
15. Jarden, M.; Adamsen, L.; Kjeldsen, L.; Birgens, H.; Tolver, A.; Christensen, J. F.; Stensen, M.; Sorensen, V. A.; Moller, T. The Emerging Role of Exercise and Health Counseling in Patients With Acute Leukemia Undergoing Chemotherapy During Outpatient Management. *Leuk. Res.* 2013, *37*, 155-161
16. Kim, J. G.; Sohn, S. K.; Kim, D. H.; Lee, N. Y.; Suh, J. S.; Lee, K. S.; Lee, K. B. A Pilot Study of Cytoreductive Chemotherapy Combined With Infusion of Additional Peripheral Blood Stem Cells Reserved at Time of Harvest for Transplantation in Case of Relapsed Hematologic Malignancies After Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplant. *Bone Marrow Transplantation* 2004, *33*, 231-236
17. Kozłowski, P.; Astrom, M.; Ahlberg, L.; Bernell, P.; Hulegardh, E.; Hagglund, H.; Karlsson, K.; Markuszewska-Kuczynska, A.; Tomaszewska-Toporska, B.; Smedmyr, B.; Hallbook, H. High Curability Via Intensive Reinduction Chemotherapy and Stem Cell Transplantation in Young Adults With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia in Sweden 2003-2007. *Haematologica* 2012, *97*, 1414-1421.
18. Marshall, G. M., L. Dalla Pozza, R. Sutton, A. Ng, H. A. De Groot-Kruseman, V. H. Van Der Velden, N. C. Venn, H. Van Den Berg, E. S. J. M. De Bont, R. Maarten Egeler, P. M. Hoogerbrugge, G. J. L. Kaspers, M. B. Bierings, E. Van Der Schoot, J. Van Dongen, T. Law, S. Cross, H. Mueller, V. De Haas, M. Haber, T. Revesz, F. Alvaro, R. Suppiah, M. D. Norris, and R. Pieters. High-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in first remission treated with novel intensive chemotherapy and allogeneic transplantation. *Leukemia* , 2013 (27):1497-1503
19. Moller, T.; Nielsen, O. J.; Welinder, P.; Dunweber, A.; Hjerding, M.; Moser, C.; Kjeldsen, L. Safe and Feasible Outpatient Treatment Following Induction and Consolidation Chemotherapy for Patients With Acute Leukaemia. *Eur. J. Haematol.* 2010, *84*, 316-322
20. Nakajima, H.; Oki, M.; Kishi, K.; Ueyama, J. I.; Miyakoshi, S.; Hatsumi, N.; Sakura, T.; Miyawaki, S.; Yokota, A.; Fujisawat, S.; Mori, S.; Tanaka, Y.; Sakamaki, H. Nonmyeloablative Stem Cell

Transplantation With Fludarabine and Cyclophosphamide for Patients With Hematologic Malignancies. *Clin. Lab. Haematol.* 2003, 25, 383-391

21. Patil, S.; Spencer, A.; Schwarzer, A.; Lewis, I.; Hertzberg, M.; Avery, S.; Wei, A.; Noutsos, T.; Paul, E.; Taouk, Y.; Muirhead, J. Reduced-Intensity Conditioned Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation Results in Durable Disease-Free and Overall Survival in Patients With Poor Prognosis Myeloid and Lymphoid Malignancies: Eighty-Month Follow-Up. *Bone Marrow Transplantation* 2010, 45, 1154-1160
22. Pawson, R.; Potter, M. N.; Theocharous, P.; Lawler, M.; Garg, M.; Yin, J. A.; Rezvani, K.; Craddock, C.; Rassam, S.; Prentice, H. G. Treatment of Relapse After Allogeneic Bone Marrow Transplantation With Reduced Intensity Conditioning (FLAG +/- Ida) and Second Allogeneic Stem Cell Transplant. *Br J Haematol.* 2001, 115, 622-629
23. Specchia, G.; Pastore, D.; Carluccio, P.; Liso, A.; Mestice, A.; Rizzi, R.; Ciuffreda, L.; Pietrantuono, G.; Liso, V. FLAG-IDA in the Treatment of Refractory/Relapsed Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Ann. Hematol.* 2005, 84, 792-795
24. Tavi, B.; Aytac, S.; Isik Balci, Y.; Unal, S.; Kuskonmaz, B.; Yetgin, S.; Gurgey, A.; Tuncer, M.; Gumruk, F.; Uckan, D.; Cetin, M. Fludarabine, Cytarabine, Granulocyte Colony-Stimulating Factor, and Idarubicin (Flag-IDA) for the Treatment of Children With Poor-Prognosis Acute Leukemia: the Hacettepe Experience. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2010, 27, 517-528.
25. Terwey, T. H.; Massenkeil, G.; Tamm, I.; Hemmati, P. G.; Neuburger, S.; Martus, P.; Dorken, B.; Hoelzer, D.; Arnold, R. Allogeneic SCT in Refractory or Relapsed Adult ALL Is Effective Without Prior Reinduction Chemotherapy. *Bone Marrow Transplantation* 2008, 42, 791-798
26. Virchis, A.; Koh, M.; Rankin, P.; Mehta, A.; Potter, M.; Hoffbrand, A. V.; Prentice, H. G. Fludarabine, Cytosine Arabinoside, Granulocyte-Colony Stimulating Factor With or Without Idarubicin in the Treatment of High Risk Acute Leukaemia or Myelodysplastic Syndromes. *Br. J. Haematol.* 2004, 124, 26-32
27. Yavuz, S.; Paydas, S.; Disel, U.; Sahin, B. IDA-FLAG Regimen for the Therapy of Primary Refractory and Relapse Acute Leukemia: A Single-Center Experience. *Am. J. Ther.* 2006, 13, 389-393

Nieadekwatna interwencja

28. Clavio, M.; Venturino, C.; Pierri, I.; Garrone, A.; Miglino, M.; Canepa, L.; Balleari, E.; Balocco, M.; Michelis, G. L.; Ballerini, F.; Gobbi, M. Combination of Liposomal Daunorubicin (DaunoXome), Fludarabine, and Cytarabine (FLAD) in Patients With Poor-Risk Acute Leukemia. *Ann. Hematol.* 2004, 83, 696-703
29. Haltrich, I., M. Csoka, G. Kovacs, D. Torok, D. Alpar, G. Ottoffy, and G. Fekete. 2013. Six cases of rare gene amplifications and multiple copy of fusion gene in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pathol. Oncol. Res.* 2013 (19):123-128.
30. Horstmann, M. A.; Hassenpflug, W. A.; zur, S.; Escherich, G.; Janka, G.; Kabisch, H. Amsacrine Combined With Etoposide and High-Dose Methylprednisolone As Salvage Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *Haematologica.* 2005, 90, 1701-1703
31. Lee, K. H.; Lee, J. H.; Lee, J. H.; Kim, D. Y.; Kim, S. H.; Shin, H. J.; Lee, Y. S.; Kang, Y. A.; Seol, M.; Ryu, S. G. Hematopoietic Cell Transplantation From an HLA-Mismatched Familial Donor Is Feasible Without Ex Vivo-T Cell Depletion After Reduced-Intensity Conditioning With Busulfan, Fludarabine, and Antithymocyte Globulin. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009, 15, 61-72

32. Lowdell, M. W.; Craston, R.; Samuel, D.; Wood, M. E.; O'Neill, E.; Saha, V.; Prentice, H. G. Evidence That Continued Remission in Patients Treated for Acute Leukaemia Is Dependent Upon Autologous Natural Killer Cells. *Br. J. Haematol.* 2002, 117, 821-827
33. Marianska, B.; Nasilowska, B.; Szczepinski, A.; Kaluzny, Z. Effectiveness of IDA-FLAG Regimen in the Treatment of Primary Refractory and Relapsing Acute Leukaemias - First Report. *Acta Haematol. Pol.* 2003, 34, 495-498
34. Saarinen-Pihkala, U. M.; Parto, K.; Riikonen, P.; Lahteenmaki, P. M.; Bekassy, A. N.; Glomstein, A.; Mottonen, M. Ralle Pilot: Response-Guided Therapy for Marrow Relapse in Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2012, 34, 263-270

Analiza przypadków (cases)

35. McCarron, S. L.; Kelly, J.; Coen, N.; McCabe, S.; Fay, M.; O'Dwyer, M.; Hayden, P. J.; Langabeer, S. E. A Novel E8a2 BCR-ABL1 Fusion With Insertion of RALGPS1 Exon 8 in a Patient With Relapsed Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leuk. Lymphoma* 2011, 52, 919-921
36. Podda, L.; Fozza, C.; Nieddu, R.; Sanna, S.; Paglietti, B.; Vacca, A.; La Nasa, G.; Longinotti, M. Breakthrough Cutaneous Alternariosis in a Patient With Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Features and Diagnostic Issues. *Leuk. Lymphoma* 2008, 49, 154-155

Artykuły wtórne i poglądowe

37. Milligan, D. W.; Wheatley, K.; Burnett, A. K. Fludarabine, Cytosine Arabinoside, Granulocyte-Colony Stimulating Factor With or Without Idarubicin in the Treatment of High Risk Acute Leukaemia or Myelodysplastic Syndromes. *Br J Haematol.* 2004, 127, 238-239
38. Paydas, S.; Yavuz, S.; Disel, U. Feasibility of FLAG-IDA Regimen in Cases With Relapsed/Refractory Acute Leukemia Cases. *Ann Hematol.* 2006, 85, 63
39. Rancea, M.; Skoetz, N.; Monsef, I.; Hubel, K.; Engert, A.; Bauer, K. Fourteenth Biannual Report of the Cochrane Haematological Malignancies Group-Focus on Autologous Stem Cell Transplantation in Hematological Malignancies. *J. Natl. Cancer Inst.* 2012, 104

Postery, abstrakty konferencyjne

40. Koh, M. B. C.; Hoffbrand, A. V.; Mehta, A.; Secker-Walker, L. M.; Grant, P. H. FLAG±IDA in the Treatment of Relapsed and Refractory Haematological Malignancies. *British Journal of Haematology.* 1997, 97, 56.

Analizy retrospektywne

41. Shaw, B. E.; Mufti, G. J.; Mackinnon, S.; Cavenagh, J. D.; Pearce, R. M.; Towson, K. E.; Apperley, J. F.; Chakraverty, R.; Craddock, C. F.; Kazmi, M. A.; Littlewood, T. J.; Milligan, D. W.; Pagliuca, A.; Thomson, K. J.; Marks, D. I.; Russell, N. H. Outcome of Second Allogeneic Transplants Using Reduced-Intensity Conditioning Following Relapse of Haematological Malignancy After an Initial Allogeneic Transplant. *Bone Marrow Transplantation* 2008, 42, 783-789
42. Xu, X. Q.; Wang, J. M.; Lu, S. Q.; Chen, L.; Yang, J. M.; Zhang, W. P.; Song, X. M.; Hou, J.; Ni, X.; Qiu, H. Y. Clinical and Biological Characteristics of Adult Biphenotypic Acute Leukemia in Comparison With That of Acute Myeloid Leukemia and Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case Series of a Chinese Population. *Haematologica* 2009, 94, 919-927

Nieadekwatny język publikacji

43. Enciso, L. J., J. A. Carreno, M. L. Suarez, C. D. Bermudez, M. Arango, I. Samudio, J. Velez, and S. Alcalá. Rescue treatment in refractory or relapsed acute leukemia with the IDA-FLAG scheme: Experience in routine services. *Rev. Colomb. Cancerol.* 2014, 18:53-61
44. Rosales, C. Adaptation of the Flag-Ida scheme in the National Cancer Institute: A valuable experience. *Rev. Colomb. Cancerol.* 2014, 18:51-52.

16.11. Publikacje wyłączone z przeglądu badań z zastosowaniem schematu FLAM

Nieadekwatna populacja

1. Koller, C. A.; Kantarjian, H. M.; Feldman, E. J.; O'Brien, S.; Rios, M. B.; Estey, E.; Keating, M. A Phase I-II Trial of Escalating Doses of Mitoxantrone With Fixed Doses of Cytarabine Plus Fludarabine As Salvage Therapy for Patients With Acute Leukemia and the Blastic Phase of Chronic Myelogenous Leukemia. *Cancer* 1999, 86, 2246-2251
2. Tavernier, E.; Boiron, J. M.; Huguet, F.; Bradstock, K.; Vey, N.; Kovacsovics, T.; Delannoy, A.; Fegueux, N.; Fenaux, P.; Stamatoullas, A.; Tournilhac, O.; Buzyn, A.; Reman, O.; Charrin, C.; Boucheix, C.; Gabert, J.; Lheritier, V.; Vernant, J. P.; Dombret, H.; Thomas, X. Outcome of Treatment After First Relapse in Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia Initially Treated by the LALA-94 Trial. *Leukemia* 2007, 21, 1907-1914
3. Alimoghaddam, K.; Ghaffari, F.; Jalali, A.; Sharifi-Aliabadi, L.; Jahani, M.; Baybordj, E.; Mousavi, S. A.; Irvani, M.; Bahar, B.; Ghavamzadeh, A. Outcome of FLAG and FLANG Regimens in the Treatment of Acute Leukemias Patients. *Int. J. Hematol. Oncol. Stem Cell Res.* 2012, 6, 1-5
4. Kern, W.; Schleyer, E.; Braess, J.; Wittmer, E.; Ohnesorge, J.; Unterhalt, M.; Wormann, B.; Buchner, T.; Hiddemann, W. Efficacy of Fludarabine, Intermittent Sequential High-Dose Cytosine Arabinoside, and Mitoxantrone (FIS-HAM) Salvage Therapy in Highly Resistant Acute Leukemias. *Annals of hematology* 2001, 80, 334-339
5. Wrzesien-Kus, A.; Robak, T.; Pluta, A.; Zwolinska, M.; Wawrzyniak, E.; Wierzbowska, A.; Skotnicki, A.; Jakubas, B.; Holowiecki, J.; Nowak, K.; Kuliczowski, K.; Mazur, G.; Haus, O.; Dmoszynska, A.; Adamczyk-Cioch, M.; Jedrzejczak, W. W.; Paluszewska, M.; Konopka, L.; Palynyczko, G. Outcome of Treatment in Adults With Philadelphia Chromosome-Positive and/or BCR-ABL-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia - Retrospective Analysis of Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Annals of hematology* 2006, 85, 366-373

Nieadekwatna interwencja

6. Bairey, O.; Benjamini, O.; Blickstein, D.; Elis, A.; Ruchlemer, R. Non-Hodgkin's Lymphoma in Patients 80 Years of Age or Older. *Ann. Oncol.* 2006, 17, 928-934
7. Bao, L.; Jiang, B.; Huang, X. J.; Wang, D. B.; Qiu, J. Y.; Lu, X. J.; Lu, J.; Shi, H. X.; Wang, F. R.; Lu, D. P. [Treatment of Refractory and Relapsed Acute Lymphocytic Leukemia in Adults]. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2005, 37, 355-357
8. Chang, H.; Cheong, J. W.; Hahn, J. S. High Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation in Non-Hodgkin's Lymphoma: An Eight-Year Experience. *Yonsei Med. J.* 2006, 47, 604-613

9. Chapuis, A. G., G. B. Ragnarsson, H. N. Nguyen, C. N. Chaney, J. S. Pufnock, T. M. Schmitt, N. Duerkopp, I. M. Roberts, G. L. Pogosov, W. Y. Ho, S. Ochsenreither, M. Wolf, M. Bar, J. P. Radich, C. Yee, and P. D. Greenberg. 2013. Transferred WT1-reactive CD8+ T cells can mediate antileukemic activity and persist in post-transplant patients. *Sci. Transl. Med.* 5
10. Mehrzad, V. A.; Liaghat, L.; Ashrafi, F.; Tazhibi, M.; Hajalikhani, M.; Alijanian, N. The Mortality and Response Rate After FLANG Regimen in Patients With Refractory/Relapsed Acute Leukemia. *Adv Biomed Res.* 2012, 1, 54
11. Parker, C.; Waters, R.; Leighton, C.; Hancock, J.; Sutton, R.; Moorman, A. V.; Ancliff, P.; Morgan, M.; Masurekar, A.; Goulden, N.; Green, N.; Revesz, T.; Darbyshire, P.; Love, S.; Saha, V. Effect of Mitoxantrone on Outcome of Children With First Relapse of Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL R3): an Open-Label Randomised Trial. *Lancet.* 2011, 376, 2009-2017
12. Tsimberidou, A. M.; McLaughlin, P.; Younes, A.; Rodriguez, M. A.; Hagemester, F. B.; Sarris, A.; Romaguera, J.; Hess, M.; Smith, T. L.; Yang, Y.; Ayala, A.; Preti, A.; Lee, M. S.; Cabanillas, F. Fludarabine, Mitoxantrone, Dexamethasone (FND) Compared With an Alternating Triple Therapy (ATT) Regimen in Patients With Stage IV Indolent Lymphoma. *Blood.* 2002, 100, 4351-4357
13. van-Dalen, E. C.; Raphaël, M. F.; Caron, H. N.; Kremer-Leontien, C. M. Treatment Including Anthracyclines Versus Treatment Not Including Anthracyclines for Childhood Cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011
14. Velasquez, W. S.; Lew, D.; Grogan, T. M.; Spiridonidis, C. H.; Balcerzak, S. P.; Dakhil, S. R.; Miller, T. P.; Lanier, K. S.; Chapman, R. A.; Fisher, R. I. Combination of Fludarabine and Mitoxantrone in Untreated Stages III and IV Low-Grade Lymphoma: S9501. *J Clin Oncol.* 2003, 21, 1996-2003
15. Vidarsson, B.; Abonour, R.; Williams, E. C.; Woodson, R. D.; Turman, N. J.; Kim, K.; Mosher, D. F.; Wiersma, S. R.; Longo, W. L. Fludarabine and Cytarabine As a Sequential Infusion Regimen for Treatment of Adults With Recurrent, Refractory or Poor Prognosis Acute Leukemia. *Leukemia and Lymphoma* 2001, 41, 321-331

Artykuły wtórne, poglądowe

16. Cerny, T.; Gillessen, S. Advances in the Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Ann. Oncol.* 2002, 13, 211-216
17. Holowiecka-Goral, A.; Holowiecki, J.; Giebel, S.; Stella-Holowiecka, B.; Krawczyk-Kulis, M.; Kos, K.; Lehmann-Kopydlowska, A.; Dudzinski, M.; Halasz, M.; Preisner, W.; Cioch, M.; Piszcz, J. Liposomal Cytarabine in Advanced-Stage Acute Lymphoblastic Leukemia and Aggressive Lymphoma With Central Nervous System Involvement: Experience of The Polish Acute Leukemia Group. *Leukemia and Lymphoma* 2009, 50, 478-480

17. SPIS TABEL

Tabela 1. Czynniki ryzyka zachorowani na białaczkę (w tym ALL) [56, 54, 59]	29
Tabela 2. Podstawowe informacje rejestracyjne – preparat Atriance®	40
Tabela 3. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące nelarabiny (preparat Atriance®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej i chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowym	42
Tabela 4. Charakterystyka G-CSF stosowanych w Polsce.....	49
Tabela 5. Zalecane dawkowania mitoksantronu w monoterapii [15].....	63
Tabela 6 Podstawowe informacje dotyczące stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych [69]	65
Tabela 7. Zestawienie odnalezionych, nieopublikowanych badań klinicznych.....	80
Tabela 8. Charakterystyka badania włączonego do analizy (<i>Berg 2005</i>)	84
Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej (<i>Berg 2005</i>)	85
Tabela 10. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania <i>Berg 2005</i>	86
Tabela 11. Charakterystyka interwencji (<i>Berg 2005</i>)	87
Tabela 12. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (<i>Berg 2005</i>).....	88
Tabela 13. Liczby i odsetki pacjentów grupy II leczonych NEL w dawce 650 mg/m ² i poddanych ocenie, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (ogółem, całkowita, częściowa) (<i>Berg 2005</i>).....	89
Tabela 14. Analiza przeżycia pacjentów grupy II (<i>Berg 2005</i>)	89
Tabela 15. Liczba i odsetek pacjentów grupy II, u których wykonano przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (<i>Berg 2005</i>).....	90
Tabela 16. Liczby i odsetki pacjentów grupy II, których utracono z badania (<i>Berg 2005</i>).....	90
Tabela 17. Liczby i odsetki pacjentów leczonych NEL w dawce 650 mg/m ² , u których wystąpiły najczęściej rejestrowane (> 10 w całej populacji pacjentów) zdarzenia niepożądane (AEs) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) (<i>Berg 2005</i>)	91
Tabela 18. Liczby i odsetki pacjentów leczonych NEL w dawce 650 mg/m ² , u których wystąpiły neurologiczne zdarzenia niepożądane w obrębie CNS lub PNS w poszczególnym stopniu nasilenia (<i>Berg 2005</i>)	92
Tabela 19. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu (<i>DeAngelo 2007, Gökbüget 2011</i>).....	93
Tabela 20. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z analizowanych prób klinicznych (<i>DeAngelo 2007, Gökbüget 2011</i>).....	94
Tabela 21. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania (<i>DeAngelo 2007, Gökbüget 2011</i>).....	95
Tabela 22. Charakterystyka interwencji (<i>DeAngelo 2007, Gökbüget 2011</i>).....	95
Tabela 23. Liczby i odsetki pacjentów poddanych poszczególnym cyklom chemioterapii (<i>DeAngelo 2007, Gökbüget 2011</i>).....	96
Tabela 24. Charakterystyka uwzględnionych w przeglądzie punktów końcowych (<i>DeAngelo 2007, Gökbüget 2011</i>).....	97

Tabela 25. Liczby i odsetki pacjentów, u których analizowano odpowiedź na leczenie NEL (DeAngelo 2007, Gökbüget 2011).....	98
Tabela 26. Analiza przeżycia pacjentów leczonych NEL, u których zastosowano >1 leczenie indukujące (DeAngelo 2007, Gökbüget 2011)	99
Tabela 27. Liczby i odsetki pacjentów, u których wykonano przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (DeAngelo 2007, Gökbüget 2011).....	100
Tabela 28. Liczby i odsetki pacjentów przyjmujących NEL, u których wystąpił zgon ogółem i z poszczególnych przyczyn (DeAngelo2007, Gökbüget 2011)	100
Tabela 29. Liczby i odsetki pacjentów, których utracono z badania ogółem i z poszczególnych przyczyn (DeAngelo 2005, Gökbüget 2011).....	101
Tabela 30. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w stopniu 3-4 (DeAngelo 2007).....	101
Tabela 31. Liczba cykli podczas których rejestrowano poszczególne zdarzenia niepożądane związane z neurotoksycznością ogółem oraz w stopniu 3-4 (Gökbüget 2011)	102
Tabela 32. Charakterystyka badania włączonego do analizy (Locatelli 2009).....	103
Tabela 33. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej (Locatelli 2009).....	104
Tabela 34. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do próby klinicznej Locatelli 2009.	105
Tabela 35. Charakterystyka interwencji (Locatelli 2009)	107
Tabela 36. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Locatelli 2009)	108
Tabela 37. Wyniki dla analizowanych punktów końcowych (CR/CRp) (Locatelli 2009)	108
Tabela 38. Wyniki dla analizowanych punktów końcowych (CR/CRp) (Locatelli 2009)	109
Tabela 39. Odsetki pacjentów poddanych przeszczepowi macierzystych komórek krwiotwórczych (Locatelli 2009)	109
Tabela 40. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon ogółem i z powodu powikłań związanych z leczeniem (Locatelli 2009).....	110
Tabela 41. Liczby i odsetki pacjentów, których utracono z badania ogółem i z poszczególnych przyczyn (Locatelli 2009)	110
Tabela 42. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane (Locatelli 2009)	110
Tabela 43. Charakterystyka badania włączonego do analizy (Giebel 2006).....	112
Tabela 44. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej (Giebel 2006).....	113
Tabela 45. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do próby klinicznej Giebel 2006	114
Tabela 46. Charakterystyka interwencji (Giebel 2006).....	115
Tabela 47. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Giebel 2006)	116
Tabela 48. Wyniki dla analizowanego punktu końcowego (CR) (Giebel 2006).....	117
Tabela 49. Odsetki pacjentów poddanych przeszczepowi macierzystych komórek krwiotwórczych (Giebel 2006)	117
Tabela 50. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon ogółem i z powodu powikłań związanych z leczeniem (Giebel 2006)	118
Tabela 51. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane (Giebel 2006)	118

Tabela 52. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w ChPL dla preparatu Atriance®, raportowane w kluczowych badaniach klinicznych z użyciem ocenianej interwencji [6].....	121
Tabela 53. Charakterystyka badań I fazy (PGAA1001, PGAA1002, PGAA1003, PGA105446, Gandhi 2008).....	125
Tabela 54. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z analizowanych badań (PGAA1001, PGAA1002, PGAA1003, PGA105446, Gandhi 2008).....	127
Tabela 55. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanych badań (PGAA1001, PGAA1002, PGAA1003, PGA105446, Gandhi 2008)	128
Tabela 56. Charakterystyka interwencji (PGAA1001, PGAA1002, PGAA1003, PGA105446, Gandhi 2008).....	129
Tabela 57. Zdarzenia niepożądane raportowane w analizowanych badaniach (PGAA1001, PGAA1002, PGAA1003, PGA105446, Gandhi 2008)	130
Tabela 58. Charakterystyka badań II fazy (PGAA2003, Czuczman 2007)	133
Tabela 59. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań (PGAA2003, Czuczman 2007)	134
Tabela 60. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizowanych badań (PGAA2003, Czuczman 2007).....	134
Tabela 61. Charakterystyka interwencji (PGAA2003, Czuczman 2007)	135
Tabela 62. Zdarzenia niepożądane raportowane w analizowanych badaniach (PGAA2003, Czuczman 2007).....	135
Tabela 63. Liczby i odsetki pacjentów leczonych NEL w dawkach 400 lub 900 mg/m ² , u których wystąpiły najczęściej rejestrowane (> 10 w całej populacji pacjentów) zdarzenia niepożądane (AEs) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) (Berg 2005).....	137
Tabela 64. Liczby i odsetki pacjentów leczonych NEL w dawce 400 lub 900 mg/m ² , u których wystąpiły neurologiczne zdarzenia niepożądane w obrębie CNS lub PNS w poszczególnym stopniu nasilenia (Berg 2005)	140
Tabela 65. Analiza przypadków (Ngo 2014)	140
Tabela 66. Zestawienie uwzględnionych przeglądów systematycznych, z zaznaczeniem włączonych badań z użyciem nelarabiny w monoterapii lub w skojarzeniu (Robak 2011, Robak 2013)	158
Tabela 67. Wnioski płynące z uwzględnionych przeglądów systematycznych (Robak 2011, Robak 2013).....	159
Tabela 68. Liczby i odsetki pacjentów grup I-IV leczonych NEL w dawkach 400- ≥ 900 mg/m ² i poddanych ocenie, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (ogółem, całkowita, częściowa) (Berg 2005).....	160
Tabela 69. Analiza przeżycia pacjentów grup I, III i IV (Berg 2005).....	160
Tabela 70. Liczby i odsetki pacjentów, u których analizowano odpowiedź na leczenie NEL (DeAngelo 2007, Gökbüget 2011)	161
Tabela 71. Analiza przeżycia pacjentów leczonych NEL, u których zastosowano 1 leczenie indukujące (DeAngelo 2007, Gökbüget 2011)	161
Tabela 72. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizy Forcade 2013.....	162
Tabela 73. Charakterystyka interwencji (Forcade 2013)	163
Tabela 74. Liczby i odsetki pacjentów, u których analizowano odpowiedź na leczenie NEL i analiza przeżycia (Forcade 2013)	163
Tabela 75. Analiza przeżycia pacjentów (Forcade 2013)	164

Tabela 76. Strategia wyszukiwania w bazie <i>CRD</i>	165
Tabela 77. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i>	167
Tabela 78. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i>	168
Tabela 79. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i>	169
Tabela 80. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Pubmed</i>	171
Tabela 81. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i>	171
Tabela 82. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i>	172
Tabela 83. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Pubmed</i>	174
Tabela 84. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i>	183
Tabela 85. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i>	192
Tabela 86. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Pubmed</i>	202
Tabela 87. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i>	210
Tabela 88. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i>	218

18. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla badań z użyciem nelarabiny (QUOROM)	228
Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla badań z użyciem klofarabiny (schematu CLF/CFM/EPS) w populacji pacjentów pediatrycznych (QUOROM)	229
Wykres 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla badań z użyciem schematu Ida-FLAG w populacji pacjentów pediatrycznych (QUOROM)	230
Wykres 4. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla badań z użyciem schematu FLAM w populacji pacjentów dorosłych (QUOROM).....	231