



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

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Atriance (nelarabina)**

**we wskazaniu: leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) oraz chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL), u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4352-3/2014

Data ukończenia: 16 października 2014 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Glaxo Group Limited.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem firmy Glaxo Group o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

**Podmioty w interesie których dokonano wyłączenia jawności:** Glaxo Group Limited.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

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

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

**Zastosowane skróty:**

<b>AE</b>	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>ALL</b>	ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i> )
<b>ANC</b>	bezwzględna liczba neutrofilii (ang. <i>absolute neutrophil count</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>Ara-C</b>	arabinozyd cytozyny, cytarabina
<b>ara-G</b>	analog deoksyguanozyny
<b>AUC</b>	pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>b/d, bd</b>	brak danych
<b>B-CLL</b>	przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa (ang. <i>B-cell chronic lymphocytic leukemia</i> )
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CEDAC</b>	Canadian Expert Drug Advisor Committee
<b>CFM</b>	cyklofosfamid
<b>ChPL</b>	charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CL</b>	klirens (ang. <i>clearance</i> )
<b>CLAG</b>	kladrybina/cytarabina/G-CSF (ang. <i>cladribine/citarabine/G-CSF</i> )
<b>CLF</b>	klofarabina (ang. <i>clofarabine</i> )
<b>Cmax</b>	maksymalne stężenie
<b>CNS</b>	ośrodkowy układ nerwowy (ang. <i>central nervous system</i> )
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i> )
<b>CRD</b>	Centre for Review and Dissemination
<b>CVZ</b>	College voor zorgverzekeringen
<b>DDD</b>	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
<b>DFS</b>	ang. <i>disease free survival</i> – przeżycie bez objawów choroby
<b>ECOG</b>	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPS</b>	etopozyd (ang. <i>etoposide</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FLAM</b>	schemat chemioterapii: fludarabina/cytarabina/mitoksantron
<b>FLD</b>	fludarabina
<b>G-CSF</b>	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> )
<b>GSK</b>	GlaxoSmithKline
<b>GTP</b>	guanozyno-5-trifosforan
<b>HAS</b>	Haute Autorite de Sante
<b>HSCT</b>	przeszczepienie komórek hematopoetycznych (ang. <i>Hematopoietic stem cell transplantation</i> )
<b>IDA</b>	idarubicyna
<b>Ida-FLAG</b>	schemat chemioterapii: fludarabina/cytarabina/G-CSF/idarubicyna
<b>ITT</b>	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i> )
<b>LBL</b>	chłoniak limfoblastyczny (ang. <i>lymphoblastic lymphoma</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
<b>N</b>	liczba pacjentów w grupie
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>NCI CTCAE</b>	National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NEL</b>	nelarabina
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHL</b>	chłoniak nieziarniczy (ang. <i>non-Hodgkin's lymphoma</i> )
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence
<b>NR</b>	brak odpowiedzi (ang. <i>no response</i> )
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>PALG</b>	Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (ang. <i>Polish Adult Leukemia Group</i> )

---

<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PBS</b>	Pharmaceutical Benefits Scheme
<b>PCR</b>	reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>polymerase chain re action</i> )
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PICOS</b>	populacja (ang. <i>popuiation</i> ), interwencja (ang. <i>intervention</i> ), komparatory (ang. <i>comparators</i> ), wyniki efektów zdrowotnych (ang. <i>outomes</i> ), typ badania (ang. <i>study</i> )
<b>PMR</b>	płyn mózgowo-rdzeniowy
<b>PNS</b>	obwodowy układ nerwowy (ang. <i>peripheral nervous system</i> )
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i> )
<b>PTAC</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Kliniczne
<b>pts</b>	pacjenci
<b>RCT</b>	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości
<b>SAE</b>	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i> )
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>T-ALL</b>	ostra białaczka limfoblastyczna T-komórkowa (ang. <i>T-cell acute lymphoblastic leukemia</i> )
<b>TKI</b>	inhibitor kinazy tyrozynowej
<b>T-LBL</b>	chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy (ang. <i>T-cell lymphoblastic lymphoma</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa</b>	Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	12
2.4. Problem zdrowotny.....	17
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	21
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	21
2.5.2. Status rejestracyjny .....	22
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	22
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>23</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	23
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	23
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	30
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	31
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	31
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	31
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	32
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.1.4. Jakość syntezy wyników i jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	39
3.3.1.5. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych .....	40
3.3.2. Bezpieczeństwo.....	42
3.3.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	47
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	48
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>50</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	50
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	50
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	57
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	57
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	60
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	60
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	61
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	62
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>63</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	63

---

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	64
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	65
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy.....	65
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	68
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	69
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>70</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>70</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>71</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>71</b>
9.2. Rekomendacje refundacyjne .....	71
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	72
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>73</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>75</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>76</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>81</b>
13.1. Piśmiennictwo.....	81
13.2. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w ostrej białaczce limfoblastycznej i chłoniaku limfoblastycznym .....	85
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>99</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

MZ-PLR-460-21428-1/KB/14 pismo z dnia 11.08.2014 r.

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Atriance (nelarabina), 5 mg/ml, roztwór do infuzji, 6 fiolek

Wnioskowane wskazanie: leczenie 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.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
  - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
  - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatne

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK
- NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna

---

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

GSK Services Sp. z o. o

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

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

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

Brak

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych*

1. Genzyme Europe B.V. – Evoltra (klofarabina)
2. Pfizer Europe MA EEIG, Zavedos (idarubicini hydrochloridum)
3. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., Idarubicin Teva (idarubicini hydrochloridum)
4. Baxter Polska Sp. z o.o. – Endoxan (cyclophosphamidum)
5. Actavis Group PTC ehf., Etoposid Actavis (etoposidum)
6. Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG, Etoposid Ebewe (etoposidum)
7. Actavis Group PTC ehf., Fludalym (fludarabini phosphas)
8. Genzyme Europe B.V., Fludara Oral (fludarabini phosphas)
9. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., Fludarabine Teva (fludarabini phosphas)
10. Ebewe Pharma, Ges.m.b.H Nfg. KG, Alexan (cytarabinum)
11. Fresenius Kabi Oncology Plc., Cytarabine Kabi (cytarabinum)
12. Pacira Ltd., DepoCyte (cytarabinum)
13. Pfizer Europe MA EEIG, Cytosar (cytarabinum)
14. Ebewe Pharma, Ges.m.b.H Nfg. KG, Mitoxantron AP (mitoxantronum)
15. Amgen Europe B.V., Neupogen (filgrastimum)
16. Hospira UK Ltd., Nivestim (filgrastimum)
17. Sandoz GmbH, Zarzio (filgrastimum)
18. Teva GmbH, Tevagrastim (filgrastimum)
19. Teva GmbH, Tevagrastim (filgrastimum)

Źródło: OBWIESZCZENIE PREZESA URZĘDU REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH, WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia, Warszawa, dnia 21 marca 2014 r. Poz. 45



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Atriance (nelarabina), 5 mg/ml, roztwór do infuzji, 6 fiolek, EAN 5909990056736, w ramach chemioterapii 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, zostały przekazane do AOTM dnia 11 sierpnia 2014 r. pismem znak MZ-PLR-460-21428-1/KB/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- ██████████ Nelarabina (Atriance<sup>®</sup>) 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, Kraków 2014
- ██████████ Nelarabina (Atriance<sup>®</sup>) 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 ekonomiczna dla leku sierocego Atriance<sup>®</sup> stosowanego w chorobie rzadkiej, Kraków 2014
- ██████████ Nelarabina (Atriance<sup>®</sup>) 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 wpływu na system ochrony zdrowia dla leku sierocego Atriance<sup>®</sup> stosowanego w chorobie rzadkiej, Kraków 2014
- ██████████ Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Atriance<sup>®</sup> (nelarabina), Kraków 2014

Pismem z dnia 18 września 2014 r., znak AOTM-OT-4352-3(15)/ACh\_KD/2014, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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 (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Pismem z dnia 22 września 2014 r., znak MZ-PLR-4610-384/KWA/14, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy GSK Services Sp. z o.o. z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności. Dnia 8 października 2014 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministerstwa Zdrowia, znak MZ-PLR-4610-506/KB/14, przekazujące Agencji uzupełnienia wnioskodawcy. Wnioskodawca uzupełnił wszystkie braki wskazane przez Agencję. Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniły wszystkie wymagania minimalne określone ww. rozporządzeniu.

Dodatkowo pismem z dnia 15 października 2014 r. znak: MZ-PLA-4610-202/DJ/14, MZ wystąpiło z prośbą o uwzględnienie w analizie weryfikacyjnej przygotowywanej dla leku Atriance (nelarabina) co najmniej 25 % obniżenia ceny produktu leczniczego Evoltra (klofarabina) w przypadku kontynuacji refundacji w zakresie wskazań wymienionych w załączniku C.66. do obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Prośba MZ wynikała z faktu, iż zgodnie z 13 ust. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w pierwszej decyzji administracyjnej wydanej po zaistnieniu okoliczności, o których mowa w art. 11 ust. 3, urzędowa cena zbytu nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu określonej w poprzedniej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją.

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy zawierający nelarabinę tj. Atriance był przedmiotem obrad AOTM. Wydane w tej sprawie stanowisko i rekomendację przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RP nr 254/2014 z dnia 25 sierpnia 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 204/2014 z dnia 25 sierpnia 2014 r.</p> <p>w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0 i C83.5 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej</p>	<p><b>Zalecenia:</b></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne usunięcie świadczenia</b> obejmującego podawanie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna) i C83.5 (chłoniak nieziarniczy limfoblastyczny (rozlany)), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Stosowanie nelarabiny powinno być ograniczone do leczenia ratunkowego, chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, którzy mają szanse na przeszczepienie komórek krwiotwórczych.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>(...) Nelarabina wskazana jest w ramach chemioterapii ratunkowej 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. W obydwu tych schorzeniach nelarabina uzyskała status leku sierocego.</p> <p>Ze względu na małą liczbę leczonych pacjentów i ich ciężki stan kliniczny, spowodowany nieskutecznością dotychczasowego leczenia lub wznową choroby, brak jest mocnych dowodów naukowych na zasadność zastosowania nelarabiny (nazwa firmowa Atriance) w skojarzeniu ze standardową chemioterapią. Lek jest jednak zalecany klinicznie przez wiele krajów, jako "ostatnia deska ratunku" szczególnie dla młodych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i nieziarniczym chłoniakiem limfoblastycznym z komórek T. (...)</p> <p>Lek jest drogi i jego cena powinna być znacząco obniżona.</p>	<p><b>Zalecenia:</b></p> <p>Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0 ostra białaczka limfoblastyczna; C83.5 chłoniak nieziarniczy limfoblastyczny (rozlany), realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Prezes Agencji, <b>uważa za zasadne usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podawanie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna) i C83.5 (chłoniak nieziarniczy limfoblastyczny (rozlany)), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>(...)</p> <p>Populacja pacjentów, dla których nelarabina stanowi potencjalną opcję terapeutyczną, jest niewielka, jednak stosunek możliwych do uzyskania korzyści zdrowotnych do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych nakazuje zachowanie dużej ostrożności.</p> <p>Opisane w literaturze występowanie neurologicznych działań niepożądanych podczas stosowania nelarabiny, w tym paraplegii, potwierdza, że neurotoksyczność nelarabiny jest zasadniczym ograniczeniem możliwości jej stosowania.</p> <p>Ze względu na brak badań klinicznych porównujących nelarabinę z jakąkolwiek inną opcją medyczną odstąpiono od wykonania analizy ekonomicznej, a ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej oraz danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej przy realizacji ww. świadczenia w ocenianym wskazaniu odstąpiono od wykonania analizy wpływu na budżet.</p> <p>Koszty terapii nelarabiną są niewspółmierne w stosunku do możliwych do uzyskania korzyści zdrowotnych.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 200/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 163/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p> <p>w sprawie usunięcia świadczenia</p>	<p><b>Zalecenia:</b></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne usunięcie</b> świadczenia obejmującego podawanie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C84.5 (inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Nelarabina jest prolekiem dla analogu deoksyguanozyny ara-G. Wykazuje ona skuteczność w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną</p>	<p><b>Zalecenia:</b></p> <p>Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nelarabiny we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C84.5.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji</b></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że wobec braku dowodów naukowych dotyczących stosowania nelarabiny w leczeniu innych</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>gwarantowanego obejmującego podanie nelarabiny we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C84.5, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p>T-komórkową (T-ALL) lub na chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego. Wskazania rejestracyjne obejmują chorych, u których nie było reakcji na leczenie, lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii. Brak jest jednocześnie w piśmiennictwie jakichkolwiek danych, które uzasadniałyby stosowanie nelarabiny w grupie chorych na inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T. Zdaniem Rady chłoniaki z komórek T to grupa niezwykle niejednorodna pod względem biologicznym i klinicznym, nie można, zatem, bezkrytycznie zakładać, że skuteczność udokumentowana w T-ALL i chłoniaku limfoblastycznym obejmować będzie także inne typy chłoniaków T-komórkowych. Brak jest zaleceń dla stosowania nelarabiny w innych i nieokreślonych chłoniakach z komórek T w odnalezionych rekomendacjach klinicznych.</p>	<p>i nieokreślonych chłoniaków z komórek T (ICD-10: C84.5), finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych nie znajduje uzasadnienia. Niejednorodność kliniczna i biologiczna chłoniaków nie pozwala na założenie, iż skuteczność terapii będzie taka sama jak ta udokumentowana w badaniach dla wskazań rejestracyjnych nelarabiny.</p> <p>Podawanie nelarabiny w innych i nieokreślonych chłoniakach z komórek T nie jest technologią zalecaną w dostępnych rekomendacjach klinicznych dotyczących leczenia chłoniaków. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych zalecających finansowanie ocenianej technologii medycznej we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Z uwagi na powyższe, Prezes Agencji rekomenduje zaprzestanie finansowania nelarabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C84.5, w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 268/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.</p> <p>Rekomendacja nr 183/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p> <p>w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0, C83.0, C83.5, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p><b>Zalecenia:</b></p> <p>Rada Przejrzystości uważa <b>za zasadne usunięcie</b> nelarabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C83.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa <b>za niezasadne usunięcie nelarabiny</b> w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0, C83.5 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>(...)</p> <p>W związku z faktem, iż brak jest dowodów na skuteczność nelarabiny we wskazaniach innych niż wymienione we wskazaniach rejestracyjnych, stosowanie nelarabiny w leczeniu rozlanego chłoniaka nieziarniczego z małych komórek (C83.0) nie ma uzasadnienia. Także według dostępnych wytycznych klinicznych nelarabina stanowi opcję terapeutyczną jedynie w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek T (T-ALL) oraz rozlanych chłoniaków limfoblastycznych z komórek T (T-LBL) (NCCN 2013 i NCI 2013), jako lek stosowany w ramach chemioterapii ratunkowej, po wznowie lub braku odpowiedzi na wcześniejszą terapię.</p>	<p><b>Zalecenia:</b></p> <p>Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nelarabiny w rozpoznaniu klasyfikowanym do kodu ICD-10: C83.0.</p> <p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nelarabiny w rozpoznaniach klasyfikowanych jako ICD-10: C91.0 oraz 83.5.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że w przypadku rozpoznania chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek (ICD-10: C83.0) brak jest dowodów naukowych uzasadniających stosowanie nelarabiny. Dodatkowo ChPL wskazuje, iż z uwagi na fakt, że limfocyty T są bardziej wrażliwe niż limfocyty B na cytotoksyczne działanie nelarabiny, lek jest wskazany wyłącznie w chłoniakach z komórek T, które według klasyfikacji ICD 10 zaakceptowanej przez WHO nie należą do kodu C83.0.</p> <p>Nieliczne dowody naukowe potwierdzają natomiast korzyść kliniczną z terapii nelarabiną u pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C91.0 oraz 83.5. W badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie nelarabiny wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi całkowitej w zależności od liczby wcześniejszych terapii u 24%-48% pacjentów. Zasadność stosowania leku w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek T (T-ALL) oraz rozlanych chłoniaków limfoblastycznych z komórek T (T-LBL) jako chemioterapii ratunkowej, po wznowie lub braku odpowiedzi na wcześniejszą terapię, potwierdzają także amerykańskie wytyczne kliniczne i europejskie rekomendacje finansowe.</p>
<p>Stanowisko nr 13/04/2009 z dnia 16.02. 2009 r. w sprawie finansowania nelarabiny (Atriance®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem</p>	<p><b>Zalecenia:</b></p> <p>RP <b>rekomenduje finansowanie</b> ze środków publicznych nelarabiny w przedmiotowym wskazaniu w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, pod warunkiem uzyskania kosztu terapii zbliżonego do poziomu efektywności kosztowej, zalecanego przez WHO.</p>	<p>brak</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
limfoblastycznym T-komórkowym, po niepowodzeniu dwóch obowiązujących schematów leczenia, kwalifikujących się do przeszczepu szpiku kostnego	<b>Uzasadnienie:</b> Nelarabina jest najbardziej skuteczną terapią dla pacjentów z T-ALL i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, po niepowodzeniu dwóch obowiązujących standardowych schematów chemioterapii, która może doprowadzić do remisji choroby i umożliwić całkowite wyleczenie poprzez przeszczep szpiku kostnego. Ze względu na bardzo wysoki koszt terapii, poważne działania niepożądane oraz potrzebę dalszych badań nad efektywnością kliniczną nelarabiny, finansowanie powinno odbywać się w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ. Umożliwi to także prawidłowe kwalifikowanie chorych do terapii oraz prowadzenie rejestru efektywności i bezpieczeństwa leczenia.	

### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące ostrej białaczki limfoblastycznej lub chłoniaka limfoblastycznego

Dokumenty Nr i data wydania	Rozpoznanie	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
<b>erwinia L-asparaginaza</b>			
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 244/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r.  Rekomendacja nr 194/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r.	leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez <i>Escherichia coli</i> (kod ICD-10: C91.0)	<b>Zalecenia:</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej Erwinia L-asparaginaza we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (kod ICD-10: C91.0) u pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez <i>Escherichia coli</i> jako świadczenia gwarantowanego. Z uwagi na wysoki koszt terapii, leczenie produktem Erwinia L-asparaginaza powinno być ograniczone do tych pacjentów, u których terapia innymi lekami zostanie wyczerpana.	<b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej Erwinia L-asparaginaza we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez <i>Escherichia coli</i> (kod ICD-10: C91.0) jako świadczenia gwarantowanego.
<b>lenalidomid</b>			
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 199/2014 z dnia 30 czerwca 2014r.  Rekomendacja nr 162/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r.	ICD-10: C83	<b>Zalecenia:</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83 (chłoniak niezłośliwy rozlany), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.	<b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie lenalidomidu we wskazaniu identyfikowanym kodem ICD-10: C83 chłoniak niezłośliwy rozlany, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej.
<b>Meaxin (imatinib)</b>			
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 142 i 143 /2014 z dnia 19 maja 2014 r.  Rekomendacja nr 126/2014 z dnia 19 maja 2014 r.	ICD-10 C91 w zakresie wskazań zarejestrowanych	<b>Zalecenia:</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Meaxin (imatinibum), tabl. powł., 400 mg, 30 tab., kod EAN: 5909991053963, we wskazaniu: ICD-10 C91 w zakresie wskazań zarejestrowanych, w ramach istniejącej grupy limitowej.	<b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Meaxin, w ramach kategorii dostępności refundacyjnej, lek stosowany w chemioterapii we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia” z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.

Dokumenty Nr i data wydania	Rozpoznanie	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
<b>erwinia L-asparaginaza</b>			
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 122/2014 z dnia 22 kwietnia 2014r.  Rekomendacja nr 109/2014 z dnia 22 kwietnia 2014r.	ICD-10: C82.9 i C83.5	<b>Zalecenia:</b> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie erwinia L-asparaginazy w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C83.5 (chłoniaki niezłaznicze rozlane: limfoblastyczny (rozłany)), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.	<b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie Erwinia L-asparaginazy w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83.5 (chłoniaki niezłaznicze rozlane: limfoblastyczny (rozłany))
<b>nilotynib</b>			
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.  Rekomendacja nr 19/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.	ICD-10 C91.0	<b>Zalecenia:</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie nilotynibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.	<b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nilotynibu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna).
<b>bortezomib</b>			
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.  Rekomendacja nr 21/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.	ICD-10 C91.0	<b>Zalecenia:</b> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie bortezomibu w rozpoznaniu ostra białaczka limfoblastyczna (kod ICD-10 C91.0) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego bortezomib, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.	<b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie bortezomibu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna).
<b>bendamustyna</b>			
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.  Rekomendacja nr 22/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.	ICD-10: C84.4, C91, C91.4	<b>Zalecenia:</b> Rada uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawane bendamustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C91 (białaczka limfatyczna) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.	<b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie bendamustyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91 (białaczka limfatyczna), za wyjątkiem białaczki włochatokomórkowej (hairycell) (C91.4).

Dokumenty Nr i data wydania	Rozpoznanie	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
<b>lenalidomid</b>			
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.  Rekomendacja nr 20/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.	ICD-10 C91.0	<b>Zalecenia:</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w ostrych białaczkach limfoblastycznych (ICD-10 C91.0) w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.	<b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna).
<b>Erwinase</b>			
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 219/2013 z dnia 21 października 2013r.  Rekomendacja Prezesa AOTM nr 144/2013 z dnia 21 października 2013 r.	ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.0)	<b>Zalecenia:</b> Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej.	<b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> gwarantowanego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
<b>klofarabina</b>			
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 3/2012 z dnia 16 stycznia 2012r.  Rekomendacja nr 2/2012 Prezesa AOTM z dnia 16 stycznia 2012 r.	<b>leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL)</b> 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.	<b>Zalecenia:</b> <b>Usunięcie świadczenia</b> gwarantowanego z „programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” <b>i finansowanie</b> w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, jedynie u chorych kwalifikujących się do SCT. <b>Uzasadnienie:</b> W związku z faktem, że jak dotąd [tj. na dzień 16.01.2012] nie powstał program zdrowotny obejmujący leczenie III rzutu ostrych białacek limfoblastycznych klofarabiną, po powtórny rozpatrzeniu sprawy Rada rekomenduje włączenie klofarabiny do katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.  Dzięki możliwości uzyskania u znacznego odsetka pacjentów całkowitej remisji i dokonania SCT. Powinien być więc łatwiej dostępny niż ma to miejsce przy obecnym sposobie finansowania. Kluczowe uzasadnienie jest zawężenie stosowania klofarabiny do grupy chorych będących kandydatami do przeszczepu (jako terapii ratunkowej, dającej możliwość wyleczenia), natomiast finansowanie klofarabiny jako terapii paliatywnej nie jest celowe (uzyskiwana jest tylko krótkotrwała remisja, bez szans na wyleczenie, a toksyczność leku jest znaczna).	<b>Zalecenia:</b> Prezes AOTM <b>rekomenduje zmianę sposobu finansowania</b> świadczenia opieki zdrowotnej, poprzez usunięcie go z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej <b>i podjęcie finansowania w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii</b> , z zastrzeżeniem stosowania go u chorych, którzy kwalifikują się do SCT. <b>Uzasadnienie:</b> Stosowanie przedmiotowego świadczenia u chorych kwalifikujących się do SCT może stanowić ono postępowanie pomostowe do allotransplantacji szp ku, jako jedynej metody rokującej wyleczenie w tej grupie chorych.  Istnieją dowody potwierdzające uzyskanie korzyści w zakresie odpowiedzi na leczenie, mediany czasu trwania remisji oraz mediany przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych uprzednio kilkoma obciążającymi terapiami przeciwnowotworowymi.

Dokumenty Nr i data wydania	Rozpoznanie	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
<b>doksorubicyna liposomalna (Myocet)</b>			
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83 /2012 z dnia 24 września 2012 r.  Rekomendacja nr 73/2012 z dnia 24 września 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	leczenie chłoniaków nieziarniczych.	<b>Zalecenia:</b> Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej u pacjentów z rozpoznaniem NHL, leczonych z zastosowaniem schematu R-CHOP, u których przekroczona została skumulowana dawka życiowa antracyklin (500 mg/m <sup>2</sup> ).	<b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej ani dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej.
<b>Levact (bendamustyna)</b>			
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 29/2011 z dnia 11 kwietnia 2011r.  Rekomendacja nr 21/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 11 kwietnia 2011 r.	Leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.	<b>Zalecenia:</b> Rada Konsultacyjna uważa za <b>zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego poprzez umieszczenie go w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</b>	<b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji <b>rekomenduje zmianę sposobu finansowania</b> świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez umieszczenie bendamustyny w omawianym wskazaniu, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.
<b>idarubicyna (Zavedos®).</b>			
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 75 /2011 z dnia 22 sierpnia 2011 r.  Rekomendacja nr 60/2011 Prezesa AOTM z dnia 22 sierpnia 2011 r.	Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej	<b>Zalecenia:</b> <b>Pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego.</b>  <b>Uzasadnienie:</b> Podstawą leczenia w ALL są antracykliny, z reguły wchodzące w skład protokołów chemioterapii skojarzonej. Obecnie są to daunorubicyna i epirubicyna, a w ramach ratunkowego protokołu FLAG-Ida –idarubicyna. W razie niedostępności innych antracyklin (daunorubicyny i epirubicyny) idarubicyna może być lekiem zamiennym w protokołach leczenia ALL. Lek jest stosunkowo rzadko stosowany, wobec czego usuwanie go z listy świadczeń gwarantowanych będzie miało niewielkie skutki ekonomiczne. Lek ma podobną skuteczność w opiniowanym wskazaniu jak inne antracykliny, choć istnieją pewne zastrzeżenia co do jego bezpieczeństwa w porównaniu z daunorubicyną.	<b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych przedmiotowego świadczenia. <b>Uzasadnienie:</b> Antracykliny są podstawą leczenia w ALL i z reguły wchodzą w skład protokołów chemioterapii skojarzonej. Idarubicyna jest stosunkowo rzadko stosowana, w związku z tym usuwanie jej z wykazu świadczeń gwarantowanych będzie miało niewielkie skutki ekonomiczne. Ze względu na skuteczność idarubicyny podobną do skuteczności innych antracyklin, finansowanie leku powinno mieć miejsce pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu daunorubicyny.
<b>klofarabina (Evoltra®)</b>			
Stanowisko RK nr 41/12/2009 z dnia 8 czerwca 2009 r.	leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej	<b>Zalecenia:</b> <b>Rada rekomenduje niefinansowanie</b> ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ALL, w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. <b>Uzasadnienie:</b> Dostępne wyniki badań wskazują, że klofarabina umożliwia uzyskanie remisji i przeprowadzenie przeszczepu szpiku	<b>Zalecenia:</b> n/d <b>Uzasadnienie:</b> n/d

Dokumenty Nr i data wydania	Rozpoznanie	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
		kostnego u ki kunastu procent pacjentów z ALL oporną na inne leki. Jest to jednak lek o bardzo wysokiej toksyczności i powinien być stosowany wyłącznie przez doświadczone zespoły, w ściśle określonych wskazaniach i sytuacjach klinicznych. Dostępne dane wskazują, że koszty uzyskania efektów zdrowotnych są dużo wyższe od rekomendowanych przez WHO. Zasadne mogłoby być rozważenie utworzenia terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia III rzutu ostrych białaczek limfoblastycznych, który mógłby obejmować klofarabinę.	

Źródła: <http://www.aotm.gov.pl/>



## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) i chłoniaki limfoblastyczne (LBL, *lymphoblastic lymphoma*) są określane wspólnym mianem nowotworów z komórek prekursorowych limfocytów. Cechują się obecnością małych lub średniej wielkości komórek blastycznych ze skąpą cytoplazmą i umiarkowanie zbitą bądź luźną strukturą chromatyny jądrowej w szpiku i krwi (ALL). Pierwotnie rzadko zajęte są węzły chłonne lub inne struktury pozaszpikowe (LBL). Dla ALL nacieczenie szpiku jest równe lub wyższe niż 20%, dla LBL niższe niż 20%. WHO klasyfikuje T-ALL i T-LBL (ICD - 10:C91 i C83.5) jako jedną jednostkę chorobową, jednak różne genetyczne podłoże obu tych schorzeń może tłumaczyć różne objawy kliniczne i odpowiedź na leczenie. Typowe miejsca nawrotu choroby różnią się. W T-LBL nawrót jest miejscowy, a w T-ALL układowy. Mediana czasu do nawrotu choroby wynosi około 10 miesięcy u pacjentów z T-LBL i 12-13 miesięcy u pacjentów T-ALL<sup>1</sup>. T-ALL jest agresywnym nowotworem tymocytów (komórek prekursorowych limfocytów T). Proces nowotworowy jest zapoczątkowany w grasicy, w trakcie choroby tworzą się przerzuty do innych organów<sup>2</sup>. W przypadku T-LBL przerzuty tworzą się głównie w grasicy i węzłach chłonnych.

### Epidemiologia

Częstość występowania ostrych białaczek limfoblastycznych jest zależna od wieku. Obie postaci ALL/LBL występują najczęściej w wieku dziecięcym. Zachorowalność wśród dorosłych szacuje się na 0,5–1,5/100 000 i jest ona największa u osób starszych (> 65 lat)<sup>3</sup>. 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)<sup>4 56</sup>.

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<sup>6 7 8</sup>. Około 15% dzieci oraz 25% dorosłych z T-ALL poddawanych jest trzeciej linii chemioterapii rocznie<sup>9</sup>.

Częstość występowania chłoniaków niezziarnicznych (NHL, ang. *non-Hodgkin's lymphoma*) wynosi 2-18/100 000 mężczyzn oraz 1-11/100 000 kobiet<sup>4 10</sup>. W Polsce zapadalność na chłoniaki niezziarniczne w populacji ogólnej szacuje się na 14-18/100 000 osób<sup>11</sup>. Zgodnie z danymi wnioskodawcy w Polsce występuje kilkanaście nowych przypadków zachorowań na 100 000 mieszkańców rocznie.

Wnioskodawca w oparciu o opinię eksperta medycznego [REDAKTOR] podaje, w Polsce na ostrą białaczkę limfoblastyczną T-komórkową choruje rocznie około 20-30 dzieci z czego u około 10 chorych nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii. W przypadku chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego u około 5 chorych u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii. Każdego z tych chorych należy traktować, jako potencjalnego kandydata do przeszczepu komórek krwiotwórczych.

Wnioskodawca w oparciu o opinię eksperta medycznego [REDAKTOR] podaje, że część dorosłych pacjentów, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa 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. Według [REDAKTOR] na ostrą białaczkę T-komórkową zapada rocznie około 50 osób, z czego u około 20 pacjentów występuje brak odpowiedzi na leczenie II linii, z czego 13 pacjentów kwalifikuje się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych i tym samym ma wskazanie do leczenia nelarabiną. Wg [REDAKTOR] na T-LBL zapada rocznie około 20 osób, z czego około u 10 nie wystąpi odpowiedź na II linię leczenia. Z tej liczby około 7 pacjentów będzie się kwalifikowało do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych i tym samym ma wskazanie do leczenia nelarabiną.

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<sup>12</sup>.

## Etiologia i patogeneza

Przyczyną patogenetyczną rozwoju T-ALL/T-LBL są mutacje powstających we wczesnych etapach różnicowania limfoblastów T. Powodują one deregulację szlaków cyklu komórkowego, wzrostu komórki i jej proliferacji, przebudowy chromatyny oraz różnicowania i samoodnowy limfocytów T<sup>13</sup>. Skutkami tych mutacji są zahamowanie dojrzewania i nadmierna proliferacja. Z czasem dochodzi do wyparcia prawidłowych komórek szpiku oraz uwalniania limfoblastów do krwi. Czynniki ryzyka T-ALL przedstawiono w Tabeli 3.

**Tabela 3. Czynniki ryzyka zachorowani na ostrą białaczkę limfoblastyczną**<sup>14 15 16</sup>.

Czynniki ryzyka T-ALL
Płeć męska
Wiek (2-5 lat)
Rasa biała
Aktywacja kaskady onkogenów przez czynniki środowiskowe: promieniowanie <i>in utero</i> , benzen, toluen, ksylen, barwniki anilinowe, pochodne chlorowe węglowodorów, promieniowanie jonizujące. Wykazano aktywację <i>ets-1</i> , <i>H-ras 1</i> , <i>myb</i> , <i>abl</i> 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)
Nerwiakowłókniakowatość typu I (neurofibromatoza typ I)
Zespół Blooma, Zespół Schwachmana Zespół Li-Fraumeni, Zespół Wiskott-Aldrich, Niedokrwiłość Fanconiego
Histiocytoza komórek Langerhansa
Zespół ataksja-teleangiektazja ( <i>Ataxia telangiectasia</i> )

## Obraz kliniczny

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

- objawy wynikające z nacieczenia szpiku i związanej z tym neutropenii (zakażenia, częstsze, dłużej trwające infekcje), niedokrwiłości (osłabienie) i małopłytkowości (skaza krwotoczna, krwawienia, siniaki na skórze), nacieki kości blastami (ból kostne)
- objawy zajęcia narządów i tkanek pozaszpikowych: śledziony (splenomegalia), wątroby (hepatomegalia), węzłów chłonnych (limfadenopatia), ośrodkowego układu nerwowego (ból głowy, nudności, wymioty, zaburzenia świadomości i in.), śródpiersia (duszność, zespół żyły głównej górnej), jąder (powiększenie);
- objawy ogólne, takie jak gorączka, zmniejszenie masy ciała, potliwość, uczucie zmęczenia<sup>17</sup>.

## Diagnostyka i kryteria rozpoznania

Według aktualnie obowiązujących kryteriów diagnostycznych do ustalenia rozpoznania ALL u dorosłych zgodnie z klasyfikacją WHO 2008 niezbędne są: diagnostyka cytomorfologiczna, badanie fenotypu komórek białaczkowych metodą fluorymetrii przepływowej, ocena kariogramu oraz badanie aberracji genowych metodami biologii molekularnej<sup>18</sup>.

Podstawą rozpoznania wstępnego jest stwierdzenie  $\geq 20\%$  limfoblastów białaczkowych we krwi lub szpiku. W przypadkach z rozrostem guzowatym i odsetkiem blastów w szpiku  $< 20\text{-}25\%$  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)<sup>4 3</sup>.

## Leczenie i cele leczenia

Nowoczesne protokoły terapeutyczne zapewniają wysokie wskaźniki wyleczenia (u 75% dzieci i u 50% dorosłych). Jednak osoby z pierwotnie oporną postacią choroby lub osoby u których obserwuje się nawroty mają niższe wskaźniki wyleczenia<sup>13</sup>.

### 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. Rozpoznanie podtypu CD1a+ w T-ALL uważane jest za korzystny czynnik prognostyczny;
- określić standardowe czynniki prognostyczne w tym 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<sup>18 19</sup>.

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<sup>3</sup>. 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<sup>18</sup>.

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<sup>3</sup>.

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

Przedleczenie: prednizon

Indukcja I: prednizon, winkrystyna, daunorubicyna, PEG-Asparaginaza

Indukcja II (FLAM): fludarabina; cytarabina, mitoksantron

Indukcja II (miniFLAM): fludarabina, cytarabina, mitoksantron

Indukcja II (FLAM-CAMP): fludarabina, cytarabina, mitoksantron, alemtuzumab

Konsolidacja I: metotreksat, deksametazon, etopozyd

Konsolidacja II: cyklofosfamid, cytarabina, PEG--Asparaginaza

Konsolidacja III: metotreksat, deksametazon, etopozyd

Podtrzymywanie: prednizon, winkrystyna, daunorubicyna, merkaptopuryna, metotreksat

Podtrzymywanie po auto-HSCT: merkaptopuryna + metotreksat

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

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

Przedleczenie: deksametazon

Indukcja I: deksametazon, winkrystyna, daunorubicyna, PEG-asparaginaza

Indukcja II: cyklofosfamid, cytarabina, merkaptopuryna

Konsolidacja I, II, III: metotreksat, cytarabina

Podtrzymywanie: prednizon, winkrystyna, daunorubicyna, merkaptopuryna, metotreksat

Podtrzymywanie po auto-HSCT: merkaptopuryna + metotreksat.

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

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

Intensywność chemioterapii może tu być znacznie mniejsza. W przypadku wystąpienia toksyczności redukcja dawek powinna dotyczyć cytostatyków, a nie imatynibu. W każdym przypadku należy dążyć do wykonania allo-HSCT. W razie uzyskania molekularnej CR, przy braku zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, można rozważyć auto-HSCT z leczeniem podtrzymującym za pomocą TKI.

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

Przedleczenie: prednizon

Indukcja I: prednizon, winkrystyna, daunorubicyna, imatynib

Konsolidacja I: metotreksat, deksametazon, etopozyd, imatynib

Konsolidacja II: cyklofosfamid, cytarabina, imatynib

Podtrzymywanie po auto-HSCT: imatynib lub dazatynib (leczenie do wystąpienia ewentualnego nawrotu lub nietolerancji).

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

Przedleczenie: deksametazon

Indukcja I: deksametazon, winkrystyna, imatynib

Konsolidacja I, III, V: metotreksat, asparaginaza, imatynib

Konsolidacja II, IV, VI: cytarabina, imatynib

Podtrzymywanie: imatynib

Na każdym etapie obowiązuje dokanałowe stosowanie cytostatyków w ramach profilaktyki nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym. Wszystkie cykle leczenia indukującego i konsolidującego powinny być wspomagane stosowaniem czynników wzrostu kolonii granulocytowych. Stosowanie metotreksatu i.v. w osłonie folinianu wapnia i.v.<sup>17</sup>

**Leczenie wznowy T-ALL/T-LBL**

Zgodnie z zaleceniami Polskiej Pediatricznej Grupy Leczenia Białaczek i Chłoniaków w przypadku nawrotów ostrej białaczki limfoblastycznej/chłoniaka limfoblastycznego w populacji dzieci stosuje się obecnie protokół BFM ALL REZ 2002<sup>20</sup>. Obecnie trwają prace nad wdrożeniem nowego protokołu chemioterapii IntReALL 2010<sup>20 21</sup> 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<sup>19 22 23</sup>. Podmiot wnioskodawca podaje, że pacjenci z chłoniakami limfoblastycznymi podobnie jak z ostrą białaczką limfoblastyczną wymagają agresywnych kombinacji w ramach kolejnych cykli chemioterapii.

**Brak reakcji na leczenie**

Podmiot wnioskodawca podaje, że 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.

**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.

Wnioskodawca podaje, że zgodnie z opinią eksperta medycznego nie ma ustalonych protokołów leczenia we wnioskowanym 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 klofarabiną w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem, natomiast dorosłym pacjentom podaje się schemat FLAM (fludarabina/cytarabina/mitoksantron). Według eksperta medycznego podmiotu wnioskodawcy, [REDACTED], klofarabina podawana w monoterapii nie jest standardowym postępowaniem w Polsce i podaje się ją 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*)<sup>17</sup>.

### Przebieg naturalny i rokowanie

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<sup>4</sup>.

Obserwuje się zależność rokowania od podtypu ALL. W przypadku T-ALL częstość remisji jest duża, ale notuje się wczesne nawroty, jeżeli leczenie nie jest dostatecznie intensywne. Znaczenie kategorii ryzyka może ulegać zmianie w miarę postępu leczenia<sup>4</sup>.

Wznowy T-ALL są nadal znaczącym problemem w onkologii. 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<sup>24</sup>.

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 pediatrycznej dochodzi do nawrotu choroby w ciągu pierwszych 5 lat od uzyskania remisji<sup>8 24</sup>. 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 alotransplantacja komórek hematopoetycznych (alloH SCT) jest leczeniem docelowym<sup>24</sup>. 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<sup>18</sup>.

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Atriance, 5 mg/ml, roztwór do infuzji, 6 fiolek, EAN 5909990056736
Substancja czynna	nelarabina
Droga podania	dożylna
Mechanizm działania	Metabolit nelarabiny ara-GTP gromadzi się w blastach białaczkowych. Pozwala to 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. <i>In vitro</i> , limfocyty T są bardziej wrażliwe niż limfocyty B na cytotoksyczne działanie nelarabiny.

Źródło: ChPL Atriance

## 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	22 sierpnia 2007 -
Wnioskowane wskazanie	Leczenie 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, <u>kwalfikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.</u>
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	U pacjentów otrzymujących nelarabinę zaleca się stosowanie dożylnego nawadniania, zgodnie ze standardowymi procedurami stosowanymi w celu opanowania hiperurykemii u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza. U pacjentów z ryzykiem hiperurykemii należy rozważyć zastosowanie allopurynolu Należy systematycznie badać pełną morfologię krwi, w tym liczbę płytek <b>Dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej):</b> zalecana dawka nelarabiny u dorosłych wynosi 1500 mg/m <sup>2</sup> , podawana dożylnie w ciągu dwóch godzin, w dniu 1., 3. i 5., i powtarzana co 21 dni. <b>Dzieci i młodzież (w wieku 21 lat i poniżej):</b> zalecana dawka nelarabiny u dzieci i młodzieży wynosi 650 mg/m <sup>2</sup> , 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/m <sup>2</sup> jak i dawkę 1500 mg/m <sup>2</sup> . 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.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Nelarabina posiada jedno zarejestrowane wskazanie, jednak różni się ono nieco od wnioskowanego nie wskazaniem na możliwość wykonania przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. Nelarabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (sodu chlorek, kwas solny (do ustalenia pH), sodu wodorotlenek (do ustalenia pH))
Lek sierocy	TAK, we wnioskowanym wskazaniu (16.06.2005, (EU/3/05/293))

Źródło: ChPL Atriance

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human\\_orphan\\_000358.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human_orphan_000358.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b)

## 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	Bezpłatne
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) oraz chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL), u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalfikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we 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

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Nelarabina
USA	NCCN 2014 <sup>25</sup>	<p>ICD-10: C.91.0</p> <p>U dorosłych i dzieci od 15 r.ż. z Ph+ ALL wskazuje się następujące opcje terapeutyczne: wzięcie udziału w badaniu klinicznym lub leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) +- chemioterapia lub leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) +- kortykosteroidy lub allogeniczna transplantacja komórek macierzystych</p> <p>U dorosłych i dzieci od 15 r.ż. z Ph- ALL wskazuje się następujące opcje terapeutyczne: wzięcie udziału w badaniu klinicznym lub allogeniczna transplantacja komórek macierzystych</p> <p>W leczeniu chemoterapeutycznym u tych pacjentów stosuje się: schematy zawierające klofarabinę, schematy zawierające cytarabinę, kombinacje zawierające lek alkilujący, <b>nelarabinę (w przypadku T-ALL)</b>, protokół Augmented hyper-CVAD, winkrystyna liposomalna. Wszystkie schematy obejmują profilaktykę CNS oraz terapię systemową.</p>	+
USA	NCI, 2014 <sup>26 27</sup>	<p>ICD-10: C91.0 i C83.5</p> <p>U pacjentów ze wznową stosuje się reindukcję i allogeniczny BMT, radioterapię paliatywną (przy objawach wznowy) i dazatynib (w przypadku ALL Ph+).</p> <p>Leczenie dzieci z ALL ze wznową w szp ku kostnym obejmuje: chemioterapię reindukcyjną 4-lekową (zbliżoną do zastosowanej w I linii lub schemat alternatywny obejmujący wysokie dawki metotreksatu i cytarabiny; wyniki przeprowadzonych badań wskazują na zastosowanie następujących leków: doksorubicyna, idarubicyna, klofarabina + cyklofosfamid+ etopozyd, bortezomib + winkrystyna +deksametazon+ peg-asparaginaza+ doksorubicyna ). U pacjentów z T-ALL ze wznową obserwowany jest niższy odsetek odpowiedzi na chemioterapię reindukcyjną w porównaniu z populacją B-ALL. U pacjentów z I wznową w szpiku na uzyskanie odpowiedzi pozwala monoterapia z zastosowaniem <b>nelarabiny</b>. Remisję uzyskano u pacjentów z nawrotem lub T-ALL nie odpowiadającą na leczenie po zastosowaniu terapii skojarzonej nelarabina + cyklofosfamid + etopozyd. Po uzyskaniu 2 remisji, ze względu na słabe wyn ki chemioterapii postrindukcyjnej, w tej grupie pacjentów stosuje się HSCT niezależnie od czasu do wystąpienia wznowy. W leczeniu LBL schemat postępowania jest podobny do ALL.</p> <p>Populacja pediatryczna LBL: schemat BFM.</p>	+
Polska	Polska Pediatryczna Grupa ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków <sup>14</sup>	<p>Dzieci ze wznową ALL leczone są według programu ALL-REZ BFM 2002, który w zależności od immunofenotypu, lokalizacji i czasu wystąpienia wznowy wyróżnia 4 grupy ryzyka od S1 (najmniejsze ryzyko) do S4 (największe ryzyko). Ponadto w ramach grupy S2, w zależności wyżej wymienionych czynników oraz w zależności od występowania translokacji (9; 22) i leukocytozy blastycznej w chwili wykonania wznowy, wyróżnia się 4 podgrupy od A do D. Aktualne, szczegółowe wskazania do allo-HSCT u dzieci z ALL w II CR lub w kolejnej remisji ustala, z uwzględnieniem wymienionych grup ryzyka oraz typu dawcy, program ALL-SCT I-BFM 2006.</p>	-

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Nelarabina
Francja	Prescrire 2008 <sup>28</sup>	<u>ICD-10: C91.0</u> Brak jest konsensusu dotyczącego terapii w przypadku nawrotu po chemioterapii indukcyjnej (winkrystyna + prednizon i antracyklina z/bez asparaginazy). Podejmowane były próby wykorzystania różnych kombinacji lekowych. Prognozę pacjentów wyraźnie poprawia BMT lub SCT. Dostępna jest niewiele danych na temat leczenia po wielu wznowach choroby. Nelarabina jest lekiem chemicznie zbliżonym do klofarabiny, stosowanej u dzieci. Brak jest badań porównujących nelarabinę z kolejną chemioterapią lub lekiem cytotoksycznym z tej samej rodziny. Dostępność jedynie 2 badań klinicznych nie pozwala na wyciągnięcie istotnych wniosków dotyczących wpływu na czas przeżycia. Działania niepożądane mogą istotnie wpływać na jakość życia pacjentów. Dopuszczenie nelarabiny do obrotu wydaje się przedwczesne, lek ten powinien być stosowany wyłącznie w ramach badań klinicznych.	+
Niemcy	DGHO 2012 <sup>29 30</sup>	<u>ICD-10: C91.0 i C83.5</u> U pacjentów z nawrotem choroby głównym celem leczenia jest osiągnięcie całkowitej remisji, a następnie SCT. Wybór terapii zależy m.in. od: wcześniejszego leczenia, czasu trwania pierwszej remisji, wieku, dostępności dawcy, podtypu, możliwości zastosowania terapii celowanej. Zaleca się uczestnictwo w badaniach klinicznych nowych leków. T-LBL może być bardzo skutecznie leczony przy zastosowaniu schematów dla ALL. GMALL wydała zalecenia leczenia T-LBL, z zastosowaniem chemioterapii GMALL 07/2003.	-
Kanada	AHS 2013 <sup>31</sup>	<u>ICD-10: C91.0 i C83.5</u> U pacjentów z LBL opornym lub nawrotowym należy rozważyć zastosowanie allogenicznego SCT. U pacjentów w wieku <70 lat bez poważnych schorzeń współwystępujących odpowiadających na chemioterapię ratunkową można zastosować chemioterapię wysokiej dawki i SCT. Schemat HDCT i autologiczny SCT zaleca się w leczeniu indolentnych NHL, w tym MZL, SLL, LPL wrażliwych na chemioterapię I linii lub niepowodzeniu terapii II linii.	-
Kanada	Canadian Cancer Society <sup>32</sup>	<u>ICD-10: C91.0</u> W przypadku braku odpowiedzi na leczenie ALL, należy użyć wyższych dawek lub nowszych leków. Leki używane: winkrystyna, daunorubicyna, doksorubicyna, idarubicyna, mitoksantron, cytarabina, asparaginaza, etopozyd, tenipozyd, merkaptopuryna, metotreksat, cyklofosfamid, steroidy, takie jak prednizon lub deksametazonem. W przypadku nawrotu choroby istnieją następujące opcje terapeutyczne: U pacjentów Ph+ można użyć terapii celowanej (np. imatinib), jeśli tego typu leczenie było już stosowane, to można je zmienić na inny lek, np. Targeted therapy Przeszczep komórek macierzystych w przypadku uzyskania co najmniej częściowej remisji i jeśli jest dostępny dawca Udział w badaniu klinicznym	-
USA	American Cancer Society, 2013 <sup>33</sup>	<u>ICD-10: C91.0</u> W przypadku braku odpowiedzi na leczenie ALL zaleca się powtórzenie chemioterapii z zastosowaniem większych dawek lub nowych leków. Zaleca się również rozważenie udziału w badaniu klinicznym. W przypadku częściowej remisji zaleca się przeszczep komórek macierzystych. Nawroty choroby pojawiające się po dłuższej remisji ALL zaleca się stosowanie tych samych chemoterapeutyków jak wcześniej, w przypadku gdy przerwa między remisjami jest krótsza, zaleca się zastosowanie nowej, bardziej agresywnej terapii. Nelarabina jest wymieniona jako opcja terapeutyczna przy nawrocie u pacjentów z T-ALL.	+



**Tabela 8. Przegląd opinii ankietowanych ekspertów klinicznych na temat interwencji stosowanych w leczeniu pacjentów z T-ALL oraz T-LBL, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych.**

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
dr n. med. Małgorzata Całbecka	Chemioterapia skojarzona: Hyper CVAD DHAP/ESHAP EPOCH	Chemioterapia skojarzona: Hyper CVAD DHAP/ESHAP EPOCH	Wymienione schematy chemioterapii są na porównywalnym poziomie kosztów.	Skuteczność wymienionych schematów chemioterapii podobna.	Brak rekomendacji polskich
[REDAKTOWANE] Specjalista onkologii i hematologii dziecięcej	Schemat nelarabina + chemioterapia finansowany w ramach chemioterapii niestandardowej. Rzadziej podaje się któryś ze schematów mielotoksycznych, tj.: FLAG (fludarabina, cytarabina, G-CSF), CLAG (kladrybina, cytarabina, G-CSF), Ida-FLAG (idarubicyna + FLAG) itp.	Schematy mielotoksyczne, tj.: FLAG (fludarabina, cytarabina, G-CSF), CLAG (kladrybina, cytarabina, G-CSF), Ida-FLAG (idarubicyna + FLAG) itp.	Schemat FLAG	Nelarabina + chemioterapia	Brak opublikowanych polskich rekomendacji
lek. med. Małgorzata Wojciechowska	Zgodnie z zaleceniami PALG ALL 6 stosowane są protokoły dla chorych < 55 r.ż. (potencjalnych biorców przeszczepu). Schematy wielolekowe obejmują indukcję konsolidację i leczenie podtrzymujące lub transplantację oraz protokół PALG ALL 6 dla chorych > 55 r. ż.	Terapia nelarabiną stanowi tzw. terapię ratunkową u chorych opornych na leczenie zaproponowane przez PALG. Ze względu na częste występowanie neurotoksyczności mogłaby znaleźć zastosowanie u wyselekcjonowanych chorych jako leczenie „ostatniej szansy”	Koszty leczenia stanowią nie tylko koszt zastosowania leków cytostatycznych ale także leczenie wspomagające, które często przewyższa koszt samej chemioterapii. Nie jest możliwe oszacowanie ceny terapii chyba, że przyjmie się jedynie koszt leków cytostatycznych.	Chemioterapia wielolekowa wg protokołów PALG 6.	Rekomendacja PALG 6 dla leczenia T-ALL

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64) w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów wg ICD-10: C91.0, C83.5 refundowane są następujące substancje czynne: asparaginasum, bleomycini sulphas, carboplatinum, chlorambucilum, cisplatinum, cladribinum, clofarabinum, cyclophosphamidum, cytarabinum, cytarabinum depocyste, dacarbazinum, doxorubicinum, doxorubicinum liposomanum, epirubicini hydrochloridum, etoposidum, filgrastimum, fludarabini phosphas, gemcitabinum, hydroxycarbamidum, idarubicini hydrochloridum, ifosfamidum, imatinibum, interferonum alfa-2b, melphalanum, mercaptopurinum, methotrexatum, pegaspargasum, plerixaforum, rituximabum, thiotepa, tioguaninum, vinblastini sulfas, vincristini sulfas. Szczegóły dotyczące ich finansowania znajdują się w rozdziale 13.2. *Przegląd interwencji refundowanych w Polsce.*

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

Źródło: korespondencja

**Tabela 9. Liczba wniosków i zgód na terapię nelarabiną u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C91.0 i C83.5 oraz koszty refundacji w ramach chemioterapii niestandardowej – dane NFZ**

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

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

**Tabela 10. Finansowanie leczenia C91.0 oraz C83.5 w ramach programu chemioterapia niestandardowa – dane NFZ**

Lek	Liczba pacjentów	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość świadczeń
<b>C83.5 Chłoniak niezłośliwy rozlany (limfoblastyczny (rozlany))</b>				<b>280 833,04 zł</b>
<b>2012</b>				
REVLIMID 25	1	1	0	0,00 zł
<b>2013</b>				<b>280 833,04 zł</b>
ERWINASE	1	2	2	278 995,00 zł
TALIZER	1	2	2	1 838,04 zł

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

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

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

**Tabela 11 Finansowanie leczenia C91.0 oraz C83.5 w ramach chemioterapii (dane za rok 2014 do maja)**

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

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

Źródło: korespondencja NFZ

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wybór komparatorów dla nelarabiny w leczeniu T-ALL i T-LBL w analizach wnioskodawcy oparto o stanowiska dwóch ekspertów: [redacted] (populacja pacjentów dorosłych) oraz [redacted] (populacja pacjentów pediatrycznych). W polskiej praktyce w leczeniu dorosłych z oporną lub nawrotową T-ALL/T-LBL ekspert wskazał jako stosowany schemat FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron), natomiast w populacji pediatrycznej w III linii leczenia wskazano 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 jako komparator wskazano schemat klofarabina, cyklofosfamid, etopozyd (CLF/CFM/EPS). Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia Tabela 12.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
<p><b>Schemat FLAM</b> (fludarabina: 2 x 15 mg/m<sup>2</sup> w 1, 2, 8, i 9 dniu [wlew 30 minutowy, co 12 godzin]; cytarabina: 8 x 100 mg/m<sup>2</sup> w 1, 2, 8 i 9 dniu [wlew trwający 45 minut, pierwszy bezpośrednio po zakończeniu fludarabiny, dalej co 3 godziny]; mitoksantron: 10 mg/m<sup>2</sup> w 3 i 10 dniu.)</p>	<p>„skonsultowany z ekspertem medycznym oraz jest taki sam jak podają źródła (m.in. Giebel 2006<sup>34</sup>)”</p>	<p>Zaproponowany przez eksperta komparator jest opisywany w podanym źródle literaturowym jako terapia przy braku odpowiedzi na leczenie i przy nawrocie.</p>
<p><b>Schemat Ida-FLAG</b> (idarubicyna: 12 mg/m<sup>2</sup> w dniach 2-4; fludarabina: 30 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1-4; cytarabina: 2 000 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-4; G-CSF (filgrastim): 0,4 mg/m<sup>2</sup> w dniach 0-4)</p>	<p>„skonsultowany z ekspertem medycznym oraz jest taki sam jak podają źródła (m.in. Łuczyński 2001<sup>35</sup>)”</p>	<p>Wskazanie literaturowe podane przez wnioskodawcę dotyczy ostrej białaczki mieloblastycznej, nie odnaleziono danych w których zalecano by schemat Ida-FLAG w leczeniu ALL/LBL. Komparator został zaproponowany przez eksperta [redacted] i jest zgodny z opinią eksperta prof. J. Kowalczyka Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii dziecięcej zawartą w stanowisku Rady Konsultacyjnej AOTM z dnia 16 lutego 2009 r.<sup>36</sup></p>
<p><b>Schemat CLF/CFM/EPS</b> (klofarabina [CLF]: 40 mg/m<sup>2</sup> i.v. w ciągu dwóch godzin w dniach 1-5; cyklofosfamid [CFM]: 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. w ciągu jednej godziny w dniach: 1-5; etopozyd [EPS]: 150 mg/m<sup>2</sup> i.v. w ciągu dwóch godzin w dniach 1-5.)</p>	<p>„został skonsultowany z ekspertem medycznym oraz jest taki sam jak podają źródła (m.in. Gorczyńska 2011<sup>20</sup>)”</p>	<p>Gorczyńska podaje ten schemat jako terapię ratującą<sup>20</sup> Klofarabina jest zarejestrowana w grupie limitowej we wskazaniu w przypadku: <i>leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.</i></p> <p>Należy jednak zaznaczyć, że żaden z ekspertów do których Agencja wystąpiła z prośbą o przekazanie opinii nie wymienił klofarabiny (CLF) jako interwencji mogącej stanowić komparator dla nelarabiny w warunkach polskich. Zgodnie z danymi NFZ w 2013 r. sfinansowano leczenie 5 pacjentów, a w 2014 r. (do maja) 2 pacjentów z ALL.</p> <p>Ekspert który konsultował AEK na potrzeby wnioskodawcy również zaznacza iż „klofarabinę podaje się głównie chorym z białaczką B-komórkową”. (str. 37 AEK).</p> <p>Ponadto analizując wyniki badania Locatelli 2009 można mieć wątpliwości co do skuteczności CLF w subpopulacji pacjentów z T-ALL. Tylko jeden pacjent na 8 (12,5%) uzyskał CR/CRp. W grupie B-ALL było to 13 na 17 pacjentów (76%).</p> <p>W związku powyższym wybór CLF jako komparatora wynika raczej z możliwości refundacyjnych niż skuteczności klinicznej czy aktualnej praktyki klinicznej.</p>

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie opracowań wtórnych odnoszących się do wnioskowanych wskazań. 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 tj. Robak 2011<sup>37</sup> i Robak 2013<sup>38</sup>.

**Tabela 13. Opublikowane przeglądy systematyczne oceniające efektywność kliniczną nelarabiny w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową lub chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym**

Badanie	Cel badania	Wnioski	Źródło finansowania
<b>Robak 2013<sup>38</sup></b>	Celem przeglądu było podsumowanie najnowszych doniesień z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania analogów nukleozydów purynowych i pirymidynowych u pacjentów z ALL oraz AML.	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.	Sponsor: częściowe finansowanie z grantu przyznanego przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi oraz Fundację rozwoju diagnostyki i terapii, Polska.
<b>Robak 2011<sup>37</sup></b>	Celem przeglądu było podsumowanie najnowszych doniesień z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania analogów nukleozydów purynowych i pirymidynowych u pacjentów z nowotworami limfoidalnymi i mieloidalnymi.	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. 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 wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.	Sponsor: częściowe finansowanie z grantów przyznanych przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi oraz Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego w Polsce.

Źródło: AEK

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Nie stwierdzono błędów przy konstruowaniu strategii wyszukiwania. W ramach analizy weryfikacyjnej wykorzystano wyniki własnego wyszukiwania przeprowadzonych dla nelarabiny (7.08.2014 r. raport AOTM-OT-431-31/2014) oraz przeprowadzono wyszukiwanie własne dla pozostałych komparatorów (schemat FLAM, Ida-FLAG, CLF/CFM/EPS 28.08.2014 r.). Nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy opublikowanych po dacie złożenia wniosku ani bezzasadnie pominiętych przez wnioskodawcę.

W celu identyfikacji badań wtórnych autorzy analiz wnioskodawcy przeszukali następujące zasoby (28-31.03.2014 r.) 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.

W celu identyfikacji badań pierwotnych autorzy analiz wnioskodawcy przeszukali następujące zasoby (28-31.03.2014 r.):

- 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](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com).

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo niezależnie przez 2 analityków: wstępna selekcja na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji; selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Dodatkowo przeszukano rejestr badań klinicznych (clinicaltrials.gov).

Autorzy analiz wnioskodawcy przeprowadzili 4 odrębne wyszukiwania dla nelarabiny oraz innych zidentyfikowanych komparatorów (FLAM, Ida-FLAG, CLF/CFM/EPS).

### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
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	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	
Interwencja	nelarabina: 1) w dawce 650 mg/m <sup>2</sup> podawana w postaci infuzji dożylnych w dniach 1-5, co 21 dni (pacjenci pediatryczni), 2) w dawce 1500 mg/m <sup>2</sup> podawana w postaci infuzji dożylnych w dniach 1, 3 i 5, co 21 dni (pacjenci dorośli)	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	
Komparatory	Pacjenci pediatryczni: •schemat Ida-FLAG: idarubicyna, fludarabina, cytarabina i G-CSF; •klofarabina w dawce 40 mg/m <sup>2</sup> , w skojarzeniu z etopozydem (dawka 150 mg/m <sup>2</sup> ) oraz cyklofosfamidem (dawka 400 mg/m <sup>2</sup> ); Pacjenci dorośli: •schemat FLAM: fludarabina, cytarabina i mitoksantron.	brak aktywnego komparatora w badaniu	
Punkty końcowe	przeżycie całkowite (mediana przeżycia, odsetek przeżyć 1-roczytnych, 3-letnich); odpowiedź na leczenie (ogółem, całkowita, częściowa, mniej niż częściowa); czas trwania odpowiedzi; bezpieczeństwo;	nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomii; nieadekwatny sposób przedstawienia wyników: uniemożliwiający ekstrakcję danych dla analizowanej populacji	
Typ badań	typu head-to-head z aktywnym komparatorem; w przypadku braku badań head-to-head do przeglądu zostaną włączone badania prospektywne typu <i>single arm</i> , w których liczebność populacji odpowiadającej populacji docelowej jest >5	badania wtórne, analizy retrospektywne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych	



### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 wielośrodkowe badania typu open-label bez grupy kontrolnej (podtyp IVC), w których oceniano skuteczność zastosowania nelarabiny u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym.

W badaniu klinicznym Berg 2005<sup>39 40</sup> oceniano skuteczność kliniczną nelarabiny w populacji pacjentów < 21 roku życia, z T-ALL/T-NHL, po pierwszej lub drugiej wznowie oraz ze wznowami pozaszpikowymi. Wszyscy pacjenci otrzymywali NEL w postaci wlewu dożylnego w dniach 1-5, w cyklach 21-dniowych.

W badaniach DeAngelo 2007<sup>41</sup> oraz Gökbüget 2011<sup>42</sup> analizowano skuteczność i bezpieczeństwo nelarabiny w populacji pacjentów dorosłych. W badaniach tych zastosowano NEL w dawce 1500 mg/m<sup>2</sup>, podawaną w postaci wlewu dożylnego w dniach 1, 3 i 5 co 21 dni.

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono badań porównujących efektywność kliniczną nelarabiny ze schematami chemioterapii: Ida-FLAG, CLF/CFM/EPS oraz FLAM oraz nie odnaleziono również badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z ww. schematami autorzy analiz wnioskodawcy zdecydowali się na przeprowadzenie osobnych systematycznych wyszukiwań dla schematów chemioterapii: Ida-FLAG i CLF/CFM/EPS (dzieci) oraz FLAM (dorośli).

W trakcie uzupełniających przeglądów systematycznych odnaleziono:

- jedno badanie kliniczne II fazy, bez randomizacji oraz grupy kontrolnej (Locatelli 2009<sup>43</sup>) oceniające efektywność kliniczną kłofarabiny podawanej w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem (schemat CLF/CFM/EPS) w leczeniu nawrotowej lub opornej postaci ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej u pacjentów poniżej 21. roku życia
- jedno badanie kliniczne II fazy, bez randomizacji oraz grupy kontrolnej (Giebel 2006<sup>34</sup>) oceniające efektywność kliniczną schematu FLAM (fludarabina/cytarabina/mitoksantron) w leczeniu nawrotowej lub opornej postaci ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej u dorosłych pacjentów.

Nie odnaleziono badań klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu systematycznego dla schematu Ida-FLAG w leczeniu nawrotowej lub opornej postaci ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej/chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego u pacjentów poniżej 21. roku życia.

Dodatkowo w analizie wnioskodawcy zamieszczono informacje z badań klinicznych włączonych do systematycznego przeglądu badań z zastosowaniem nelarabiny (Berg 2005<sup>39</sup>, DeAngelo 2007<sup>41</sup>, Gökbüget 2011<sup>42</sup>) dotyczące subpopulacji /lub interwencji niezgodnej z PICO (niepowodzenie pierwszej linii leczenia, nieadekwatna dawka NEL) oraz przedstawiono wyniki z analizy retrospektywnej Forcade 2013<sup>44</sup>, w której oceniano skuteczność nelarabiny u pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych. Ponieważ nie są to dane dotyczące wnioskowanej populacji nie zostaną one przedstawione w nieniejszej AWA za wyjątkiem informacji odnośnie przeżycia całkowitego z publikacji Forcade 2013<sup>44</sup>. Szczegóły znajdują się w rozdziale 14.6. *Dodatkowe dane dotyczące skuteczności.*

Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Publikacja	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
			Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
<b>Populacja pediatryczna</b>								
PGAA2001 (COG P9673) badanie rejestracyjne Źródło finansowania: Joanne Kurtzberg, BW/GlaxoSmithKline	<b>Berg 2005</b> 39 40	ITT N=151 ALL (N=95) lub LBL (N=54) lub inne (N=2) we wznowie lub oporna na leczenie  Stratyfikacja populacji: •Grupa I (N=37): T-ALL ≥25% blastów w szpiku, 1 wznowa •Grupa II (N=48): T-ALL ≥ 25% blastów w szpiku, ≥ 2 wznowy •Grupa III (N=32): T-ALL lub T-NHL z blastami i pozytywnymi wynikami badania szpiku i CSF (>5% blastów i zajęcie nerwu czaszkowego lub obecnością blastów w próbce CSF. •Grupa IV (N=34): T-ALL lub T-NHL ze wznową poza szpikiem i ≤ 25% blastów w szpiku	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Wiek ≤21 lat</li> <li>•Przewidywany czas przeżycia ≥ 8 tygodni,</li> <li>•Stan ogólny w skali Karnofskiego &gt; 50%;</li> <li>•Bilirubina &lt;1.5 mg/dL; ALT &lt;5xALN, kreatynina w normie lub klirens kreatyniny lub GFR&gt; 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>;</li> <li>•Ustąpienie toksyczności związanej z wcześniejszym leczeniem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Wznowa choroby w obrębie centralnego systemu nerwowego;</li> <li>•Poważne infekcje;</li> <li>•Przyjmowanie innej terapii przeciwnowotworowej;</li> <li>•Radioterapia w obrębie mózgu, rdzenia kręgowego bądź miednicy lub przyjmowanie nitrozomocznika w okresie &lt;6 tyg. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>•Neurotoksyczność ≥ 2 stopnia ;</li> <li>•Stosowanie nitrozomocznika lub radioterapii;</li> <li>•Cięża, karmienie piersią.</li> </ul>	nelarabina podawana przez 5 dni co 3 tygodnie.  Grupa I: dawki 900 i 650 mg/m <sup>2</sup> Grupa II: dawki 900 - 1200 i 650 mg/m <sup>2</sup> Grupa III: dawki 900, 650 i 400 mg/m <sup>2</sup> Grupa IV: dawki 650 i 400 mg/m <sup>2</sup> <sup>1</sup>  Grupa II, III, IV: cytarabina, metotreksat, hydrokortyzon IT	brak	Otwarte badanie II fazy  Follow-up: 4 lata;  Wieloośrodkowe 78 ośrodków (Australia 1, Kanada 5, USA 72)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wskaźnik odpowiedzi (ogółem, CR, PR, czas trwania odpowiedzi)</li> <li>• przeżycie całkowite<sup>a</sup></li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>
<b>Populacja pacjentów dorosłych</b>								
PGAA2002 (CALGB19801) badanie rejestracyjne Źródło finansowania: częściowo granty przyznane przez NCI dla Cancer and Leukemia Group B	<b>De Angelo 2007</b> <sup>41</sup>	T-ALL, N=26 T-LBL, N=13  w tym: 72% pacjentów po ≥ 1 chemioterapii indukcyjnej 51% pacjentów ze wznową po CR 28% pacjentów po ≥ 1 chemioterapii wielolekowej  mediana wieku 34 lata	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Pacjenci w wieku ≥ 16 lat</li> <li>•T- ALL oporna na ≥ 1 terapię indukcyjną lub co najmniej 1-szy nawrót choroby (&gt;10% limfoblastów w szpiku lub &gt; 1000 limfoblastów /μL krwi; lub</li> <li>•LBL oporna na ≥ 1 terapię indukcyjną lub co najmniej 1-szy nawrót choroby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Białaczka / chłoniak CNS wymagające radioterapii dokanałowej lub czaszki i kanału kręgowego</li> <li>•Zaburzenia napadowe 3 stopnia lub większe objawy neurotoksyczności podczas wcześniejszego leczenia lub wcześniejsza neuropatia ≥2 stopnia w czasie rejestracji</li> </ul>	Nelarabina w dawce 1500 mg/m <sup>2</sup> /d w 1, 3 i 5 dniu cyklu (u 3 pacjentów podano dawkę 2200 mg/m <sup>2</sup> /d)  •Drugi cykl leczenia możliwy po 22 lub 29 dniach (po osiągnięciu komórkowości szpiku >15%) w przypadku	brak	Otwarte badanie II fazy;  Wieloośrodkowe;	<ul style="list-style-type: none"> <li>•wskaźniki odpowiedzi (CR, CR+CRi, PR, czas trwania odpowiedzi)</li> <li>•OS, przeżycie 1-roczone, przeżycie wolne od objawów</li> </ul>

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

Badanie	Publikacja	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
			Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
		(16-66) Liczby i odsetki pacjentów poddanych chemioterapii n (%) 1 cykl 14 (35,9) 2 cykl 17 (43,6) 3 cykl 5 (12,8) 5 cykl 2 (5,1) 6 cykl 1 (2,6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ekspresja <math>\geq 2</math> spośród antygenów: CD1a, CD2, CD3 (powierzchniowy lub cytoplazmatyczny), CD4, CD5, CD7 i CD8</li> <li>Komórki białaczkowe negatywne w badaniu mieloperoksydazy lub badaniu barwnikiem Sudan Black B</li> <li>W przypadku obecności wyłącznie markerów T-komórkowych CD4 i CD7, komórki białaczki nie mogły wykazywać antygenów szpikowych CD33 i/lub CD13</li> <li>Klirens kreatyniny po 48 godzinach od pierwszego podania leku <math>\geq 50</math> mL/min</li> </ul>	niezależnie od przyczyny	<p>stwierdzenia choroby resztkowej.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Konsolidacja z zastosowaniem 2 dodatkowych cykli nelarabiny (zastosowanie dodatkowych cykli możliwe po konsultacji)</li> <li>Pacjenci uzyskujący odpowiedź i kwalifikujący się do allogenicznego SCT byli wyłączani z protokołu</li> </ul> <p>Nelarabinę stosowano przez 1-6 cykli.</p>			
NCT00684619	Gökuşet 2011 <sup>42</sup>	T-ALL we wznowie lub oporna na leczenie N=107 T-LBL we wznowie lub oporna na leczenie N=19 Liczby i odsetki pacjentów poddanych chemioterapii n (%) 1 cykl 66 (52,4) 2 cykl 40 (31,7) 3 cykl 15 (12) 5 cykl 0 (0) 6 cykl 0 (0)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq 15</math> lat (autorzy badania podają, iż analiza została ograniczona do pacjentów w wieku <math>\geq 18</math> lat.)</li> <li>T-ALL (&gt;25% blastów w szpiku) lub T-LBL we wznowie lub oporna na leczenie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zajęcie CNS wymagające terapii IT lub radioterapii</li> <li>Drgawki lub neurotoksyczność III-IV stopnia w wywiadzie,</li> <li>Inne standardowe kryteria wyłączenia.</li> <li>Stosowanie chemioterapii w czasie 7-10 dni przed rozpoczęciem badania</li> </ul>	<p>Nelarabina w dawce 1.5 g/m<sup>2</sup> w dniu 1, 3 i 5 w cyklu 3-tygodniowym.</p> <p>W przypadku braku CR po 2 cyklu zaprzestawano podawania nelarabiny</p> <p>SCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w początkowej fazie badania wykonywany zaraz po osiągnięciu CR</li> <li>w późniejszej fazie badania preferowane podanie 2 cyklu w celu uzyskania lepszej odpowiedzi i zmniejszenia MRD.</li> </ul>	brak	<p>Otwarte badanie II fazy;</p> <p>Wieloośrodkowe</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wskaźniki odpowiedzi (CR, PR)</li> <li>przeżycie całkowite, wolne od objawów</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>

<sup>a</sup>wyniki dotyczące przeżycia pacjentów przedstawiono na etapie rejestracji produktu leczniczego Atriance. Punkt końcowy nie został uwzględniony w publikacji Berg 2005<sup>39,40</sup>; <sup>b</sup>w analizie nie uwzględniono uczestniczących w badaniu pacjentów w wieku 15-18 lat, z całkowitą remisją hematologiczną i MRD na poziomie  $> 10^{-4}$ , pacjentów z CR i późniejszą wznową, którym umożliwiono powtórny terapię nelarabiną.

<http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/PGAA2001#rs>

Tabela 16. Charakterystyka badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – pacjenci nieleczeni wcześniej insuliną

Badanie	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
<b>Populacja pediatryczna</b>							
<b>Locatelli 2009</b> <sup>43</sup> Źródło finansowania: AIRC (Associazione Italiana Ricerca sul Cancro), CNR (Consiglio Nazionale delle Ricerche), MIUR (Ministero dell'Istruzione, Università e della Ricerca), European Union (FP6 program ALLOSTEM) i Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo do F.L.	T-ALL (N=8) i B-ALL (N=17) we wznowie lub oporna na leczenie N=25	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Wiek ≤ 21 lat w czasie rozpoczęcia leczenia oraz ≤ 15 lat w momencie zdiagnozowania opornej /wielokrotnie nawrotowej ostrej białaczki limfoblastycznej</li> <li>•Stan sprawności/stanu zdrowia ≤ 2 stopni wg skali Eastern Cooperative Oncology Group;</li> <li>•Brak czynnych postaci infekcji;</li> <li>•Stężenie bilirubiny w surowicy ≤ 2x górnej granicy normy dla danego wieku;</li> <li>•Poziom asparagianu aminotransferazy i aminotransferazy alaninowej ≤ 5x górnej granicy normy;</li> <li>•Stężenie kreatyniny w surowicy &lt; 2x górnej granicy normy.</li> </ul>	Nie określono	Klofarabina 40 mg/m <sup>2</sup> , cyklofosamid 400 mg/m <sup>2</sup> , etopozyd 150 mg/m <sup>2</sup>  wlewy dożylnie przez kolejnych 5 dni  sterydy – profilaktyka zespołu uwalniania cytokin	brak	Badanie otwarte, wielośrodkowe, nierandomizowane (podtyp IVC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•odsetek wystąpienia remisji całkowitych (CR, ang. complete remission);</li> <li>•wskaźnik remisji ogółem (ang. overall remission rate);</li> <li>•odsetek wystąpienia remisji całkowitych bez regeneracji płytek krwi (CRp, ang. complete remission without platelet recovery);</li> <li>•odsetek wystąpienia częściowej odpowiedzi (PR, ang. partial response);</li> <li>•przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival);</li> <li>•bezpieczeństwo: wycofania z leczenia, zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
<b>Populacja pacjentów dorosłych</b>							
<b>Giebel 2006</b> <sup>34</sup> Źródło finansowania: bd	<b>N = 50</b> , T-ALL 13 (26%) ALL Ph+ = 14 (28%) <b>Status choroby w momencie rozpoznania:</b> Oporność pierwotna = 13 (26%) Oporność wtórna (przy nawrocie) = 5 (10%) Pierwszy nawrót = 28 (56%) ≥ 2 nawroty = 4 (8%) Osoby po co najmniej 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Wiek 16 – 60 lat;</li> <li>•Pierwotna lub wtórna oporność na leczenie</li> <li>•Pierwszy wczesny nawrót choroby (&lt; 12 miesięcy), nawrót drugi lub nawrót po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Poważna choroba wątroby, nerek, płuc lub osłabione serce</li> <li>•Cięża</li> <li>•Nadwrażliwość na fludarabinę, cytarabinę lub mitoksantron.</li> </ul>	<b>Dawkowanie:</b> Dożylny wlew fludarabiny 15 mg/m <sup>2</sup> cytarabiny 100 mg/m <sup>2</sup> oraz mitoksantronu 10 mg/m <sup>2</sup>  <b>Droga podania:</b> wlew dożylny  <b>Czas trwania interwencji:</b> Fludarabinę podawano z odstępem co najmniej 12 godzin w postaci 30-minutowej infuzji w dniach 1., 2., 8. i 9., przed dawką	brak	Badanie II fazy; Wielośrodkowe;  <b>Okres obserwacji:</b>  Mediana czasu obserwacji: 15 msc	<u>Odpowiedź na leczenie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Odsetek wystąpienia remisji całkowitych (CR, ang. complete remission);</li> <li>•Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych;</li> </ul> <u>Analiza przeżycia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival);</li> <li>•Czas przeżycia bez objawów choroby (DFS, ang. disease free survival);</li> </ul> <u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Zdarzenia niepożądane, zgony.</li> </ul>

Badanie	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
	chemioterapiach 15 (30%) <b>Wcześniejszy przeszczep:</b> Allogeniczny = 4 (6%) Autologiczny = 10 (20%)			cytarabiny (45- minutowa infuzja) podawaną w tych samyh dniach. Mitoksantron podawano w postaci 20-minutowej infuzji w dniach 3. i 10.			

<sup>a</sup> wyniki dotyczące przeżycia pacjentów przedstawiono na etapie rejestracji produktu leczniczego Atriance. Punkt końcowy nie został uwzględniony w publikacji Berg 2005<sup>39, 40</sup>; <sup>b</sup> w analizie nie uwzględniono uczestniczących w badaniu pacjentów w wieku 15-18 lat, z całkowitą remisją hematologiczną i MRD na poziomie  $> 10^{-4}$ , pacjentów z CR i późniejszą wznową, którym umożliwiono powtórny terapię nelarabiną. <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/PGAA2001#rs>

Tabela 17. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Definicja	Badanie
<b>Odpowiedź na leczenie ogółem</b>	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie	Berg 2005 <sup>39, 40</sup>
	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita, całkowita z/bez odnowy hematologicznej lub częściowa odpowiedź na leczenie (CR+CRi+PR)	DeAngelo 2007 <sup>41</sup>
<b>Całkowita odpowiedź na leczenie (CR, complete response)</b>	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie	Berg 2005 <sup>39, 40</sup> , Gökbüget 2011 <sup>42</sup>
	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła remisja choroby jako odpowiedź na leczenie w okresie trwania terapii	Locatelli 2009 <sup>43</sup> , Giebel 2006 <sup>34</sup>
<b>Całkowita odpowiedź na leczenie z/bez całkowitej odnowy hematologicznej (CR + CRi)</b>	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie z/bez pełnej odnowy hematologicznej	DeAngelo 2007 <sup>41</sup>
<b>Remisja całkowita bez regeneracji płytek krwi (CRp, ang. complete remission without platelet recovery)</b>	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła remisja choroby bez regeneracji płytek krwi, jako odpowiedź na leczenie w okresie trwania terapii	Locatelli 2009 <sup>43</sup>
<b>Częściowa odpowiedź na leczenie (PR, partial response)</b>	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie	Berg 2005 <sup>39, 40</sup> , DeAngelo 2007 <sup>41</sup>

Punkt końcowy	Definicja	Badanie
<b>Mniej niż częściowa odpowiedź na leczenie</b>	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła mniej niż częściowa odpowiedź na leczenie	DeAngelo 2007 <sup>41</sup>
<b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie</b>	Mediana czasu trwania odpowiedzi (od wystąpienia odpowiedzi do nawrotu choroby, zgonu lub utraty kontaktu)	Berg 2005 <sup>39 40</sup>
	Zakres czasu trwania odpowiedzi na leczenie	DeAngelo 2007 <sup>41</sup>
<b>Czas przeżycia bez objawów choroby (DFS, ang. disease free survival)</b>	Odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez objawów choroby 2 lata (odsetek i wartość p, 95% CI)*	Giebel 2006 <sup>34</sup>
<b>Przeżycie ogółem</b>	Mediana przeżycia całkowitego (95% CI), zdefiniowanego jako okres od rozpoczęcia leczenia do zgonu	Berg 2005 <sup>39 40</sup>
<b>Przeżycie całkowite</b>	Mediana przeżycia całkowitego (95% CI)	DeAngelo 2007 <sup>41</sup> , Gökbuget 2011 <sup>42</sup>
<b>Przeżycie 1-letnie</b>	Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli 1 rok od chwili rozpoczęcia terapii	Berg 2005 <sup>39 40</sup> , DeAngelo 2007 <sup>41</sup> , Gökbuget 2011 <sup>42</sup>
<b>18-miesięczne przeżycie</b>	Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 18 miesięcy (odsetek i wartość p, 95% CI)**	Locatelli 2009 <sup>43</sup>
<b>Przeżycie całkowite 2-letnie</b>	Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 2 lata (odsetek i wartość p, 95% CI)*	Giebel 2006 <sup>34</sup>
<b>Przeżycie 3-letnie</b>	Liczby i odsetki pacjentów, którzy przeżyli 3 lata od chwili rozpoczęcia terapii	Gökbuget 2011 <sup>42</sup>

\* Oszacowane przez autorów badania Giebel 2006<sup>34</sup>, metodą Kaplana-Meiera

\*\* Oszacowane przez autorów badania Locatelli 2009<sup>43</sup>, metodą Kaplana-Meiera.

### 3.3.1.4. Jakość syntezy wyników i jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził jakościową syntezę wyników w sposób czytelny i kompletny. Jako ograniczenia analizy wskazano:

- cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego;
- odnalezione badania kliniczne (Berg 2005<sup>39 40</sup>, DeAngelo 2007<sup>41</sup>, Gökbüget 2011<sup>42</sup>) były badaniami klinicznymi II fazy, bez randomizacji oraz grupy kontrolnej (pod względem zastosowanego leczenia) I cechowały się stosunkowo niską wiarygodnością (zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych zostały one sklasyfikowane jako badania opisowe, podtyp IVC). Były to badania otwarte (brak zaślepienia), w którym pacjentów nie poddano randomizacji.
- odnalezione badania kliniczne (Berg 2005<sup>39 40</sup>, DeAngelo 2007<sup>41</sup>, Gökbüget 2011<sup>42</sup>) w kryteriach włączenia nie miały zapisu o możliwości wykonania u chorych przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych oraz oceniano w nich 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). Zdaniem eksperta medycznego, ██████████ „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”;
- do poszczególnych badań włączano niewielkie liczby pacjentów co może mieć wpływ na obniżenie jakości uzyskanych dowodów naukowych;
- sposób przedstawienia wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji: w badaniu Berg 2005<sup>39 40</sup> 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<sup>39 40</sup>);
- nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie nelarabiny z interwencjami alternatywnymi (schematy Ida-FLAG, CLF/CFM/EPs, FLAM);
- nie odnaleziono prób klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu oceniającego efektywność kliniczną schematu Ida-FLAG we wnioskowanym analizowanym wskazaniu;
- dla oceny schematu CLF/CFM/EPs odnaleziono jedno badanie kliniczne II fazy, bez randomizacji oraz grupy kontrolnej (pod względem zastosowanego leczenia) (Locatelli 2009<sup>43</sup>) cechujące 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 obciążone błędem. Większość z chorych uczestniczących w badaniu to chorzy z B-komórkową postacią ALL (68%). 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;
- dla oceny schematu FLAM odnaleziono jedno badanie kliniczne II fazy, bez randomizacji oraz grupy kontrolnej (Giebel 2006<sup>34</sup>). Badanie to 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 obciążone błędem. Do próby klinicznej Giebel 2006<sup>34</sup> 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;

- 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.

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

#### Zastosowanie nelarabiny w populacji dzieci i młodzieży

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczącego zastosowania nelarabiny w populacji dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową oraz chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym zostało włączone jedno badanie Berg 2005<sup>39 40</sup>.

Ze względu na fakt, iż populację docelową dla preparatu Atriance wskazaną we wniosku stanowią pacjenci, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia w głównej części przeglądu w analizie skuteczności klinicznej zdecydowano o przedstawieniu wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie dla pacjentów zakwalifikowanych do grupy II leczonych dawką 650 mg/m<sup>2</sup> (dawka rekomendowana wg ChPL dla preparatu Atriance).

Tabela 18. Wyniki badań klinicznych II fazy w populacji w wieku do 21 lat

Publikacja	Populacja	N <sup>a</sup>	Nelarabina w dawce (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>c</sup>	Punkty końcowe					
				CR n (%)	PR n (%)	CR+PR n (%) [95% CI]	OS 1-roczone n (%) (95% CI) <sup>b</sup>	Mediana OS [tyg.] (95% CI) <sup>b</sup>	Mediana czas odpowiedzi na leczenie [tyg.] <sup>b</sup>
Berg 2005 <sup>39 40</sup>	T-ALL, ≥2. wznova	30	650	7 (23,3)	1 (3,3)	8 (27) [11; 43]	6 (14) [3; 26]	13,1 (8,7; 17,4)	12,3

<sup>a</sup> Pacjenci uwzględnieni w ocenie; <sup>b</sup> na podstawie EPAR (N=39); <sup>c</sup> dawka zarejestrowana do stosowania u dzieci i młodzieży: 650 mg/m<sup>2</sup>

Zgodnie z wynikami próby klinicznej Berg 2005<sup>39 40</sup> stosowanie nelarabiny w dawce 650 mg/m<sup>2</sup> 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%), a u 1 (3%) częściowa.

Mediana czasu trwania odpowiedzi w analizowanej subpopulacji pacjentów wynosiła 12,3 tygodni.

Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych wykonano u 5 pacjentów, u których wdrożono leczenie NEL jako terapię III linii.

#### Zastosowanie nelarabiny w populacji pacjentów dorosłych

Ocenę skuteczności nelarabiny w populacji pacjentów dorosłych we wnioskowanym wskazaniu oparto o wyniki dwóch badań klinicznych DeAngelo 2007<sup>41</sup> i Gökbüget 2011<sup>42</sup>, które spełniały kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

Podobnie jak w przypadku oceny skuteczności klinicznej nelarabiny w populacji dzieci i młodzieży, w populacji dorosłych zostaną podane wyniki dla pacjentów, u których zastosowano wcześniej więcej niż 1 schemat leczniczy (DeAngelo 2007<sup>41</sup>) lub po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii (Gökbüget 2011<sup>42</sup>).

Tabela 19. Wyniki badań klinicznych II fazy w populacji dorosłych pacjentów

Publikacja	N	Punkty końcowe								
		CR+CRi+PR n (%) [95% CI]	CR+CRi n (%) [95% CI]	PR n (%) [95% CI]	<PR n (%) [95% CI]	Mediana czas odpowiedzi na leczenie [tyg.]	Przeżycie 1-roczone n (%) [95% CI]	Przeżycie 3-letnie n (%) [95% CI]	Mediana OS (tyg.) [95% CI]	Przeszczep komórek macierzystych n (%)
DeAngelo 2007 <sup>41</sup>	28	10 (36) [19; 56]	8 (29) [13; 49]	2 (7) [1; 24]	18 (64) [b/d]	15,1-195,4	7 (25) [11; 42]	b/d	20,3 [10,4; 36,4]	7 (17,9)*
Gökbüget 2011 <sup>42</sup>	13	b/d	6 (46) [b/d]	b/d	b/d	b/d	1 (9) [b/d]	0 (0) [b/d]	b/d	36 (28,6)*

\*Dla całej populacji pacjentów włączonych do badania tj. N=39 DeAngelo 2007 i 126 dla Gökbüget 2011<sup>42</sup>



W populacji pacjentów dorosłych po II nawrocie po chemioterapii uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie u 29% (DeAngelo 2007<sup>41</sup>) i 46% (Gökbuget 2011<sup>42</sup>) chorych, zaś odsetek przeżyć 1-roczych wynosił 9 – 25 % odpowiednio w badaniach Gökbuget 2011<sup>42</sup> i DeAngelo 2007<sup>41</sup>. Nie udało się uzyskać przeżyć 3 letnich w tej grupie chorych.

Wyniki dotyczące częstości wykonywania przeszczepów macierzystych komórek krwiotwórczych podano łącznie, dla całej populacji uwzględnionej w badaniach. Wśród pacjentów leczonych nelarabiną w badaniu DeAngelo 2007<sup>41</sup> 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<sup>42</sup> 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).

Analiza retrospektywna Forcade 2013<sup>44</sup> danych 11 pacjentów, u których zastosowano nelarabinę po wznowie po wcześniejszym SCT wykazała, iż po 1 roku odsetek przeżyć bez objawów choroby i całkowite przeżycie wyniosło odpowiednio 70% i 90%.

### **Zastosowanie innych schematów leczenia u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym**

#### Populacja pediatryczna (CLF/CFM/EPS i IDA-FLAG)

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno badanie kliniczne II fazy, bez randomizacji oraz grupy kontrolnej (Locatelli 2009<sup>43</sup>) spełniające kryteria włączenia do przeglądu oceniającego efektywność kliniczną kłofarabiny podawanej w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem (schemat CLF/CFM/EPS) w leczeniu nawrotowej lub odpornej postaci ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej u pacjentów poniżej 21. roku życia. Nie odnaleziono badań, które spełniałyby kryteria włączenia dla schematu IDA-FLAG.

W badaniu Locatelli 2009<sup>43</sup> populację badaną stanowili pacjenci z B-ALL (N=17) i T-ALL (N=8). 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.

**Tabela 20. Wyniki badań klinicznych schematu CLF/CFM/EPS w populacji pacjentów pediatrycznych z T-ALL**

Publikacja	N	Punkty końcowe		
		CR/CRp n (%)*	Przeżycie 18-miesięczne n (%)	Przeszczep komórek macierzystych n (%)*
Locatelli 2009 <sup>43</sup>	8	1 (12,5)	0	7 (53,8)

\*okres obserwacji, m-ce, mediana (zakres) 8 (4-17)

\*populacja pacjentów z ALL ogółem N=13

Wyniki zamieszczone w badaniu Locatelli 2009<sup>43</sup> 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%.

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

#### Populacja pacjentów dorosłych (FLAM)

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedno badanie kliniczne II fazy, bez randomizacji oraz grupy kontrolnej (Giebel 2006<sup>34</sup>) spełniające kryteria włączenia do przeglądu oceniającego efektywność kliniczną schematu FLAM (fludarabina/cytarabina/mitoksantron) w leczeniu nawrotowej lub odpornej postaci ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych pacjentów. Do badania włączono pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T- i B-komórkową, u których zdiagnozowano oporność na wcześniej zastosowane leczenie lub nawrót choroby.

W ocenie skuteczności klinicznej uwzględniono populację pacjentów z T-komórkową postacią ALL oraz populację pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną ogółem (T-ALL i B-ALL) w analizie dotyczącej oceny bezpieczeństwa.

Tabela 21. Wyniki badań klinicznych schematu FLAM w populacji pacjentów dorosłych z T-ALL

Publikacja	Punkty końcowe		
	CR (T-ALL) n/N (%)	CR (≥2 linie leczenia) n/N (%)	Przeszczep komórek macierzystych n (%)*
Giebel 2006 <sup>34</sup>	8/13 (62)	2/15 (13)	25/7 (28)

\*dla populacji 25 pacjentów, którzy uzyskali CR (T-ALL i B-ALL)

Zgodnie z wynikami badania Giebel 2006<sup>34</sup> stosowanie leczenia schematem 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.

### 3.3.2. Bezpieczeństwo

#### Działania niepożądane w badaniach klinicznych nelarabiny

Populacja pediatryczna

Ocenę bezpieczeństwa stosowania nelarabiny w badaniu Berg 2005<sup>39</sup> 40 przeprowadzono w oparciu o utratę pacjentów z badania, zdarzenia niepożądane ogółem oraz ciężkie zdarzenia niepożądane. W analizie 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).

Tabela 22. Liczby i odsetki pacjentów grupy II (dawka 650 mg/m<sup>2</sup>), których utracono z badania (protokół badania PGAA2001)

Utrata z badania	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)

Tabela 23. Liczby i odsetki pacjentów leczonych NEL w dawce 650 mg/m<sup>2</sup>, u których wystąpiły najczęściej rejestrowane (> 10 w całej populacji pacjentów) zdarzenia niepożądane (AEs) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) (protokół badania PGAA2001)

Zdarzenie niepożądane	N=84, NEL 650 mg/m <sup>2</sup> , n (%)
AEs ogółem	66 (79)
SAEs ogółem	17 (20)
SAEs związane z leczeniem	13 (15,5)
Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych	3 (4)
Zdarzenia niepożądane (AEs)	
Drżenie	3 (4)
Niepokój	1 (1)
Ból głowy	14 (17)
Senność	6 (7)
Halucynacje	3 (4)
Nudności	2 (2)
Wymioty	8 (10)
Infekcje ogółem	4 (5)
Infekcje bakteryjne	1 (1)
Trombocytopenia	25 (30)

Zdarzenie niepożądane	N=84, NEL 650 mg/m <sup>2</sup> , n (%)
Leukopenia	32 (38)
Obniżenie poziomu hemoglobiny	32 (38)
Neutropenia	31 (37)
Depresja szpiku kostnego	2 (2)
Obniżenie stężenia magnezu we krwi	5 (6)
Obniżenie stężenia potasu we krwi	9 (11)
Wzrost stężenia kreatyniny	5 (6)
Wzrost stężenia bilirubiny	8 (10)
Obniżenie stężenia albumin we krwi	8 (10)
Wzrost stężenia transaminaz	10 (12)
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)</b>	
Ból głowy	1 (1)
Neuropatia obwodowa	7 (8)
Astenia	1 (1)
Ataksja	1 (1)
Drgawki	3 (4)
Drgawki typu grand mal	1 (1)
Encefalopatia	1 (1)
Niedoczulica	3 (4)
Parestezje	1 (1)
Powiększenie wątroby	1 (1)
Gorączka	1 (1)
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	1 (1)
Grzybicze zapalenie płuc	1 (1)
Neutropenia	1 (1)
Hipofosfatemia	1 (1)
Wzrost stężenia bilirubiny we krwi	2 (2)
Nadciśnienie ogółem	1 (1)
Nadciśnienie wtórne	1 (1)
Niedotlenienie	1 (1)

Tabela 24. Liczby i odsetki pacjentów leczonych NEL w dawce 650 mg/m<sup>2</sup>, u których wystąpiły neurologiczne zdarzenia niepożądane w obrębie CNS lub PNS w poszczególnym stopniu nasilenia (Berg 2005<sup>39 40</sup>)

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

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<sup>39 40</sup> 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/m<sup>2</sup> 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.

#### Populacja pacjentów dorosłych

Ocenę bezpieczeństwa stosowania nelarabiny w populacji pacjentów dorosłych z ALL i LBL przeprowadzono w oparciu o wyniki badań: DeAngelo 2007<sup>41</sup> oraz Gökbuget 2011<sup>42</sup>. Ze względu na sposób przedstawienia wyników dotyczących bezpieczeństwa przez autorów badań analiza bezpieczeństwa stosowania nelarabiny zostanie przedstawiona łącznie, dla całej populacji pacjentów (T włączonych do uwzględnionych badań).

**Tabela 25. Liczby i odsetki pacjentów przyjmujących NEL, u których wystąpił zgon ogółem i z poszczególnych przyczyn (DeAngelo2007<sup>41</sup>, Gökbuget 2011<sup>42</sup>)**

Zgony	Badanie	N/n (%)
Ogółem	DeAngelo 2007 <sup>41</sup>	39/34* (87)
	Gökbuget 2011 <sup>42</sup>	126/1** (1), 111* (88)
Związane z leczeniem	DeAngelo 2007 <sup>41</sup>	39/0 (0)
Związane z chorobą	DeAngelo 2007 <sup>41</sup>	39/31 (79)

\* Liczba zgonów zarejestrowana do czasu powstawania publikacji

\*\* Podano liczbę zgonów w trakcie 3 cykli NEL.

**Tabela 26. Liczby i odsetki pacjentów, których utracono z badania ogółem i z poszczególnych przyczyn (DeAngelo 2005<sup>41</sup>, Gökbuget 2011<sup>42</sup>)**

Utrata z badania	Badanie	N/n (%)
Ogółem	DeAngelo 2007 <sup>41</sup>	Bd
	Gökbuget 2011 <sup>42</sup>	126/2* (2)
Z powodu zdarzeń niepożądanych	DeAngelo 2007 <sup>41</sup>	39/3 (8)
Z powodu progresji lub nawrotu choroby	DeAngelo 2007 <sup>41</sup>	39/14 (36)
Z powodu braku skuteczności terapii	DeAngelo 2007 <sup>41</sup>	39/14 (36)
Inne	DeAngelo 2007 <sup>41</sup>	39/5 (13)

\*W okresie przyjmowania 1-3 cykli NEL.

**Tabela 27. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w stopniu 3-4 (DeAngelo 2007<sup>41</sup>)**

Zdarzenie niepożądane	DeAngelo 2007 <sup>41</sup>	
	Stopień 3	Stopień 4
Neutropenia	5 (13)	11 (29)
Trombocytopania	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)

Zdarzenie niepożądane	DeAngelo 2007 <sup>41</sup>	
	Stopień 3	Stopień 4
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)
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)

Zgodnie z publikacją DeAngelo 2007<sup>41</sup> oraz Gökbüget 2011<sup>42</sup> od 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 Gökbüget 2011<sup>42</sup> zgon wystąpił u 1 pacjenta. Wśród zdarzeń niepożądanych w stopniu 3-4 raportowanych najczęściej w badaniu DeAngelo 2007<sup>41</sup> autorzy wymieniają: neutropenię, trombocytopenię, anemię, zmęczenie. Wymienione zdarzenia niepożądane w stopniu 3 występują u 13-18% pacjentów, natomiast w stopniu 4 u 3 do 29% pacjentów.

**Tabela 28. Liczba cykli podczas których rejestrowano poszczególne zdarzenia niepożądane związane z neurotoksycznością ogółem oraz w stopniu 3-4 (Gökbüget 2011<sup>42</sup>)**

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
Bezsensność	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

Neurologiczne zdarzenia niepożądane w badaniu Gökbüget 2011<sup>42</sup> raportowane były po 0,5 – 6% cykli nelarabiny (łącznie liczba cykli przyjętych przez pacjentów analizowanego badania wynosiła 201).

### **Bezpieczeństwo innych schematów leczenia u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym**

#### Populacja pediatryczna (CLF/CFM/EPs)

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 (stopień I i II), poza zadanieniami 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.

#### Populacja dorosłych (FLAM)

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.

#### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny**

Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego w analizie skuteczności klinicznej zawarł dodatkową ocenę bezpieczeństwa, której celem była prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa nelarabiny (Atriance), poprzez zidentyfikowanie zdarzeń niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich, występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji.

Wykorzystano dane z ChPL, przeszukano również strony internetowe następujących instytucji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leku: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), European Medicines Agency (EMA) oraz Food and Drug Administration (FDA) oraz podano wyniki badań klinicznych nie spełniających kryteriów włączenia do analizy głównej jednakże raportujące dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania nelarabiny u pacjentów z nowotworami hematologicznymi. Dodatkowo przedstawiono analizę przypadków klinicznych raportujących zdarzenia niepożądane związane z neurotoksycznością nelarabiny.

Informacje odnalezione na stronach internetowych instytucji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania leków (URPL, EMA, URPL) były zgodne z danymi z ChPL (szczegółowe informacje w kolejnym podrozdziale). 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 rądomioliza.

W odnalezionych badaniach klinicznych I fazy (PGAA1001<sup>45</sup>, PGAA1003<sup>46</sup>, PGA105446<sup>47</sup>, Gandhi 2008<sup>48</sup>), 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<sup>49</sup>, Czuczman 2007<sup>50</sup>), 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<sup>50</sup>, 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 wieloośrodkowym badaniu klinicznym II fazy Berg 2005<sup>39</sup> 40, z którego zaczerpnięto dodatkowe dane na temat bezpieczeństwa stosowania nelarabiny w odmiennych niż zalecana dawkach, tj. 400 mg/m<sup>2</sup> i 900 mg/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup> (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<sup>39</sup> 40 najczęściej występowały:

neuropatia obwodowa (w obu podgrupach) oraz halucynacje i zapalenie trzustki (w grupie pacjentów leczonych nelarabiną w dawce 900 mg/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup> i 900 mg/m<sup>2</sup> 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.

### 3.3.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

**Informacje z Charakterystyki Produktu leczniczego Atriance** (data ostatniej aktualizacji ChPL: 24/09/2014)

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

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

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

## Populacja dzieci

Działania niepożądane występujące:

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

## Populacja dorosłych

Działania niepożądane występujące:

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

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

źródło: raport AOTM-OT-431-37/2013

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

źródło: raport AOTM-OT-431-37/2013

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 wielośrodkowe badania typu open-label bez grupy kontrolnej (podtyp IVC), w których oceniano skuteczność zastosowania nelarabiny u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym.

W badaniu klinicznym Berg 2005<sup>39 40</sup> oceniano skuteczność kliniczną nelarabiny w populacji pacjentów < 21 roku życia, z T-ALL/T-NHL, po pierwszej lub drugiej wznowie oraz ze wznowami pozaszpikowymi. Wszyscy pacjenci otrzymywali NEL w postaci wlewu dożylnego w dniach 1-5, w cyklach 21-dniowych.

W badaniach DeAngelo 2007<sup>41</sup> oraz Gökbuget 2011<sup>42</sup> analizowano skuteczność i bezpieczeństwo nelarabiny w populacji pacjentów dorosłych. W badaniach tych zastosowano NEL w dawce 1500 mg/m<sup>2</sup>, podawaną w postaci wlewu dożylnego w dniach 1, 3 i 5 co 21 dni.

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono badań porównujących efektywność kliniczną nelarabiny ze schematami chemioterapii: Ida-FLAG, CLF/CFM/EPS oraz FLAM oraz nie odnaleziono również badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z ww. schematami autorzy analiz wnioskodawcy zdecydowali się na przeprowadzenie osobnych systematycznych wyszukiwań dla schematów chemioterapii: Ida-FLAG i CLF/CFM/EPS (dzieci) oraz FLAM (dorośli). Na ich podstawie włączono jedno badanie kliniczne II fazy, bez randomizacji oraz grupy kontrolnej (Locatelli 2009<sup>43</sup>) oceniające efektywność kliniczną kłofarabiny podawanej w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem (schemat CLF/CFM/EPS) w leczeniu nawrotowej lub opornej postaci ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej u pacjentów poniżej 21. roku życia oraz jedno badanie kliniczne II fazy, bez randomizacji oraz grupy kontrolnej (Giebel 2006)<sup>34</sup> oceniające efektywność kliniczną schematu FLAM (fludarabina/cytarabina/mitoksantron) w leczeniu nawrotowej lub opornej postaci ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej u dorosłych pacjentów.

W populacji dzieci i młodzieży zgodnie z wynikami próby klinicznej Berg 2005<sup>39 40</sup> stosowanie nelarabiny w dawce 650 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-5 w cyklach 21-dniowych w przedmiotowym wskazaniu, pozwala na uzyskanie odsetka odpowiedzi na leczenie ogółem na poziomie 27% (8 pacjentów), w tym odpowiedź całkowita wystąpiła u 7 pacjentów (23%), a u 1 (3%) częściowa.

Mediana czasu trwania odpowiedzi w analizowanej subpopulacji pacjentów wynosiła 12,3 tygodni.

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 2007<sup>41</sup>) i 46% (Gökbuget 2011<sup>42</sup>) chorych, zaś odsetek przeżyć 1-roczych wynosił 9 – 25 % odpowiednio w badaniach Gökbuget 2011<sup>42</sup> i DeAngelo 2007<sup>41</sup>. Nie udało się uzyskać przeżyć 3 letnich w tej grupie chorych.

Wyniki dotyczące częstości wykonywania przeszczepów macierzystych komórek krwiotwórczych podano łącznie, dla całej populacji uwzględnionej w badaniach. Wśród pacjentów leczonych nelarabiną w badaniu DeAngelo 2007<sup>41</sup> 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<sup>42</sup> 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 stosowania

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<sup>39 40</sup> 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/m<sup>2</sup> 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.

W populacji pacjentów dorosłych zgodnie z publikacją DeAngelo 2007<sup>41</sup> oraz Gökbüget 2011<sup>42</sup> od czasu rozpoczęcia badania do powstania ww. publikacji z powodu zgonu utracono 87-88% pacjentów (w przeliczeniu na całą populację badania). W trakcie 3 pierwszych cykli NEL w badaniu Gökbüget 2011<sup>42</sup> zgon wystąpił u 1 pacjenta. Wśród zdarzeń niepożądanych w stopniu 3-4 raportowanych najczęściej w badaniu DeAngelo 2007<sup>41</sup> autorzy wymieniają: neutropenię, trombocytopenię, anemię, zmęczenie. Wymienione zdarzenia niepożądane w stopniu 3 występują u 13-18% pacjentów, natomiast w stopniu 4 u 3 do 29% pacjentów.

Profil bezpieczeństwa w kluczowych badaniach klinicznych podczas stosowania zalecanych dawek Zgodnie z ChPL najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to: zmęczenie; zaburzenia żołądka i jelit; zaburzenia hematologiczne, zaburzenia układu oddechowego; zaburzenia układu nerwowego i gorączka.

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

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 29. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
AWMSG 2009 <sup>51</sup>	Walia, opieka szpitalna	Nelarabina vs BSC	CUA, model Markova dożywni horyzont czasowy Perspektywa płatn ka publicznego brak dyskontowania	ICUR: 102 281 GBP (dzieci) ICUR: 53 630 GBP (dorośli) Leczenie powinno być ograniczone do pacjentów kwalif kujących się do przeszczepu szpiku, ponieważ nie jest opłacalne w terapii paliatywnej.
SMC 2008 <sup>52</sup>	Szkocja, opieka szpitalna	Nelarabina vs BSC	CUA, model Markova Perspektywa płatn ka publicznego	ICUR: 56 107 GBP (dorośli) ICUR: 43 717 GBP (dzieci) nelarabina vs BSC ICER: <9 000 GBP (dzieci) klofarabina vs BSC ICER: 23 514 GBP (dzieci) koszt na cykl: nelarabina: 7 326 GBP (dorośli i młodzież powyżej 16 roku życia), 4 440 GBP (dzieci i młodzież poniżej 21 roku życia) klofarabina : 24 000 GBP (dzieci poniżej 21 lat)
Lis 2012 <sup>53</sup>	Polska, opieka szpitalna	Klofarabina vs Nelarabina Klofarabina vs Ida-FLAG	CEA, CUA, drzewo decyzyjne Perspektywa płatn ka publicznego dożywni horyzont czasowy dyskontowanie 3,5% dla efektów dyskontowanie 5% dla kosztów	klofarabina vs nelarabina ICER: 27 529 PLN ICUR: 32 600 PLN klofarabina vs Ida-FLAG ICER: 26 046 PLN ICUR: 30 336 PLN

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem wnioskodawcy była ocena opłacalności zastosowania nelarabiny (Atriance, roztwór do infuzji 5 mg/ml, 50 ml x 6 fioł.) w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii, w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. Analiza została oparta na przeglądzie systematycznym dokonanym podczas prac nad analizą efektywności klinicznej.

#### Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności.

#### Porównywane interwencje

W populacji dorosłych: nelarabina vs schemat FLAM.

W populacji dzieci i młodzieży: nelarabina vs CLF/CFM/EPs; dodatkowo zestawienie kosztów dla porównania nelarabina vs Ida-FLAG.

#### Perspektywa

NFZ i wspólna (NFZ i pacjenta).

#### Horyzont czasowy

Dożywni horyzont czasowy.

#### Dyskontowanie

- 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych,
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów,
- 5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

## Koszty

W analizie uwzględniono:

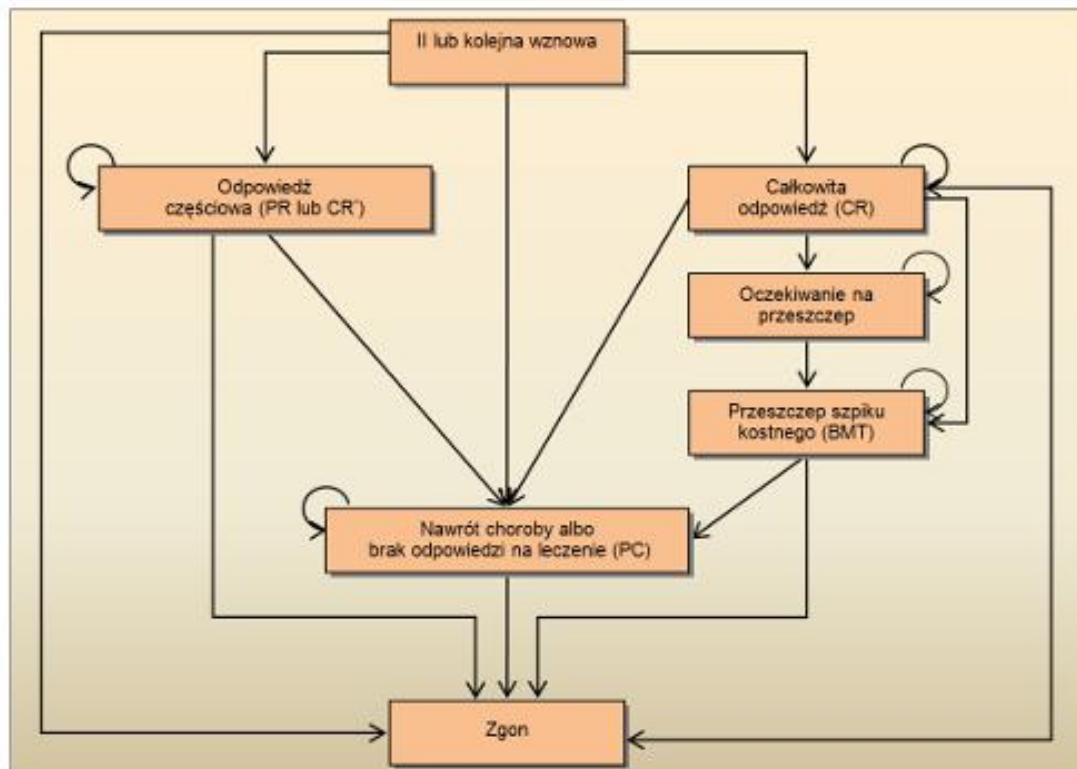
- koszt leków;
- koszty podania chemioterapii oraz hospitalizacji;
- koszty okresowej oceny skuteczności chemioterapii;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty monitorowania terapii;
- koszty przeszczepu komórek krwiotwórczych szpiku;
- koszty dalszego leczenia pacjentów po przeszczepie;
- koszty opieki paliatywnej.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

Analiza kliniczna wnioskodawcy **nie zawiera** randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości lub porównywalności przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

## Model

Wnioskodawca skonstruował model Markowa korzystając z programu *TreeAge Pro 2013*. Schemat modelu zamieszczono na rysunku poniżej. Efekty kliniczne nelarabiny przyjęto na podstawie jednoramiennych badań PGAA2001 (publikacja Berg 2005<sup>39, 40</sup>, dot. dzieci) i PGAA2002 (publikacja DeAngelo 2007<sup>41</sup>, dot. dorosłych). Efekty kliniczne schematu FLAM (dot. dorosłych) za Giebel 2006<sup>34</sup>; schematu CLF/CFM/EPS za Locatelli 2009<sup>43</sup> (dot. dzieci). Koszty oszacowano na podstawie danych NFZ, a użyteczności stanów zdrowia za AWMSG 2009<sup>51</sup>. Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu oraz analizę konwergencji. Wyniki testowano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.



CR – complete response; CR<sup>1</sup> - odpowiedź całkowita bez pełnej odnowy hematologicznej; PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); PC – opieka paliatywna (ang. *palliative care*); BMT – przeszczep szpiku kostnego (ang. *bone marrow transplantation*)

Rysunek 1. Schemat modelu

Tabela 30. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy – populacja dorosłych

Parametr	Nelarabina				FLAM			
	Wartość	Sposób kalkulacji	Rozkład	Źródła danych	Wartość	Sposób kalkulacji	Rozkład	Źródła danych
Prawdopodobieństwo odpowiedzi całkowitej (CR)	0,21	6/28	Beta(6;28)	PGAA2002 <sup>40</sup>	0,13	2/15	Beta(2;15)	Giebel 2006 <sup>34</sup>
Prawdopodobieństwo utrzymania się CR	# - -							
Powierzchnia ciała	1,84 m <sup>2</sup>							
Koszt chemioterapii (1 cykl)	[ ] PLN				2 122,77 PLN			
Odsetek mężczyzn	0,70 , sposób kalkulacji: Średnia ważona na podstawie populacji w badaniach PGAA2002 <sup>40</sup> , Gökbuget 2011 <sup>42</sup> , Giebel 2006 <sup>34</sup>							
Liczba cykli	1,70	-	-	PGAA2002 <sup>40</sup>	1	-	-	Giebel 2006 <sup>34</sup>
Prawdopodobieństwo wznowy podczas CR	0,02	$1 - \left(1 - \frac{4}{6}\right)^{\frac{4,22}{175,4}}$	Beta(2;3)	PGAA2002 <sup>40</sup>	0,20	$1 - \left(1 - \frac{1}{2}\right)^{\frac{1}{2}}$	-	Giebel 2006 <sup>34</sup>
Prawdopodobieństwo wznowy w czasie 4 tyg. po pierwszym cyklu (utrata odpowiedzi)	0,167	1/6	Beta(1;6)	PGAA2002 <sup>40</sup>	-			
Odsetek pacjentów z CR, u których wykonano przeszczep	0,40	2/5	-	PGAA2002 <sup>40</sup>	0,28	7/25	Beta(7;25)	Giebel 2006 <sup>34</sup>
Prawdopodobieństwo (rozłożone w czasie) wykonania przeszczepu	Wartość: 0,63*    Sposób kalkulacji: $1 - \left(1 - \frac{1}{2}\right)^{\frac{4,22}{145,7}}$ Rozkład: Beta(1;2) Gökbuget 2011 <sup>42</sup>							
Prawdopodobieństwo wznowy po wykonanym przeszczepie	0,02	$1 - \left(1 - \frac{1}{2}\right)^{\frac{4,22}{145,7}}$	Beta(1;2)	PGAA2002 <sup>40</sup>	0,02	$1 - \left(1 - \frac{2}{7}\right)^{\frac{1}{2}}$	Beta(2;7)	Giebel 2006 <sup>34</sup>
Prawdopodobieństwo wystąpienia aGvHD	Okres od wykonania przeszczepu		BM**	PBSC***				
	100 dni		0,66	0,52				
								Prawdopodobieństwo wystąpienia: 509/1 171 (43%) Ringden 2002 <sup>54</sup>

Prawdopodobieństwo wystąpienia cGvHD	Okres od wykonania przeszczepu		BM*	PBSC**				
	12 miesiąc		0,4	0,49				
	24 miesiąc		0,467	0,607				
	36 miesiąc		0,551	0,710				
	48 miesiąc		0,589	Brak danych				
Prawdopodobieństwo wystąpienia: 499/1 171 (43%) Ringden 2002 <sup>54</sup>								
Prawdopodobieństwo infekcji	Horyzont		Skumulowany					
	I rok		20%					
	II rok		25%					
	IV rok		30%					
	VI rok		35%					
Robin 2003 <sup>55</sup>								
NEL: Prawdopodobieństwo zgonu w pierwszych dwóch cyklach FLAM: Prawdopodobieństwo zgonu w pierwszym cyklu (na podstawie RR)	0,14****	$1 - \left(1 - \frac{1}{2}\right)^{\frac{4,22}{33,3}}$	Beta(14;28)	PGAA2002 <sup>40</sup>	0,11	$1 - \left(1 - \frac{14}{15}\right)^{\frac{1}{24}}$	Beta(14;15)	Giebel 2006 <sup>34</sup> z wykorzystaniem PGAA2002 <sup>40</sup>
Prawdopodobieństwo zgonu podczas CR	śmiertelność jak w populacji ogólnej GUS							
Prawdopodobieństwo zgonu po wykonanym przeszczepie	Oceniany okres czasu od wykonania przeszczepu		Przeżycie					
	100 dni		62,4%					
	1 rok		47%					
	3 lata		31,3%					
	5 lat		18,2%					
	10 lat		17,7%					
Costa 2007 <sup>56</sup>								
Prawdopodobieństwo zgonu w opiece paliatywnej	Wartość: 0,37		Sposób kalkulacji: $1 - \left(1 - \frac{1}{2}\right)^{\frac{1}{12}}$		Rozkład: Normal((-Ln(0,5))/1,5); Opinia eksperta medycznego			
Użyteczności stanów zdrowia	Stan zdrowia		Użyteczność wyjściowa					
	Pacjenci stosujący chemioterapię (NEL, FLAM) w pierwszym tygodniu (u_1)		0,42					
	Pacjenci odpowiadający na leczenie (NEL, FLAM), u których nie wykonano przeszczepu (u_2)		0,78					
	Pacjenci nieodpowiadający na leczenie (NEL, FLAM) lub nieleczeni (u_3)		0,64					
	Pacjenci po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych (u_4)		0,92					
AWMSG <sup>51</sup> 0,035								
Dyskontowanie efektów zdrowotnych	Wytyczne AOTM, rozporządzenie <sup>57 58</sup>							

\* oszacowane w oparciu o medianę czasu do przeszczepu (3 tyg.); \*\* szpik kostny (ang. *bone marrow*); \*\*\* komórki macierzyste krwi obwodowej (ang. *peripheral blood stem cells*); \*\*\*\* oszacowane w oparciu o medianę całkowitego czasu przeżycia 20,6 tyg. OS; # dopełnienie prawdopodobieństwa (1 minus suma pozostałych prawdopodobieństw w stanie CR)

Tabela 31. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy – populacja dzieci i młodzieży

Parametr	Nelarabina				CLF/CFM/EPS			
	Wartość	Sposób kalkulacji	Rozkład	Źródła danych	Wartość	Sposób kalkulacji	Rozkład	Źródła danych
Prawdopodobieństwo odpowiedzi całkowitej (CR)	0,13	5/39	Beta(5;39)	PGAA2001 <sup>40</sup>	0,12	1/8	Beta(1;8)	Locatelli 2009 <sup>43</sup>
Prawdopodobieństwo odpowiedzi częściowej (PR)	0,10	4/39	Beta(4;39)	PGAA2001 <sup>40</sup>				
Prawdopodobieństwo utrzymania się CR	# - -							
Powierzchnia ciała	1,30 m <sup>2</sup>							
Koszt chemioterapii (1 cykl)	[redacted] PLN				94 576,27 PLN			
Liczba cykli	1,64	-	-	PGAA2001 <sup>40</sup>	1	-	-	Locatelli 2009 <sup>43</sup>
Prawdopodobieństwo wznowy podczas CR	Wartość: 0,15    Sposób kalkulacji: $1 - \left(1 - \frac{1}{4}\right)^{\frac{4,22}{2,7}}$ Rozkład: Beta(1;4) PGAA2001 <sup>40</sup>							
Prawdopodobieństwo wznowy podczas PR	0,06	$1 - \left(1 - \frac{1}{4}\right)^{\frac{4,22}{2,7}}$	-	PGAA2001 <sup>40</sup>				
Odsetek pacjentów z CR, u których wykonano przeszczep	Wartość: 0,20    Sposób kalkulacji: 1/5    Rozkład: Beta(1;5)    PGAA2001 [16]							
Prawdopodobieństwo (rozłożone w czasie) wykonania przeszczepu	Wartość: 0,63**    Sposób kalkulacji: $1 - \left(1 - \frac{1}{2}\right)^{\frac{4,22}{1}}$ Rozkład: Beta(1;2) Gökbüyük 2011 <sup>42</sup>							
Prawdopodobieństwo wznowy po wykonanym przeszczepie	Wartość: 0,005    Sposób kalkulacji: $1 - \left(1 - \frac{1}{22}\right)^{\frac{4,22}{2,7}}$ Rozkład: Beta(7;22) Gassas 2007 <sup>59</sup>							
Prawdopodobieństwo wystąpienia aGvHD	Wartość: 0,26    Sposób kalkulacji: $1 - \left(1 - \frac{10}{22}\right)^{\frac{1}{2}}$ Rozkład: Beta(10;22) Gassas 2007 <sup>59</sup>							
Prawdopodobieństwo wystąpienia cGvHD	Wartość: 0,014 (prawd. skumulowane)    Sposób kalkulacji: $1 - \left(1 - \frac{2}{22}\right)^{\frac{4,22}{1}}$ Rozkład: Beta(8;22) Gassas 2007 <sup>59</sup>							
Prawdopodobieństwo infekcji	Horizont		Skumulowany odsetek					
	I rok		20%					
	II rok		25%					
	IV rok		30%					
	VI rok		35%		Robin 2003 <sup>55</sup>			

NEL: Prawdopodobieństwo zgonu w pierwszych dwóch cyklach CLF/CFM/EPS: Prawdopodobieństwo zgonu w pierwszym cyklu	Wartość: 0,20*    Sposób kalkulacji: $1 - \left(1 - \frac{0,20}{2}\right)^{\frac{0,20}{0,20}}$ Rozkład: Beta(1;2) PGAA2001 <sup>40</sup>																
Prawdopodobieństwo zgonu podczas CR	Wartość: 0,15    Sposób kalkulacji: $1 - \left(1 - \frac{0,15}{4}\right)^{\frac{0,15}{0,15}}$ PGAA2001 <sup>40</sup>																
Prawdopodobieństwo zgonu podczas PR	Wartość: 0,06    Sposób kalkulacji: $1 - \left(1 - \frac{0,06}{4}\right)^{\frac{0,06}{0,06}}$ PGAA2001 <sup>40</sup>																
Prawdopodobieństwo zgonu po wykonanym przeszczepie	<table border="1" data-bbox="969 501 1559 647"> <tr> <td data-bbox="969 501 1375 555">Liczba zgonów w pierwszym miesiącu po przeszczepie</td> <td data-bbox="1375 501 1559 555">3/22 (14%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="969 555 1375 609">Liczba zgonów w okresie 3 lat po przeszczepie (liczona od 2 miesiąca)</td> <td data-bbox="1375 555 1559 609">11/22 (50%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="969 609 1375 647">Liczba zgonów po 3 latach od przeszczepu</td> <td data-bbox="1375 609 1559 647">2/22 (9%)</td> </tr> </table> <p data-bbox="1189 679 1339 711">Gassas 2007<sup>59</sup></p>			Liczba zgonów w pierwszym miesiącu po przeszczepie	3/22 (14%)	Liczba zgonów w okresie 3 lat po przeszczepie (liczona od 2 miesiąca)	11/22 (50%)	Liczba zgonów po 3 latach od przeszczepu	2/22 (9%)								
Liczba zgonów w pierwszym miesiącu po przeszczepie	3/22 (14%)																
Liczba zgonów w okresie 3 lat po przeszczepie (liczona od 2 miesiąca)	11/22 (50%)																
Liczba zgonów po 3 latach od przeszczepu	2/22 (9%)																
Prawdopodobieństwo zgonu w opiece paliatywnej	Wartość: 0,37    Sposób kalkulacji: $1 - \left(1 - \frac{0,37}{2}\right)^{\frac{0,37}{0,37}}$ Rozkład: Normal((-Ln(0,5))/1,5;) Opinia eksperta medycznego																
Wyjściowe użyteczności stanów zdrowia	<table border="1" data-bbox="757 804 1767 1230"> <tr> <td data-bbox="757 804 1619 865">Pacjenci stosujący chemioterapię (NEL, CLF/CFM/EPS) w pierwszym tygodniu (u_5)</td> <td data-bbox="1619 804 1767 865">0,26 (0,12-0,43)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="757 865 1619 925">Pacjenci odpowiadający na leczenie (NEL, CLF/CFM/EPS), u których nie wykonano przeszczepu (u_6)</td> <td data-bbox="1619 865 1767 925">0,34 (0,18-0,53)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="757 925 1619 986">Pacjenci nieodpowiadający na leczenie (NEL, CLF/CFM/EPS) lub nieleczeni (u_7)</td> <td data-bbox="1619 925 1767 986">0,26 (0,12-0,43)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="757 986 1619 1046">Pacjenci przeżywający do roku po przeszczepie (u_8)</td> <td data-bbox="1619 986 1767 1046">0,48 (0,31-0,65)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="757 1046 1619 1107">Pacjenci rok po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych (u_9)</td> <td data-bbox="1619 1046 1767 1107">0,8 (0,38-0,99)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="757 1107 1619 1168">Pacjenci 2 lata po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych (u_10)</td> <td data-bbox="1619 1107 1767 1168">0,85 (0,55-0,99)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="757 1168 1619 1230">Pacjenci przeżywający ponad 2 lata po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych (u_11)</td> <td data-bbox="1619 1168 1767 1230">0,88 (0,64-0,99)</td> </tr> </table> <p data-bbox="1207 1230 1317 1262">Lis 2012<sup>53</sup></p>			Pacjenci stosujący chemioterapię (NEL, CLF/CFM/EPS) w pierwszym tygodniu (u_5)	0,26 (0,12-0,43)	Pacjenci odpowiadający na leczenie (NEL, CLF/CFM/EPS), u których nie wykonano przeszczepu (u_6)	0,34 (0,18-0,53)	Pacjenci nieodpowiadający na leczenie (NEL, CLF/CFM/EPS) lub nieleczeni (u_7)	0,26 (0,12-0,43)	Pacjenci przeżywający do roku po przeszczepie (u_8)	0,48 (0,31-0,65)	Pacjenci rok po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych (u_9)	0,8 (0,38-0,99)	Pacjenci 2 lata po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych (u_10)	0,85 (0,55-0,99)	Pacjenci przeżywający ponad 2 lata po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych (u_11)	0,88 (0,64-0,99)
Pacjenci stosujący chemioterapię (NEL, CLF/CFM/EPS) w pierwszym tygodniu (u_5)	0,26 (0,12-0,43)																
Pacjenci odpowiadający na leczenie (NEL, CLF/CFM/EPS), u których nie wykonano przeszczepu (u_6)	0,34 (0,18-0,53)																
Pacjenci nieodpowiadający na leczenie (NEL, CLF/CFM/EPS) lub nieleczeni (u_7)	0,26 (0,12-0,43)																
Pacjenci przeżywający do roku po przeszczepie (u_8)	0,48 (0,31-0,65)																
Pacjenci rok po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych (u_9)	0,8 (0,38-0,99)																
Pacjenci 2 lata po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych (u_10)	0,85 (0,55-0,99)																
Pacjenci przeżywający ponad 2 lata po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych (u_11)	0,88 (0,64-0,99)																
Dyskontowanie efektów zdrowotnych	0,035 Wytyczne AOTM, rozporządzenie <sup>57 58</sup>																

\*oszacowane w oparciu o medianę czasu przeżycia 13,1 tyg. OS; \*\*oszacowane w oparciu o medianę czasu do przeszczepu (3 tyg.); # dopelnienie prawdopodobieństwa (1 minus suma pozostałych prawdopodobieństw w stanie CR)

### Ograniczenia według wnioskodawcy

Jednym z podstawowych ograniczeń analizy jest brak lub mała ilość wiarygodnych danych wiążąca się z rzadkością występowania choroby. Odnaleziono 3 próby kliniczne (*Berg 2005*<sup>39 40</sup>, *DeAngelo 2007*<sup>41</sup>, *Gokbuget 2011*<sup>42</sup>), w których oceniano efektywność kliniczną nelarabiny stosowanej w różnych dawkach oraz na różnych etapach leczenia, także w I i II linii leczenia T-ALL/T-LBL. Nie było również możliwości wykonania analizy porównującej nelarabinę z komparatorem, ze względu na brak dostępnych badań. Wykonane porównania (NEL vs FLAM oraz NEL vs CLF/CFM/PS) są mniej wiarygodne niż porównania bezpośrednie, ze względu na brak możliwości kontroli wpływu nieznanymi czynnikami zakłócającymi.

Nie ma także wytycznych postępowania w leczeniu III linii T-ALL lub T-LBL, w związku z tym poproszono o opinię ekspertów. Ponieważ nie zidentyfikowano badań klinicznych, które odpowiadałyby wskazaniu (T-ALL lub T-LBL, dwie wcześniejsze chemioterapie), nie przeprowadzono porównania efektów Ida-FLAG z nelarabiną. Dla schematu CLF/CFM/PS zidentyfikowano jedno badanie *Locatelli 2009*<sup>43</sup>, które odpowiada wskazaniu T-ALL.

W badaniu oceniającym skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania schematu FLAM po osiągnięciu odpowiedzi na leczenie pacjenci nie otrzymywali terapii konsolidującej, co może rzutować na efekty (QALY) oraz koszty zastosowania schematu FLAM.

Przyjęta średnia wartość 1,7 cykli na pacjenta może ulegać zmianie w zależności od stanu pacjenta i decyzji lekarza prowadzącego. Określenie długości trwania terapii ma istotne znaczenie, ponieważ wpływa na koszty. Znaczące ograniczenie wiarygodności wyników analizy kosztów-użyteczności stanowi brak danych dotyczących użyteczności zmian stanów zdrowia występujących w procesie terapeutycznym u pacjentów z T-ALL/T-LBL, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. W analizie wykorzystano dane AWMSG<sup>51</sup> (populacja dorosłych) i w polskiej analizie ekonomicznej *Lis 2012*<sup>53</sup> (populacja dzieci). Przyjęte dla populacji dorosłych wartości użyteczności dotyczą wskazań: ostra białaczka szpikowa lub białaczka limfatyczna. Ponadto użyteczności zaczerpnięte dla populacji dzieci zostały dopasowane do modelu (źródłowe wartości dotyczą nieco innych niż uwzględnione w niniejszej analizie stanów zdrowia). Dla wszystkich ocenianych interwencji przyjęto jednakowe wartości użyteczności (założenie dotyczy zarówno populacji dorosłych jak i dzieci), co może mieć wpływ na wyniki końcowe.

### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	



Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Nie stwierdzono.

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono walidację modelu poprzez wprowadzenie wartości skrajnych i obserwowanie kierunku zmian, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych z opisem oraz ocenę zgodności kosztów i efektów z deklarowanymi źródłami. Nie zidentyfikowano błędów programowania ani nieprawidłowych założeń. Analiza wrażliwości poprawna, uwzględniająca wszystkie parametry, których oszacowania obarczone są największą niepewnością. Wnioskodawca prawidłowo zidentyfikował i omówił ograniczenia modelu. Zastosowanie programu specjalistycznego *TreeAge Pro 2013* znacznie zwiększa przejrzystość modelu, redukuje prawdopodobieństwo popełnienia prostych błędów programowania oraz umożliwia łatwe przeprowadzenie dodatkowych analiz, w tym dodatkowych analiz wrażliwości.

Należy zwrócić uwagę na nieznaczące różnice między oszacowaniami uzyskiwanymi w dostarczonym modelu oraz oszacowaniami raportowanymi w analizach wnioskodawcy. Różnice wynikają z przedwczesnego zaokrąglenia kosztów i efektów zdrowotnych, a dopiero na podstawie wielkości zaokrąglonych obliczenia parametrów CUR i ICUR. Wątpliwość budzi też brak przejścia ze stanu „oczekiwanie na przeszczep” do stanu „zgon”. Oznacza to, że pacjenci oczekując na przeszczep nie mogą umrzeć z powodu choroby podstawowej, a jedynie z powodu podeszłego wieku. Jednak z uwagi na wysokie prawdopodobieństwo otrzymania przeszczepu (na cykl) brak możliwości zgonu pacjenta oczekującego na przeszczep nie ma wpływu na wyniki analizy.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Należy zauważyć, że istnieją wątpliwości co do skuteczności i zastosowania klofarabina w populacji T-ALL (patrz rozdział 3.1.2. *Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy*). Zatem klofarabina nie jest najlepszym komparatorem we wnioskowanej populacji pediatrycznej.

Analiza kliniczna wnioskodawcy **nie zawiera** randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości lub porównywalności przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. Dlatego też analizą podstawową jest porównanie wskaźników koszt-efektywności (CUR).

Tabela 33. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania nelarabiny ze schematem FLAM w dożywotnim horyzoncie czasowym – w populacji dorosłych oraz nelarabiny w porównaniu z CLF/CFM/EPs – w populacji dzieci.

Efekty zdrowotne	Populacja dorosłych		Populacja dzieci i młodzieży		
	Nelarabina	FLAM	Nelarabina	CLF/CFM/EPs	Ida-FLAG
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	0,57	0,26	0,18	0,15	-
Liczba lat życia (LY)	0,77	0,37	0,45	0,36	-

Tabela 34. Zestawienie kosztów dla porównania Atriance (nelarabina) ze schematem FLAM w populacji dorosłych i schematem CLF/CFM/EPs w populacji dzieci i młodzieży w dożywotnim horyzoncie czasowym

Kategoria kosztów	Populacja dorosłych		Populacja dzieci i młodzieży	
	Nelarabina	FLAM	Nelarabina	CLF/CFM/EPs
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>				
Koszt chemioterapii bez uwzględnienia RSS	87 742,31	2 122,77	43 295,89	94 576,27
Koszt chemioterapii z uwzględnieniem RSS		2 122,77		94 576,27
Koszty związane z podaniem chemioterapii oraz hospitalizacją	24 090,18	18 928,00	26 880,00	16 380,00
Koszty okresowej oceny skuteczności chemioterapii	441,21	260,00	426,67	260,00
Koszt monitorowania pacjenta, który uzyskał odpowiedź (CR)	260,77	68,97	52,19	29,42
Koszty związane z przeszczepem (bez kosztów nawrotów po przeszczepie) w tym:	16 358,19	8 544,59	4 854,87	4 734,06
Koszt wykonania przeszczepu	15 335,30	8 015,26	4 591,52	4 476,74
Koszt aGVHD	362,57	189,13	72,95	71,12
Koszt cGVHD	39,34	19,72	9,75	9,55
Koszt zapobiegania infekcjom	515,16	268,07	107,04	104,54
Koszt leczenia infekcji	105,82	52,41	73,61	72,10
Koszt opieki paliatywnej	1 294,86	1 580,73	3 332,05	4 357,73
Łączne koszty bez uwzględnienia RSS	<b>130 187,52</b>	<b>31 505,07</b>	<b>78 841,67</b>	<b>120 337,47</b>
Łączne koszty z uwzględnieniem RSS		<b>31 505,07</b>		<b>120 337,47</b>
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>				
Koszt chemioterapii bez uwzględnienia RSS	87 742,31	2 122,77	43 295,89	94 576,27
Koszt chemioterapii z uwzględnieniem RSS		2 122,77		94 576,27
Koszty związane z podaniem chemioterapii oraz hospitalizacją	24 090,18	18 928,00	26 880,00	16 380,00
Koszty okresowej oceny skuteczności chemioterapii	441,21	260,00	426,67	260,00
Koszt monitorowania pacjenta, który uzyskał odpowiedź (CR)	260,77	68,97	52,19	29,42
Koszty związane z przeszczepem (bez kosztów nawrotów po przeszczepie) w tym:	16 379,29	8 555,57	4 862,21	4 741,22
Koszt wykonania przeszczepu	15 335,30	8 015,26	4 591,52	4 476,74
Koszt aGVHD	362,57	189,13	72,95	71,12
Koszt cGVHD	39,34	19,72	9,75	9,55
Koszt zapobiegania infekcjom	536,27	279,05	114,38	111,70
Koszt leczenia infekcji	105,82	52,41	73,61	72,10
Koszt opieki paliatywnej	1 294,86	1 580,73	3 332,05	4 357,73
Łączne koszty bez uwzględnienia RSS	<b>130 208,62</b>	<b>31 516,05</b>	<b>78 849,01</b>	<b>120 344,63</b>
Łączne koszty z uwzględnieniem RSS		<b>31 516,05</b>		<b>120 344,63</b>

Tabela 35. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Strategia leczenia	Populacja dorosłych				Populacja dzieci i młodzieży			
	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)	
	NEL	FLAM	NEL	FLAM	NEL	CFL/CFM/EPS	NEL	CFL/CFM/EPS
Koszt leczenia [PLN]	130 187,52	31 505,07	130 208,62	31 516,05	78 841,67	120 337,47	78 849,01	120 344,63
Różnica kosztów [PLN]	98 682,45		98 692,57		-41 495,80		-41 495,62	
Efekt [QALY]	0,57	0,26	0,57	0,26	0,18	0,15	0,18	0,15
Efekt inkrementalny [QALY]	0,32		0,32		0,03		0,03	
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	227 680,17	123 500,86	227 717,07	123 543,91	434 628,83	804 394,85	434 669,29	804 442,71
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	311 595,99		311 627,95		NEL terapia dominująca (ICUR= -1 304 899,37 PLN/QALY)		NEL terapia dominująca (ICUR= -1 304 893,71 PLN/QALY)	

Dla porównania nelarabina vs schemat FLAM, w populacji dorosłych zarówno z perspektywy NFZ oraz wspólnej koszt uzyskania dodatkowego roku w pełnym zdrowiu oszacowany w analizie podstawowej wynosi ok. [redacted] i ok. 312 tys. PLN/QALY bez uwzględniania RSS. W każdym z wariantów oszacowania ICUR jest większy niż obowiązujący próg koszt-użyteczności w wysokości 3 x PKB *per capita*, wynoszący w 2014 r. 111 381 PLN/QALY.

Z kolei dla porównania nelarabina vs schemat CFL/CFM/EPS oszacowany ICUR wynosi ok. [redacted] i ok. -1 305 tys. PLN/QALY bez RSS. Wyniki nie zależą od perspektywy, ponieważ koszty ponoszone przez pacjentów są pomijalnie małe w porównaniu z kosztami NFZ. Niezależnie od wariantu porównania nelarabina jest terapią dominującą w populacji dzieci, tj. tańszą i skuteczniejszą.

Z perspektywy NFZ współczynnik CUR wyniósł dla nelarabiny ok. 228 tys. PLN/QALY i ok. [REDACTED], a dla schematu FLAM ok. 124 tys. PLN/QALY. Z perspektywy NFZ i pacjenta CUR wynosił dla porównania 228 tys. PLN/QALY i ok. [REDACTED] dla nelarabiny oraz ok. 124 tys. PLN/QALY dla schematu FLAM. W populacji dzieci i młodzieży, z perspektywy NFZ, CUR wynosił dla porównania ok. 435 tys. PLN/QALY [REDACTED] dla nelarabiny oraz ok. 804 tys. PLN/QALY dla schematu CFL/CFM/EPS. W populacji dzieci i młodzieży z perspektywy NFZ i pacjenta CUR wynosił dla nelarabiny ok. 435 tys. PLN/QALY i ok. [REDACTED], a dla schematu CFL/CFM/EPS ok. 804 tys. PLN/QALY.

#### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36. Oszacowanie ceny progowej – porównanie dla populacji dorosłych stanowi schemat FLAM, dla populacji dzieci schemat CFL/CFM/EPS

Parametr	Populacja dorosłych – porównanie z FLAM		Populacja dzieci i młodzieży – porównanie z CFL/CFM/EPS	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)
<b>Cena zbytu netto nelarabiny, przy której ICUR = 111 381 PLN</b>	1,5274 PLN za 1 mg; 2 291,09 PLN za opakowanie *	1,5268 PLN za 1 mg; 2 290,14 PLN za opakowanie *	11,2351 PLN za 1 mg; 16 852,61 PLN za opakowanie *	11,2351 PLN za 1 mg; 16 852,58 PLN za opakowanie *
<b>Cena zbytu netto nelarabiny przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla odpowiednio schematu FLAM lub CFL/CFM/EPS</b>	1,7683 PLN za 1 mg; 2 652,38 PLN za opakowanie *	1,7685 PLN za 1 mg; 2 652,71 PLN za opakowanie *	14,0389 PLN za 1 mg; 21 058,33 PLN za opakowanie *	14,0391 PLN za 1 mg; 21 058,59 PLN za opakowanie *

\* Opakowanie Atriance, roztwór do infuzji 5 mg/ml, 50 ml x 6 fiolek.

Ze względu na brak badań RCT dotyczących nelarabiny cena progowa musi zostać oszacowana w oparciu o zrównanie wskaźników CUR. W populacji dorosłych, dla porównania nelarabina vs FLAM, przy wartościach CUR oszacowanych w analizie podstawowej cena progowa produktu leczniczego Atriance wynosi 2 652,39 PLN z perspektywy NFZ i 2 652,71 PLN z perspektywy wspólnej. Natomiast w populacji dzieci, dla porównania nelarabina vs CFL/CFM/EPS cena progowa produktu leczniczego Atriance wynosi 21 058,33 PLN z perspektywy NFZ i 21 058,59 PLN z perspektywy wspólnej. Wnioskowana cena leku Atriance wynosi [REDACTED]. Cena progowa w populacji dzieci (nelarabina vs CFL/CFM/EPS) jest wyższa niż wnioskowana, ponieważ dla tego porównania nelarabina jest terapią dominującą.

#### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 37. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy (populacja dzieci i młodzieży)

Scenariusz	CUR [PLN/QALY]		ICUR [PLN/QALY]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [PLN/opakowanie]
	NEL	CFL/CFM/EPS			
<b>Nelarabina vs CFL/CFM/EPS perspektywa NFZ</b>					
Maksymalna liczba cykli nelarabiny (6 cykli)	1 468 424,39	804 415,71	4 591 223,04	451,94%	824,51
<b>Nelarabina vs CFL/CFM/EPS perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)</b>					
Maksymalna liczba cykli nelarabiny (6 cykli)	1 468 464,87	804 463,57	4 591 228,78	451,95%	824,49

W analizie wrażliwości w populacji dorosłych wyniki były stabilne – żaden ze scenariuszy nie zmienił wniosku.

W analizie wrażliwości populacji dzieci i młodzieży scenariusz z maksymalną liczbą cykli nelarabiny zmienił wnioskowanie. ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 4 591 223,04 PLN/QALYG [redacted], z perspektywy wspólnej 4 591 228,78 PLN/QALYG [redacted].

Dla analizy wrażliwości względem CUR zidentyfikowano jeden scenariusz, który miał istotny wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej, była to maksymalna liczba cykli nelarabiny. CUR dla nelarabiny w porównaniu z CFL/CFM/EPS wzrastał o ok. 664 tys. PLN/QALY dla scenariuszy bez RSS i ok. [redacted].

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Dnia 9.10.2014 r. wystąpiono do NFZ i MZ z prośbą o informację dotyczącą ceny efektywnej leku Evoltra (klofarabina), tj. ceny uwzględniającej ewentualny RSS. Dnia 15.10.2014 r., pismem nr MZ-PLA-4610-202/DJ/14, MZ poinformowało, że ze względu na tajemnicę podmiotu odpowiedzialnego dla leku Evoltra nie ma możliwości przekazania informacji o ewentualnym RSS. Mając jednak na uwadze art. 13 ust. 2 ustawy refundacyjnej MZ poprosiło o przedstawienie wyników przy cenie klofarabiny obniżonej o 25%. Skutkuje to zmianą ceny efektywnej, po której NFZ nabywa klofarabinę z 362,54 PLN/mg do 271,91 PLN/mg. Uwzględnienie obniżenie ceny leku Evoltra prowadzi do znaczącej zmiany wyników analizy ekonomicznej, ale bez zmiany wnioskowania – terapia nelarabiną pozostaje tańsza i efektywniejsza od terapii klofarabiną. Oznacza to, że cena progowa nelarabiny jest wyższa niż cena wnioskowana. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Wyniki analizy ekonomicznej po uwzględnieniu obniżenie ceny klofarabiny o 25%

Strategia leczenia	Populacja dzieci, perspektywa NFZ	
	NEL z RSS	CFL/CFM/EPS z RSS
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	[redacted]	646 890,91
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	NEL terapią dominującą ICUR = [redacted] PLN/QALY	

#### Dodatkowa analiza wrażliwości

Zauważono, że istnieje możliwość rozliczenia leczenia pacjentów z ALL w ramach grup JGP „S01 Intensywne leczenie ostrych białaczek >17 r.ż.” i „S08 Intensywne leczenie ostrych białaczek <18 r.ż.”. Zdecydowano się uzupełnić analizę wrażliwości o scenariusz zakładający rozliczenie FLAM wg JGP. Nieznane jest prawdopodobieństwo takiego postępowania świadczeniodawców z uwagi na ograniczenie budżetowe w postaci określonej kwoty na świadczenia hematologiczne w umowie z NFZ a jednocześnie dużą liczbę pacjentów z ALL i chłoniakami limfoblastycznymi rozliczanymi w ramach grupy (176 przypadków na 941 hospitalizacji dorosłych w 2013 r.<sup>1</sup>). Statystyka NFZ nie precyzuje także wcześniejszego sposobu leczenia pacjentów, w szczególności liczby wcześniejszych terapii.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy przy założeniu, że schemat FLAM jest rozliczany wg grupy S01 (grupa obejmuje koszty hospitalizacji, koszty związane z podaniem chemioterapią oraz koszty substancji czynnych). Koszty leczenia schematem FLAM przyjęto za średnim kosztem hospitalizacji wg statystyki JGP NFZ w 2013 roku w wysokości 49 562,68 PLN<sup>1</sup>. Takie postępowanie było uzasadnione, ponieważ wnioskodawca przyjął, że pacjent leczony FLAM przechodzi średnio jeden cykl chemioterapii. Przyjęcie alternatywnych kosztów schematu FLAM nie zmienia wnioskowania – nelarabina jest terapią skuteczniejszą i droższą.

Tabela 39. Wyniki analizy ekonomicznej z kosztem FLAM wg JGP

Strategia leczenia	Populacja dorosłych, perspektywa NFZ	
	NEL z RSS	FLAM
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	[redacted]	235 263,05
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	

<sup>1</sup> <http://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/>, 13.10.2014 r.

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Przedmiotem analizy była ocena opłacalności zastosowania nelarabiny (Atriance, roztwór do infuzji 5 mg/ml, 50 ml x 6 fiolek.) w ramach katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii, w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. Przeprowadzono analizę koszt-żyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ+pacjenta). Nelarabinę porównano do schematów FLAM (populacja dorosłych) i CLF/CFM/EPs (populacja dzieci).

W analizach wnioskodawcy nie odnaleziono błędów, które mogłyby zmieniać wynik wnioskowania. Należy jednak zauważyć, że istnieją wątpliwości co do skuteczności i zastosowania klofarabina w populacji T-ALL (patrz rozdział 3.1.2. *Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy*). Zatem klofarabina nie jest najlepszym komparatorem we wnioskowanej populacji pediatrycznej. Ponadto analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości lub porównywalności przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. Dlatego też analizą podstawową jest porównanie wskaźników koszt-efektywności (CUR).

Z perspektywy NFZ współczynnik CUR dla nelarabiny wyniósł ok. 228 tys. PLN/QALY i ok. [redacted], a dla schematu FLAM ok. 124 tys. PLN/QALY. Z perspektywy NFZ i pacjenta CUR wynosił dla porównania 228 tys. PLN/QALY i ok. [redacted] dla nelarabiny oraz ok. 124 tys. PLN/QALY dla schematu FLAM. W populacji dzieci i młodzieży, z perspektywy NFZ, CUR wynosił dla porównania ok. 435 tys. PLN/QALY [redacted] dla nelarabiny oraz ok. 804 tys. PLN/QALY dla schematu CFL/CFM/EPs. W populacji dzieci i młodzieży z perspektywy NFZ i pacjenta CUR wynosił dla nelarabiny ok. 435 tys. PLN/QALY i ok. [redacted], a dla schematu CFL/CFM/EPs ok. 804 tys. PLN/QALY.

W analizie wrażliwości zidentyfikowano jeden scenariusz, który miał istotny wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej, była to maksymalna liczba cykli nelarabiny. CUR dla nelarabiny w porównaniu z CFL/CFM/EPs wzrastał o ok. 664 tys. PLN/QALY dla scenariuszy bez RSS i ok. [redacted]. Dodatkowa analiza wrażliwości przeprowadzona przez Agencję nie zmieniła wyników wnioskowania.

Ze względu na brak badań RCT dotyczących nelarabiny cena progowa musi zostać oszacowana w oparciu o zrównanie wskaźników CUR. W populacji dorosłych, dla porównania nelarabina vs FLAM, przy wartościach CUR oszacowanych w analizie podstawowej cena progowa produktu leczniczego Atriance wynosi 2 652,39 PLN z perspektywy NFZ i 2 652,71 PLN z perspektywy wspólnej. Natomiast w populacji dzieci, dla porównania nelarabina vs CFL/CFM/EPs cena progowa produktu leczniczego Atriance wynosi 21 058,33 PLN z perspektywy NFZ i 21 058,59 PLN z perspektywy wspólnej. Wnioskowana cena leku Atriance wynosi [redacted]. Cena progowa w populacji dzieci (nelarabina vs CFL/CFM/EPs) jest wyższa niż wnioskowana, ponieważ dla tego porównania nelarabina jest terapią dominującą.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Wnioskodawca zadeklarował, że celem analizy było określenie ewentualnych wydatków NFZ w przypadku refundacji leku sierocego - nelarabiny (Atriance, roztwór do infuzji 5 mg/ml, 50 ml x 6 fiol.) w leczeniu pacjentów z T-ALL i T-LBL, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych w Polsce. Wnioskodawca w uzasadnieniu podaje, że zmiana finansowania produktu leczniczego Atriance (nelarabina) w ramach chemioterapii ma na celu zapewnienie pacjentom analizowanej populacji dostępu do leczenia finansowanego obecnie przez NFZ na podstawie składanych przez świadczeniodawców wniosków w ramach chemioterapii niestandardowej, które zgodnie z ust. 1 art. 70 Ustawy o refundacji<sup>60</sup> może być realizowane na dotychczasowych zasadach nie dłużej niż do końca 2014 roku. W związku z powyższym pacjenci z docelowej populacji od stycznia 2015 roku zostaną całkowicie pozbawieni leczenia tej rzadkiej choroby z zastosowaniem leku Atriance (nelarabina).

#### Populacja i wielkość sprzedaży

Wnioskodawca nie odnalazł danych epidemiologicznych na temat omawianej populacji. Populację docelową oceniono na podstawie danych epidemiologicznych dotyczących ostrych białaczek limfoblastycznych oraz chłoniaków limfoblastycznych ogółem (bez wyróżnienia podtypów T-komórkowych) oraz oszacowań dokonanych przez dwóch ekspertów ( [REDACTED], onkologia i hematologia dziecięca i [REDACTED] hematologia). Główne źródła danych to Rejestr Zachorowań na Ostre Białaczki u Dorosłych (lata 2004-2006)<sup>7 61</sup>, Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii<sup>62</sup>, Sprawozdanie z realizacji Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych w roku 2008 i 2011<sup>11 63</sup>, dane z programu *Kontynuacja programu kontroli jakości w diagnostyce chłoniaków złośliwych u dzieci*<sup>64</sup>. Na podstawie podanych wyżej źródeł wnioskodawca szacuje liczbę zachorowań na T-ALL i T-LBL w Polsce. Następnie eksperci podają szacunkowe obliczenia liczby potencjalnych odbiorców terapii nelarabiną. Nie odnaleziono obiektywnych danych opisujących epidemiologię populacji.

Dane, które posłużyły do wyznaczenia kosztów zostały zaczerpnięte z następujących źródeł: (taryfikatory opłat Narodowego Funduszu Zdrowia (załączniki nr 1 i 2 do Zarządzenia nr 6/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r.<sup>65 66</sup>, załącznik nr 2 do Zarządzenia nr 41/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 sierpnia 2013 r.<sup>67</sup> i Informator o umowach zawierający dane o liczbie i wartości umów zawartych na 2014 rok przez wszystkie Oddziały Wojewódzkie NFZ<sup>68</sup>, taryfikator opłat Ministerstwa Zdrowia<sup>69</sup>). Dane dotyczące ceny zbytu netto produktu leczniczego Atriance uzyskano od producenta. Oszacowania cen uwzględnionych leków obecnie refundowanych w ramach substancji czynnych stosowanych w chemioterapii w rozważanym horyzoncie czasowym przeprowadzono zgodnie z marżami obowiązującymi według „Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych”<sup>49</sup>. Należy jednak zaznaczyć, że dane z powyższych źródeł, oprócz danych producenta nie oddają profilu sprzedaży dla konkretnych wskazań, ponieważ populacja, której wniosek dotyczy nie jest oddzielnie uwzględniana w analizach wymienionych jednostek publicznych. Jedynie dane sprzedażowe leku kłofarabina, który ma podobne wskazanie jak nelarabina, mogą być brane pod uwagę w wiarygodnym szacowaniu populacji opisanej we wniosku.

#### Perspektywa

NFZ

#### Horyzont czasowy

2 lata (2015-2016).

#### Kluczowe założenia

Wnioskodawca wnioskuje o zmianę sposobu finansowania i o utworzenie nowej grupy limitowej w Katalogu leków refundowanych dla preparatu Atriance.

Wnioskodawca założył dwa scenariusze sytuacyjne. Scenariusz „istniejący” według którego lek nelarabina Atriance nie będzie refundowany (zgodnie z ust. 1 art. 70 Ustawy o refundacji, leczenie nelarabiną na dotychczasowych warunkach - w ramach chemioterapii niestandardowej, może być realizowane nie dłużej niż do końca 2014 roku) oraz scenariusz „nowy” według którego nelarabina uzyskuje refundację we wskazaniu: leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL), u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. Założenia dla scenariusza istniejącego oparte są na opiniach 2 ekspertów ( ) i uwzględniają leczenie dorosłych w schemacie FLAM, a leczenie dzieci w schematach Ida-FLAG (idarubicyna/fludarabina/cytarabina/G-CSF) oraz kłofarabina/cyklofosamid/etopozyd. Scenariusz „nowy” został przedstawiony w dwóch wariantach:

Wariant 1: wnioskodawca przyjmuje, że udział nelarabiny w rynku utrzyma się na bieżącym poziomie, w którym Atriance jest finansowany w ramach chemioterapii niestandardowej i ma 29% udziału w sprzedaży.

Wariant 2: wnioskodawca zakłada, że wszyscy chorzy z wnioskowanym wskazaniem będą korzystać z terapii nelarabiną i ma ona 100% udziału w sprzedaży.

### Koszty

W analizie uwzględniono koszty nabycia substancji czynnych oraz koszty hospitalizacji hematologicznej.

### Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie podaje ograniczeń.

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Brak danych epidemiologicznych we wnioskowanej populacji, obliczenia zostały dokonane na podstawie danych epidemiologicznych dotyczących ALL i LBL oraz opinii dwóch ekspertów.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	



Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	<b>45</b>
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	Rok 2014: <b>35</b> Rok 2015: <b>35</b> Rok 2016: <b>35</b>
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	<b>10</b>
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 2015: 0 Rok 2016: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 2015: 10 lub 35* Rok 2016: 10 lub 35*

\* Wnioskodawca przyjmuje dwa warianty scenariusza nowego (29% lub 100% udziału w analizowanym wskazaniu)

Poniższe oszacowania kosztów oparte są na danych sprzedażowych wnioskodawcy oraz na opinii ekspertów.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

Parametr	Wariant 1 (nelarabina 29% rynku)		Wariant 2 (nelarabina 100% rynku)		
	Scenariusz „istniejący”				
	2015	2016	2015	2016	
	Perspektywa NFZ				
Populacja dzieci i młodzieży	Preparat Atriance (6 fiolek x 250 mg)	0	0	0	0
	Schemat Ida-FLAG	25 463	25 463	25 463	25 463
	Schemat CLF/CFM/EPs	945 763	945 763	945 763	945 763
	Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	245 700	245 700	245 700	245 700
	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	3 900	3 900	3 900	3 900
	Monitorowanie stanu pacjenta	483	497	483	497
	Przeszczep komórek macierzystych	67 438	67 438	67 438	67 438
	Leczenie po przeszczepie	2 817	3 208	2 817	3 208
	Opieka paliatywna	61 918	62 618	61 918	62 618
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>1 353 481</b>	<b>1 354 587</b>	<b>1 353 481</b>	<b>1 354 587</b>
Populacji dorosłych	Preparat Atriance (6 fiolek x 250 mg)	0	0	0	0
	Schemat FLAM	42 455	42 455	42 455	42 455
	Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	378 560	378 560	378 560	378 560

w leczeniu pacjentów z T-ALL oraz T-LBL

	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5 200	5 200	5 200	5 200
	Monitorowanie stanu pacjenta	1 364	1 381	1 364	1 381
	Przeszczep komórek macierzystych	160 304	160 305	160 304	160 305
	Leczenie po przeszczepie	9 425	9 866	9 425	9 866
	Opieka paliatywna	30 886	31 445	30 886	31 445
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>628 195</b>	<b>629 212</b>	<b>628 195</b>	<b>629 212</b>

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy

	Parametr	Wariant 1 (nelarabina 29% rynku)		Wariant 2 (nelarabina 100% rynku)	
		Scenariusz „nowy”			
		2015	2016	2015	2016
		Perspektywa NFZ			
Populacja dzieci i młodzieży	Preparat Atriance (6 fiolek x 250 mg)	216 479	216 479	649 438	649 438
	Schemat Ida-FLAG	25 463	25 463	0	0
	Schemat CLF/CFM/EPS	472 881	472 881	0	0
	Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	298 200	298 200	403 200	403 200
	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	4 733	4 733	6 400	6 400
	Monitorowanie stanu pacjenta	576	608	715	774
	Przeszczep komórek macierzystych	68 011	68 012	68 872	68 873
	Leczenie po przeszczepie	2 816	3 226	2 815	3 252
	Opieka paliatywna	56 334	57 431	47 957	49 650
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>1 145 494</b>	<b>1 147 034</b>	<b>1 179 397</b>	<b>1 181 588</b>
Populacji dorosłych	Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	438 712	438 712	1 754 846	1 754 846
	Schemat FLAM	31 842	31 842	0	0
	Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	404 371	404 371	481 804	481 804
	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	6 106	6 106	8 824	8 824
	Monitorowanie stanu pacjenta	1 895	2 071	3 490	4 144
	Przeszczep komórek macierzystych	196 904	196 906	306 702	306 707
	Leczenie po przeszczepie	11 559	12 128	17 958	18 914
	Opieka paliatywna	28 835	29 533	22 683	23 798
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>1 120 223</b>	<b>1 121 668</b>	<b>2 596 307</b>	<b>2 599 037</b>

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

Parametr	Wariant 1 (nelarabina 29% rynku)		Wariant 2 (nelarabina 100% rynku)		
	Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]				
	2015	2016	2015	2016	
	Perspektywa NFZ				
Populacja dzieci i młodzieży	Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	216 479	216 479	649 438	649 438
	Schemat Ida-FLAG	0	0	-25 463	-25 463
	Schemat CLF/CFM/EPS	-472 881	-472 881	-945 763	-945 763
	Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	52 500	52 500	157 500	157 500
	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	833	833	2 500	2 500
	Monitorowanie stanu pacjenta	93	111	231	277
	Przeszczep komórek macierzystych	574	574	1 434	1 435
	Leczenie po przeszczepie	-1	17	-1	44
	Opieka paliatywna	-5 584	-5 187	-13 961	-12 968
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>-207 987</b>	<b>-207 553</b>	<b>-174 083</b>	<b>-172 999</b>
	Zmiana w stosunku do scenariusza „istniejącego”	-15,4%	-15,3%	-12,9%	-12,8%
Populacji dorosłych	Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	438 712 z RSS: 327 175	438 712 z RSS: 327 175	1 754 846 z RSS: 1 308 702	1 754 846 z RSS: 1 308 702
	Schemat FLAM	-10 614	-10 614	-42 455	-42 455
	Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	25 811	25 811	103 244	103 244
	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	906	906	3 624	3 624
	Monitorowanie stanu pacjenta	532	691	2 126	2 763
	Przeszczep komórek macierzystych	36 599	36 600	146 397	146 401
	Leczenie po przeszczepie	2 133	2 262	8 533	9 048
	Opieka paliatywna	-2 051	-1 912	-8 203	-7 647
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>492 028</b>	<b>492 456</b>	<b>1 968 112</b>	<b>1 969 824</b>
	Zmiana w stosunku do scenariusza „istniejącego”	78,3%	78,3%	313,3%	313,1%

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne (łącznie dla populacji dzieci i dorosłych)

WARIANT MINIMALNY	Preparat	Wariant 1		Wariant 2	
		2015	2016	2015	2016
		Perspektywa NFZ			
	Preparat Atriance (6 fiolek x 250 mg)	327 596	327 596	1 202 142	1 202 142
	Schemat Ida-FLAG	0	0	-12 731	-12 731
	Schemat CLF/CFM/EPS	-236 441	-236 441	-472 881	-472 881

	Schemat FLAM	-5 307	-5 307	-21 228	-21 228
	Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	39 155	39 155	130 372	130 372
	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	870	870	3 062	3 062
	Monitorowanie stanu pacjenta	312	401	1 179	1 520
	Przeszczep komórek macierzystych	18 587	18 587	73 916	73 918
	Leczenie po przeszczepie	1 066	1 140	4 266	4 546
	Opieka paliatywna	-3 818	-3 549	-11 082	-10 308
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>142 020</b>	<b>142 451</b>	<b>897 014</b>	<b>898 413</b>
WARIANT WARIANT MAKSYMALNY	Preparat Atriance (6 fiolek x 250 mg)	1 310 382	1 310 382	4 808 569	4 808 569
	Schemat Ida-FLAG	0	0	-50 926	-50 926
	Schemat CLF/CFM/EPS	-945 763	-945 763	-1 891 525	-1 891 525
	Schemat FLAM	-21 228	-21 228	-84 911	-84 911
	Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	156 622	156 622	521 487	521 487
	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	3 479	3 479	12 248	12 248
	Monitorowanie stanu pacjenta	1 248	1 603	4 716	6 081
	Przeszczep komórek macierzystych	74 346	74 349	295 663	295 672
	Leczenie po przeszczepie	4 265	4 559	17 063	18 184
	Opieka paliatywna	-15 270	-14 198	-44 328	-41 230
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>568 082</b>	<b>569 805</b>	<b>3 588 057</b>	<b>3 593 650</b>

W populacji dzieci i młodzieży wg analizy wpływu na budżet przedstawionej przez wnioskodawcę objęcie refundacją leku nelarabina we wnioskowanym wskazaniu spowoduje w wariantcie 1 spadek kosztów z perspektywy NFZ o 208 tys. PLN w roku 2015 i 2016 bez uwzględniania RSS oraz odpowiednio o ok. [redacted]. W wariantcie 2 spadek kosztów z perspektywy NFZ o ok. 174 tys. PLN w roku 2015 i o ok. 173 tys. PLN w roku 2016 bez uwzględniania RSS oraz odpowiednio ok. [redacted].

W populacji dorosłych wg analizy wpływu na budżet przedstawionej przez wnioskodawcę objęcie refundacją leku nelarabina we wnioskowanym wskazaniu spowoduje w wariantcie 1 wzrost kosztów z perspektywy NFZ o ok. 492 tys. PLN w roku 2015 i 2016 bez uwzględniania RSS oraz odpowiednio [redacted] ok. [redacted]. W wariantcie 2 wzrost kosztów z perspektywy NFZ o 1,97 mln PLN w roku 2015 i o 1,97 mln PLN w roku 2016 bez uwzględniania RSS oraz odpowiednio o ok. [redacted] mln [redacted] ok. [redacted].

Dla populacji ogólnej objęcie refundacją leku nelarabina we wnioskowanym wskazaniu spowoduje w wariantcie 1 i 2 wzrost kosztów z perspektywy NFZ. W wariantcie minimalnym, wnioskowana populacja pacjentów jest mniejsza o 50% a w wariantcie maksymalnym wnioskowana populacja zwiększa się dwukrotnie. W przedstawionych wariantach wzrost wydatków z perspektywy NFZ wahał się od ok. [redacted] tys. do ok. [redacted] mln PLN w roku 2015 i 2016 bez uwzględniania RSS [redacted] ok. [redacted].

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne z uwzględnieniem 25% obniżki ceny zbytu netto leku Evoltra mając na uwadze art. 13 ust. 2 ustawy refundacyjnej – wariant podstawowy

Parametr	Wariant 1 (nelarabina 29% rynku)		Wariant 2 (nelarabina 100%)	
	Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]			
	2015	2016	2015	2016
	Perspektywa NFZ			

w leczeniu pacjentów z T-ALL oraz T-LBL

Populacja dzieci i młodzieży	Preparat Atriance® (6 fiolek x 250 mg)	216 479	216 479	649 438	649 438
	Schemat Ida-FLAG	0	0	-25 463	-25 463
	Schemat CLF/CFM/EPS	-364 875	-364 875	-729 749	-729 749
	Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii	52 500	52 500	157 500	157 500
	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	833	833	2 500	2 500
	Monitorowanie stanu pacjenta	93	111	231	277
	Przeszczep komórek macierzystych	574	574	1 434	1 435
	Leczenie po przeszczepie	-1	17	-1	44
	Opieka paliatywna	-5 584	-5 187	-13 961	-12 968
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>-99 981</b>	<b>-99 548</b>	<b>41 929</b>	<b>43 014</b>

Dnia 9.10.2014 r. wystąpiono do NFZ i MZ z prośbą o informację dotyczącą ceny efektywnej leku Evoltra (klofarabina), tj. ceny uwzględniającej ewentualny RSS. Dnia 15.10.2014 r., pismem nr MZ-PLA-4610-202/DJ/14, MZ poinformowało, że ze względu na tajemnicę podmiotu odpowiedzialnego dla leku Evoltra nie ma możliwości przekazania informacji o ewentualnym RSS. Mając jednak na uwadze art. 13 ust. 2 ustawy refundacyjnej MZ poprosiło o przedstawienie wyników przy cenie klofarabiny obniżonej o 25%. Skutkuje to zmianą ceny efektywnej, po której NFZ nabywa klofarabinę z 362,54 PLN/mg do 271,91 PLN/mg. Uwzględnienie obniżenia ceny leku Evoltra prowadzi do znaczącej zmiany wyników analizy wpływu na budżet. W populacji dzieci i młodzieży w wariantach 1 i 2 spadek kosztów z perspektywy NFZ o ok. 100 tys. PLN w roku 2015 i 2016 bez uwzględniania RSS oraz [redacted]. W wariantach 1 i 2 wzrost kosztów z perspektywy NFZ o ok. 42 tys. PLN w roku 2015 i o ok. 43 tys. PLN w roku 2016 bez uwzględniania RSS oraz odpowiednio [redacted].

#### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

W analizie wpływu na budżet oceniano skutki utworzenia odrębnej grupy limitowej i wprowadzenia refundacji leku nelarabina w ramach chemioterapii w leczeniu pacjentów z T-ALL i T-LBL, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. Wnioskodawca przedstawił dwa scenariusze: „istniejący”, w którym nelarabina nie jest objęta refundacją oraz „nowy” w dwóch wariantach. W wariantach 1 i 2 udział nelarabiny w leczeniu wyżej wymienionej grupy pacjentów utrzymuje się na poziomie obecnym, w wariantach 1 i 2 nelarabina wypiera inne metody leczenia. Wariant 1 wydaje się mało prawdopodobny szczególnie w populacji pacjentów dorosłych, lekarz dysponujący możliwością leczenia nelarabiną wybierze raczej lek, który ma wskazania w danej populacji i jest nowszy.

W populacji dzieci i młodzieży wg analizy wpływu na budżet przedstawionej przez wnioskodawcę objęcie refundacją leku nelarabina we wnioskowanym wskazaniu spowoduje w wariantach 1 i 2 spadek kosztów z perspektywy NFZ o 208 tys. PLN w roku 2015 i 2016 bez uwzględniania RSS oraz odpowiednio o ok. [redacted]. W wariantach 1 i 2 spadek kosztów z perspektywy NFZ o ok. 174 tys. PLN w roku 2015 i o ok. 173 tys. PLN w roku 2016 bez uwzględniania RSS oraz odpowiednio ok. [redacted].

W populacji dorosłych wg analizy wpływu na budżet przedstawionej przez wnioskodawcę objęcie refundacją leku nelarabina we wnioskowanym wskazaniu spowoduje w wariantach 1 i 2 wzrost kosztów z perspektywy NFZ o ok. 492 tys. PLN w roku 2015 i 2016 bez uwzględniania RSS oraz odpowiednio [redacted] ok. [redacted]. W wariantach 1 i 2 wzrost kosztów z perspektywy NFZ o 1,97 mln PLN w roku 2015 i o 1,97 mln PLN w roku 2016 bez uwzględniania RSS oraz odpowiednio o ok. [redacted] mln [redacted] ok. [redacted].

Dla populacji ogólnej objęcie refundacją leku nelarabina we wnioskowanym wskazaniu spowoduje w wariantach 1 i 2 wzrost kosztów z perspektywy NFZ. W wariantach minimalnym, wnioskowana populacja pacjentów jest mniejsza o 50% a w wariantach maksymalnych wnioskowana populacja zwiększa się dwukrotnie. W przedstawionych wariantach wzrost wydatków z perspektywy NFZ wahał się od ok. [redacted] tys.

do ok. [redacted] mln PLN w roku 2015 i 2016 bez uwzględnienia RSS [redacted] ok.

Wnioskodawca przedstawił wiarygodną analizę, jednak posiada ona ograniczenia, które są związane ze specyfiką populacji. Nie istnieją obiektywne dane na temat liczebności populacji oraz komparatorów. Wnioskodawca skorzystał z opinii dwóch ekspertów popartej piśmiennictwem dla poszerzonej populacji (ALL i T-ALL bez leczenia III lini). W związku z brakiem możliwości zebrania większej ilości obiektywnych danych na temat populacji i komparatorów, wskazana byłoby współpraca z większą ilością ekspertów.

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

[redacted]

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował upowszechnianie wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach z używania odpowiedników tańszych niż limit na przykładzie grupy limitowej (numer 23.1 *Douste leki przeciwplatekcyjne - kłopidogrel*). Wygenerowane oszczędności przewyższają prognozowany wzrost kosztów NFZ związany z refundacją leku Atriance.

Tabela 47. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (w horyzoncie 2 lat)
Upowszechnianie wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach z używania odpowiedników tańszych niż limit na przykładzie grupy limitowej (numer 23.1 <i>Douste leki przeciwplatekcyjne - kłopidogrel</i> )	2,12 mln PLN
<b>ŁĄCZNIE</b>	2,12 mln PLN

Rozwiązanie zaproponowane przez wnioskodawcę nie uwzględnia kosztów kampanii społecznej związanej z upowszechnianiem wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach z używania odpowiedników tańszych niż limit. Koszty kampanii społecznej mogą przewyższać deklarowane oszczędności. Nie uwzględniono również perspektywy czasowej związanej z efektami przeprowadzonej kampanii.

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu wyszukiwania aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących leczenia pacjentów z T-ALL i T-LBL, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych, odnaleziono 8 rekomendacji. W 4 rekomendacjach lek jest wymieniony, w pozostałych 4 nie wymienia się leczenia nelarabiną. Szczegóły dotyczące odnalezionych rekomendacji znajdują się w rozdziale [3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu](#).

### 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 48. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC 2008	Nelarabina (Atriance) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL), u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.	Rekomendowane finansowanie ze środków publicznych, z ograniczeniem do pacjentów, u których nelarabina stosowana jest jako leczenie pomostowe przed allogenicznym SCT w ramach specjalistycznego leczenia hematologicznego. Zastosowanie nelarabiny pozwala na uzyskanie istotnej klinicznie odpowiedzi i zakwalifikowanie pacjentów do SCT.  Interwencja nie jest efektywna kosztowo jako terapia paliatywna. Porównanie pośrednie z kłofarabiną wykazało, iż efektywność kosztowa zastosowania nelarabiny w przedmiotowej populacji jest porównywalna do kłofarabiny i bardziej efektywna niż BSC.  Ze względu na niewielką liczebność populacji pacjentów z T-ALL i T-LBL dostępne są ograniczone dane pozwalające na ocenę przedmiotowej interwencji.
AWMSG 2009	Nelarabina (Atriance) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL), u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.	Rekomendowane finansowanie ze środków publicznych, z ograniczeniem do pacjentów, u których planowane jest przeprowadzenie allogenicznego SCT; brak efektywności kosztowej przy zastosowaniu w ramach leczenia paliatywnego.  Nelarabina (Atriance) spełnia kryterium AWMSG dla statusu leku ultra sierociego (< 1 /50 000 pacjentów). Nelarabina jest jedynym lekiem zarejestrowanym w przedmiotowym wskazaniu u dorosłych i dzieci. Ze względu na niewielką liczbę pacjentów biorących udział w badaniach, wyniki (odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi) obarczone są niepewnością, jednakże w subpopulacji pacjentów, u których nie było odpowiedzi na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii uzyskane efekty uznaje się za klinicznie istotne. AWMSG dokona przeglądu dowodów w sprawie stosowania tego leku w okresie trzech lat.

HAS 2007	Nelarabina (Atriance) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL), u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.	Rekomendowane finansowanie ze środków publicznych przy zastosowaniu i dawce zgodnej z zarejestrowaną. U osób dorosłych Atriance zapewnia znaczące zwiększenie korzyści zdrowotnej (rekomendacja IAB II) w przedmiotowej populacji, ze względu na brak innych terapii pozwalających na uzyskanie trwającej odpowiedzi. Atriance może ułatwić dostęp niektórym pacjentów do przeszczepu allogenicznego. Podobnie istotne zwiększenie korzyści zdrowotnej (rekomendacja IAB II) stwierdzono w populacji pediatrycznej (<21lat) dla zastosowania leku Atriance oraz Evoltra. Korzyść z zastosowania Atriance jest znacząca. Lek umożliwia zastosowanie przeszczepu allogenicznego, stąd bezpośredni wpływ na zachorowalność i śmiertelność jest niewielki (w oparciu o dostępne dane). Istnieje niepewność związana z tolerancją leku i ekstrapolacją wyników badań na rezultaty uzyskiwane w rzeczywistości, stąd Atriance nie stanowi odpowiedzi na zidentyfikowane potrzeby w dziedzinie zdrowia publicznego. Nie oczekuje się korzyści dla zdrowia publicznego w przedmiotowych wskazaniach.
----------	--	--

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 49. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące leku Atriance (nelarabina) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) oraz chłoniakiem limfoblastycznym (LBL) - podsumowanie

Typ rekomendacji	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja				Wskazanie, którego dotyczy rekomendacja
			Nelarabina wymieniona w rekomendacji	Pozytywna	Lek stosowany w badaniach	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	USA	NCCN 2014	x	x	x		ALL / LBL
	USA	NCI 2013	x	x	x		ALL / LBL; NHL
	Polska	PTOK 2013					ALL / LBL; NHL
	Niemcy	DGHO 2012					ALL / LBL; NHL
	Francja	Prescrire 2008	x			x	ALL / LBL
	Wielka Brytania	PBCN 2011					ALL
	Kanada	AHS 2013					LBL, NHL
	Kanada	CCS					ALL
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS 2007	x	x			ALL / LBL
	Szkocja	SMC 2008	x	x			ALL / LBL
	Walia	AWMSG 2009	x	x			ALL / LBL



## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 50. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	nie	0%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	tak	100%	Refundacja zgodnie z ChPL	Nie
Bułgaria	tak	100%	Refundacja zgodnie z ChPL	Nie
Cypr	Brak w sprzedaży			
<b>Chorwacja</b>	<b>Brak danych</b>			
Czechy	tak	82%	Refundacja zgodnie z ChPL	Nie
Dania	tak	100%	Refundacja zgodnie z ChPL	Nie
<b>Estonia</b>	<b>Brak w sprzedaży</b>			
Finlandia	tak	100%	Refundacja zgodnie z ChPL	Nie
Francja	tak	100%	Refundacja zgodnie z ChPL	Nie
<b>Grecja</b>	tak	100%	Refundacja zgodnie z ChPL	Nie
Hiszpania	tak	100%	Refundacja zgodnie z ChPL	Nie
Holandia	nie	0%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	nie	0%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Brak w sprzedaży			
Liechtenstein	tak	100%	Refundacja zgodnie z ChPL	Nie
<b>Litwa</b>	<b>nie</b>	<b>0%</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>
Luksemburg	tak	100%	Refundacja zgodnie z ChPL	Nie
<b>Łotwa</b>	<b>Brak w sprzedaży</b>			
Malta	Brak w sprzedaży			
Niemcy	tak	100%	Refundacja zgodnie z ChPL	Nie
Norwegia	tak	100%	Refundacja zgodnie z ChPL	Nie
<b>Portugalia</b>	<b>tak</b>	<b>100%</b>	<b>Refundacja zgodnie z ChPL</b>	<b>Nie</b>
Rumunia	nie	0%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	<b>nie</b>	<b>0%</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>
Słowenia	nie	0%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	tak	100%	Refundacja zgodnie z ChPL	Nie
Szwecja	nie	0%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Węgry</b>	<b>tak</b>	<b>100%</b>	<b>Refundacja zgodnie z ChPL</b>	<b>Nie</b>
Wielka Brytania	tak	100%	Refundacja zgodnie z ChPL	Nie
Włochy	tak	100%	Refundacja zgodnie z ChPL	Nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Atriance (nelarabina) jest finansowany w 17 krajach UE i EFTA (na 30 dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany z 100%

odpłatnością. Wyjątkiem są Czechy gdzie refundacja wynosi 82%. W żadnym z wymienionych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Rozpatrywany lek jest finansowany w 3 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* (w tabeli oznaczone czcionką bold<sup>2</sup>), a w 2 nie jest finansowany ze środków publicznych, w 2 pozostałych krajach Atriance nie jest dostępny w sprzedaży. We wspomnianych krajach lek jest finansowany ze 100% odpłatnością.

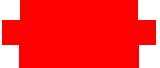
---


<sup>2</sup> na podstawie danych publikowanych przez Eurostat <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=830>

## 11. Opinie ekspertów




W trakcie prac nad niniejszą analizą weryfikacyjną Agencja wystąpiła do 12 ekspertów z prośbą o przekazanie swojej opinii. Do dnia 16.10.2014 r. otrzymano 3 opinie.

**Tabela 51. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku Atriance (nelarabina) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) oraz chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL), u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych.**

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
dr n. med. Małgorzata Całbecka	Nelarabina jest lekiem mniej toksycznym od skojarzonej chemioterapii, natomiast równie skutecznym.	-	Nelarabina jest lekiem mniej toksycznym od skojarzonej chemioterapii, natomiast równie skutecznym.
	Wnioskowana technologia – lek nelarabina wykazuje znaczną aktywność w stosunku do limfoblastów u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową lub chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, także u pacjentów, u których wcześniej zastosowana standardowa terapia okazała się nieskuteczna. Lek daje szansę na osiągnięcie remisji u chorych, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu standardowych schematów chemioterapii, z następczym przeszczepem macierzystych komórek krwiotwórczych.	Nie widzę żadnych argumentów, aby wnioskowana technologia nie miała być finansowana ze środków publicznych.	Uważam, że wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych we wskazaniu podanym na początku formularza.
lek. med. Małgorzata Wojciechowska	Lek znajduje zastosowanie u chorych na T-ALL i T-LBL, u których nie uzyskano remisji w poprzednio zastosowanych schematach chemioterapii. Ze względu na dużą złośliwość i oporność na leczenie w/w schorzeń nelarabina stanowi szansę na uzyskanie remisji umożliwiających transplantację komórek krwiotwórczych i wysłuzenie OS.	-	T-ALL jest schorzeniem rzadkim o wyjątkowo opornym na leczenie i złośliwym przebiegu. Z tego powodu możliwość zastosowania nelarabiny stanowi szansę w leczeniu tej grupy chorych. Nelarabina jest lekiem sierocym o bardzo rzadkim wskazaniu jednak stanowi szansę dla tej nielicznej grupy chorych o złym rokowaniu.

Wszyscy eksperci uznają finansowanie leku Atriance (nelarabina) we wnioskowanym wskazaniu za zasadne. Dwóch ekspertów stwierdziło, że zastosowanie nelarabiny jest szansą dla pacjentów we wnioskowanej populacji. Dr n. med. Małgorzata Całbecka wskazuje na mniejszą toksyczność leczenia nelarabiną w porównaniu z chemioterapią skojarzoną. Należy wspomnieć, iż  był ekspertem konsultującym analizę efektywności klinicznej wnioskodawcy.

### Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W trakcie prac nad niniejszą analizą weryfikacyjną Agencja wystąpiła do , ,  z prośbą o przekazanie opinii. Do dnia 16.10.2014 nie otrzymano odpowiedzi.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Atriance (nelarabina), 5 mg/ml, roztwór do infuzji, 6 fiolek, EAN 5909990056736, w ramach chemioterapii 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, zostały przekazane do AOTM dnia 11 sierpnia 2014 r. pismem znak MZ-PLR-460-21428-1/KB/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

### Problem zdrowotny

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

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

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

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

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

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

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

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

poziomie co najmniej 10–4 w trakcie lub po konsolidacji. Przygotowanie do HSCT z wyboru obejmuje zastosowanie napromieniania całego ciała (TBI, *total body irradiation*) w skojarzeniu z chemioterapią.

### Alternatywne technologie medyczne

W polskiej praktyce w leczeniu dorosłych z oporną lub nawrotową T-ALL/T-LBL jako komparator wybrano schemat FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron), natomiast w populacji pediatrycznej w III linii leczenia wskazano schemat Ida-FLAG (idarubicyna, fludarabina, cytarabina oraz czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF)), a także schemat klofarabina, cyklofosfamid, etopozyd (CLF/CFM/EPs).

### Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączyło 3 wielośrodkowe badania typu open-label bez grupy kontrolnej (podtyp IVC), w których oceniano skuteczność zastosowania nelarabiny u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym.

W badaniu klinicznym Berg 2005<sup>39 40</sup> oceniano skuteczność kliniczną nelarabiny w populacji pacjentów < 21 roku życia, z T-ALL/T-NHL, po pierwszej lub drugiej wznowie oraz ze wznowami pozaszpikowymi. Wszyscy pacjenci otrzymywali NEL w postaci wlewu dożylnego w dniach 1-5, w cyklach 21-dniowych.

W badaniach DeAngelo 2007<sup>41</sup> oraz Gökbüget 2011<sup>42</sup> analizowano skuteczność i bezpieczeństwo nelarabiny w populacji pacjentów dorosłych. W badaniach tych zastosowano NEL w dawce 1500 mg/m<sup>2</sup>, podawaną w postaci wlewu dożylnego w dniach 1, 3 i 5 co 21 dni.

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono badań porównujących efektywność kliniczną nelarabiny ze schematami chemioterapii: Ida-FLAG, CLF/CFM/EPs oraz FLAM oraz nie odnaleziono również badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z ww. schematami autorzy analiz wnioskodawcy zdecydowali się na przeprowadzenie osobnych systematycznych wyszukiwań dla schematów chemioterapii: Ida-FLAG i CLF/CFM/EPs (dzieci) oraz FLAM (dorośli). Na ich podstawie włączono jedno badanie kliniczne II fazy, bez randomizacji oraz grupy kontrolnej (Locatelli 2009<sup>43</sup>) oceniające efektywność kliniczną klofarabiny podawanej w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem (schemat CLF/CFM/EPs) w leczeniu nawrotowej lub opornej postaci ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej u pacjentów poniżej 21. roku życia oraz jedno badanie kliniczne II fazy, bez randomizacji oraz grupy kontrolnej (Giebel 2006<sup>34</sup>) oceniające efektywność kliniczną schematu FLAM (fludarabina/cytarabina/mitoksantron) w leczeniu nawrotowej lub opornej postaci ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej u dorosłych pacjentów.

W populacji dzieci i młodzieży zgodnie z wynikami próby klinicznej Berg 2005<sup>39 40</sup> stosowanie nelarabiny w dawce 650 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-5 w cyklach 21-dniowych w przedmiotowym wskazaniu, pozwala na uzyskanie odsetka odpowiedzi na leczenie ogółem na poziomie 27% (8 pacjentów), w tym odpowiedź całkowita wystąpiła u 7 pacjentów (23%), a u 1 (3%) częściowa.

Mediana czasu trwania odpowiedzi w analizowanej subpopulacji pacjentów wynosiła 12,3 tygodni.

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 2007<sup>41</sup>) i 46% (Gökbüget 2011<sup>42</sup>) chorych, zaś odsetek przeżyć 1-roczych wynosił 9 – 25 % odpowiednio w badaniach Gökbüget 2011<sup>42</sup> i DeAngelo 2007<sup>41</sup>. Nie udało się uzyskać przeżyć 3 letnich w tej grupie chorych.

Wyniki dotyczące częstości wykonywania przeszczepów macierzystych komórek krwiotwórczych podano łącznie, dla całej populacji uwzględnionej w badaniach. Wśród pacjentów leczonych nelarabiną w badaniu DeAngelo 2007<sup>41</sup> 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 Gökbüget 2011<sup>42</sup> 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 stosowania

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<sup>39 40</sup> 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/m<sup>2</sup> 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.

W populacji pacjentów dorosłych zgodnie z publikacją DeAngelo 2007<sup>41</sup> oraz Gökbüget 2011<sup>42</sup> od czasu rozpoczęcia badania do powstania ww. publikacji z powodu zgonu utracono 87-88% pacjentów (w przeliczeniu na całą populację badania). W trakcie 3 pierwszych cykli NEL w badaniu Gökbüget 2011<sup>42</sup> zgon wystąpił u 1 pacjenta. Wśród zdarzeń niepożądanych w stopniu 3-4 raportowanych najczęściej w badaniu DeAngelo 2007<sup>41</sup> autorzy wymieniają: neutropenię, trombocytopenię, anemię, zmęczenie. Wymienione zdarzenia niepożądane w stopniu 3 występują u 13-18% pacjentów, natomiast w stopniu 4 u 3 do 29% pacjentów.

Profil bezpieczeństwa w kluczowych badaniach klinicznych podczas stosowania zalecanych dawek Zgodnie z ChPL najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to: zmęczenie; zaburzenia żołądka i jelit; zaburzenia hematologiczne, zaburzenia układu oddechowego; zaburzenia układu nerwowego i gorączka.

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

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Przedmiotem analizy była ocena opłacalności zastosowania nelarabiny (Atriance, roztwór do infuzji 5 mg/ml, 50 ml x 6 fiol.) w ramach katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii, w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. Przeprowadzono analizę koszt-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ+pacjenta). Nelarabinę porównano do schematów FLAM (populacja dorosłych) i CLF/CFM/EPs (populacja dzieci).

W analizach wnioskodawcy nie odnaleziono błędów, które mogłyby zmieniać wynik wnioskowania. Należy jednak zauważyć, że istnieją wątpliwości co do skuteczności i zastosowania klofarabiny w populacji T-ALL (patrz rozdział 3.1.2. *Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy*). Zatem klofarabina nie jest najlepszym komparatorem we wnioskowanej populacji pediatrycznej. Ponadto analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości lub porównywalności przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. Dlatego też analizą podstawową jest porównanie wskaźników koszt-efektywności (CUR).

Z perspektywy NFZ współczynnik CUR dla nelarabiny wyniósł ok. 228 tys. PLN/QALY i ok. [redacted], a dla schematu FLAM ok. 124 tys. PLN/QALY. Z perspektywy NFZ i pacjenta CUR wynosił dla porównania 228 tys. PLN/QALY i ok. [redacted] dla nelarabiny oraz ok. 124 tys. PLN/QALY dla schematu FLAM. W populacji dzieci i młodzieży, z perspektywy NFZ, CUR wynosił dla porównania ok. 435 tys. PLN/QALY [redacted] dla nelarabiny oraz ok. 804 tys. PLN/QALY dla schematu CFL/CFM/EPs. W populacji dzieci i młodzieży z perspektywy NFZ i pacjenta CUR wynosił dla nelarabiny ok. 435 tys. PLN/QALY i ok. [redacted], a dla schematu CFL/CFM/EPs ok. 804 tys. PLN/QALY.

W analizie wrażliwości zidentyfikowano jeden scenariusz, który miał istotny wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej, była to maksymalna liczba cykli nelarabiny. CUR dla nelarabiny w porównaniu z CFL/CFM/EPs wzrastał o ok. 664 tys. PLN/QALY dla scenariuszy bez RSS i ok. [redacted]. Dodatkowa analiza wrażliwości przeprowadzona przez Agencję nie zmieniła wyników wnioskowania.

Ze względu na brak badań RCT dotyczących nelarabiny cena progowa musi zostać oszacowana w oparciu o zrównanie wskaźników CUR. W populacji dorosłych, dla porównania nelarabina vs FLAM, przy wartościach CUR oszacowanych w analizie podstawowej cena progowa produktu leczniczego Atriance wynosi 2 652,39 PLN z perspektywy NFZ i 2 652,71 PLN z perspektywy wspólnej. Natomiast w populacji dzieci, dla porównania nelarabina vs CFL/CFM/EPS cena progowa produktu leczniczego Atriance wynosi 21 058,33 PLN z perspektywy NFZ i 21 058,59 PLN z perspektywy wspólnej. Wnioskowana cena leku Atriance wynosi [redacted]. Cena progowa w populacji dzieci (nelarabina vs CFL/CFM/EPS) jest wyższa niż wnioskowana, ponieważ dla tego porównania nelarabina jest terapią dominującą.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wpływu na budżet oceniano skutki utworzenia odrębnej grupy limitowej i wprowadzenia refundacji leku nelarabina w ramach chemioterapii w leczeniu pacjentów z T-ALL i T-LBL, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii oraz kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. Wnioskodawca przedstawił dwa scenariusze: „istniejący”, w którym nelarabina nie jest objęta refundacją oraz „nowy” w dwóch wariantach. W wariantach 1 udział nelarabiny w leczeniu wyżej wymienionej grupy pacjentów utrzymuje się na poziomie obecnym, w wariantach 2 nelarabina wypiera inne metody leczenia. Wariant 1 wydaje się mało prawdopodobny szczególnie w populacji pacjentów dorosłych, lekarz dysponujący możliwością leczenia nelarabiną wybierze raczej lek, który ma wskazania w danej populacji i jest nowszy.

W populacji dzieci i młodzieży wg analizy wpływu na budżet przedstawionej przez wnioskodawcę objęcie refundacją leku nelarabina we wnioskowanym wskazaniu spowoduje w wariantach 1 spadek kosztów z perspektywy NFZ o 208 tys. PLN w roku 2015 i 2016 bez uwzględnienia RSS oraz odpowiednio o ok. [redacted]. W wariantach 2 spadek kosztów z perspektywy NFZ o ok. 174 tys. PLN w roku 2015 i o ok. 173 tys. PLN w roku 2016 bez uwzględnienia RSS oraz odpowiednio ok. [redacted].

W populacji dorosłych wg analizy wpływu na budżet przedstawionej przez wnioskodawcę objęcie refundacją leku nelarabina we wnioskowanym wskazaniu spowoduje w wariantach 1 wzrost kosztów z perspektywy NFZ o ok. 492 tys. PLN w roku 2015 i 2016 bez uwzględnienia RSS oraz odpowiednio [redacted] ok. [redacted]. W wariantach 2 wzrost kosztów z perspektywy NFZ o 1,97 mln PLN w roku 2015 i o 1,97 mln PLN w roku 2016 bez uwzględnienia RSS oraz odpowiednio o ok. [redacted] mln [redacted] ok. [redacted].

Dla populacji ogólnej objęcie refundacją leku nelarabina we wnioskowanym wskazaniu spowoduje w wariantach 1 i 2 wzrost kosztów z perspektywy NFZ. W wariantach minimalnym, wnioskowana populacja pacjentów jest mniejsza o 50% a w wariantach maksymalnym wnioskowana populacja zwiększa się dwukrotnie. W przedstawionych wariantach wzrost wydatków z perspektywy NFZ wahał się od ok. [redacted] tys. do ok. [redacted] mln PLN w roku 2015 i 2016 bez uwzględnienia RSS [redacted] ok. [redacted].

Wnioskodawca przedstawił wiarygodną analizę, jednak posiada ona ograniczenia, które są związane ze specyfiką populacji. Nie istnieją obiektywne dane na temat liczebności populacji oraz komparatorów. Wnioskodawca skorzystał z opinii dwóch ekspertów popartej piśmiennictwem dla poszerzonej populacji (ALL i T-ALL bez leczenia III linii). W związku z brakiem możliwości zebrania większej ilości obiektywnych danych na temat populacji i komparatorów, wskazana byłoby współpraca z większą ilością ekspertów.

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

### Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu wyszukiwania aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących leczenia pacjentów z T-ALL i T-LBL, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych, odnaleziono 8 rekomendacji. W 4 rekomendacjach lek jest wymieniony, w pozostałych 4 nie wymienia się leczenia nelarabiną.

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania nelarabiny ze środków publicznych we wskazaniach rejestracyjnych: HAS 2007, SMC 2008, AWSG 2009. Dwie z nich wskazywały na efektywność

kosztową przy ograniczeniu zastosowania nelarabiny jako leczenia pomostowego przed allogenicznym SCT. Rekomendacje wskazują, iż zastosowanie nelarabiny pozwala na uzyskanie istotnej klinicznie odpowiedzi i zakwalifikowanie pacjentów do SCT.



## 13. Źródła

### 13.1. Piśmiennictwo

1. Kraszewska, M. D., Dawidowska, M., Szczepański, T. & Witt, M. T-cell acute lymphoblastic leukaemia: recent molecular biology findings. *Br. J. Haematol.* 156, 303–315 (2012).
2. Van Vlierberghe, P., Pieters, R., Beverloo, H. B. & Meijerink, J. P. P. Molecular-genetic insights in paediatric T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 143, 153–168 (2008).
3. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, tom II, Via Medica Gdańsk (2013).
4. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna (2013).
5. Mały E, Przyborska M, Derwich K, Zmiany cytogenetyczne a pozostałe czynniki prognostyczne u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną – badanie jednoośrodkowe, *Acta Haematologica Polonica*, 42, nr 3, str. 507–512 (2011).
6. Styczyński J, Gil L, Ostra białaczka limfoblastyczna: różnice pomiędzy dziećmi i dorosłymi, *Acta Haematologica Polonica*, 37, Nr 2 str. 185–201 (2006).
7. Seferyńska I, Kalinowska B, Hołowiecki J. Epidemiologia ostrych białaczek u dorosłych w Polsce w latach 2004-2010. *Acta Haematol. Pol.*; vol. 42, suppl., s. 44 (2011).
8. Derwich K, Zając-Spychała O, Januszkiewicz-Lewandowska D., Wyniki leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci za pomocą protokołu ALL IC BFM 2002. Badanie jednoośrodkowe, *Acta Haematologica Polonica*, 42, Nr 3, str. 567–572 (2011).
9. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/atricance\\_ct\\_5162.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/atricance_ct_5162.pdf).
10. Warzocha K, Lech-Marańda E. Diagnostyka i leczenie chłoniaków nieziarniczych. *Postęp Nauk Medycznych* 7/2011, s. 567-576 (2011).
11. 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](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/sprawozdanie_npzcn2008_11022010.pdf).
12. 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).
13. Van Vlierberghe, P. & Ferrando, A. The molecular basis of T cell acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Invest.* 122, 3398–3406 (2012).
14. Kowalczyk JR, Wprowadzenie do onkologii i hematologii dziecięcej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011.
15. Krzakowski R red., Onkologia Kliniczna, wydanie II rozszerzone, tom II, Brogis, Warszawa 2006.
16. Leukemia - Acute Lymphocytic - ALL: Risk Factors. Cancer.Net <http://www.cancer.net/cancer-types/leukemia-acute-lymphocytic-all/risk-factors>
17. Giebel S: Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne. W: Krzakowski M, Warzocha K (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Tom II.
18. Krawczyk-Kuliś M, Kyrzc-Krzemień S, Współczesne standardy w diagnostyce i leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, *Acta Haematologica Polonica*, 41, Nr 3, str. 395–402 (2010).
19. Leukemia&Lymphoma Society, Acute Lymphoblastic Leukemia, 2014, <http://www.lls.org/resourcecenter/freeeducationmaterials/leukemia/all>.
20. Górczyńska E, Chybicka A, Pierwsza wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, PTOK 2011 (pdf).
21. [http://cordis.europa.eu/result/rcn/91979\\_pl.html](http://cordis.europa.eu/result/rcn/91979_pl.html).
22. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Acute Lymphoblastic Leukemia.
23. Nelarabine. National Cancer Institute <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/nelarabine>

24. Piątkowska-Jakubas B, Skotnicki AB, , Znaczenie badania minimalnej choroby resztkowej w nowoczesnym leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, *Acta Haematologica Polonica*, 42, Nr 2, 103–107(2011).
25. National Comprehensive Cancer Network  
[https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf).
26. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®). National Cancer Institute  
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/HealthProfessional/page1>
27. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®). National Cancer Institute  
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/HealthProfessional/page7>
28. Nelarabine: new drug. T-lymphoblastic leukaemia/lymphoma: more evaluation needed. *Prescrire Int.* 18, 3–5 (2009).
29. Akute Lymphatische Leukämie, DGHO 2012. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/akute-lymphatische-leukaemie>
30. Indolente Non Hodgkin-Lymphome (NHL), DGHO 2010. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/indolente-non-hodgkin-lymphome>
31. Clinical Practice Guideline - LYMPHOMA, Alberta Health Services 2013.  
<http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf>
32. Treatment of relapsed or primary refractory acute lymphocytic leukemia. [www.cancer.ca](http://www.cancer.ca)  
<http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/leukemia-acute-lymphocytic-all/treatment/relapsed/?region=on>
33. What if the leukemia doesn't respond or comes back after treatment?  
<http://www.cancer.org/cancer/leukemia-acute/lymphocyticallinadults/detailedguide/leukemia-acute-lymphocytic-treating-no-longer-working>
34. Giebel, S. et al. Fludarabine, cytarabine, and mitoxantrone (FLAM) for the treatment of relapsed and refractory adult acute lymphoblastic leukemia. A phase study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Ann. Hematol.* 85, 717–722 (2006).
35. Łuczyński W., Muszyńska-Roslan K., Krawczuk-Rybak M., i inni. Results of IDA-FLAG programme in the treatment of recurrent acute myeloblastic leukaemia--preliminary report. *Med Sci Monit.* 2001 Jan-Feb; 7(1):125-9.
36. 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 nie powodzeniu dwóch obowiązujących schematów leczenia, kwalifikujących się do przeszczepu szpiku kostnego. <http://www.aotm.gov.pl>
37. Robak, T. New nucleoside analogs for patients with hematological malignancies. *Expert Opin. Investig. Drugs* 20, 343–359 (2011).
38. Robak, P. & Robak, T. Older and new purine nucleoside analogs for patients with acute leukemias. *Cancer Treat. Rev.* 39, 851–861 (2013).
39. Berg, S. L. et al. Phase II study of nelarabine (compound 506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies: a report from the Children's Oncology Group. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 23, 3376–3382 (2005).
40. European Medicines Agency (EMA), Scientific discussion.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000752/WC500027915.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000752/WC500027915.pdf)
41. DeAngelo, D. J. et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. *Blood* 109, 5136–5142 (2007).
42. Gökbuğet, N. et al. High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation. *Blood* 118, 3504–3511 (2011).

43. Locatelli, F. et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single-course re-induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 147, 371–378 (2009).
44. Forcade, E. et al. Nelarabine for T cell acute lymphoblastic leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an opportunity to improve survival. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 19, 1124–1126 (2013).
45. Protokół badania PGAA1001 (rejestr badań klinicznych GSK, <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>).
46. Protokół badania PGAA1003 (rejestr badań klinicznych GSK, <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>).
47. Protokół badania PGA105446 (rejestr badań klinicznych GSK, <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>).
48. Gandhi, V. et al. Phase I trial of nelarabine in indolent leukemias. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 26, 1098–1105 (2008).
49. Protokół badania PGAA2003 (rejestr badań klinicznych GSK, <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>).
50. Czuczman, M. S. et al. Results of a phase II study of 506U78 in cutaneous T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma: CALGB 59901. *Leuk. Lymphoma* 48, 97–103 (2007).
51. All Wales Medicines Strategy Group. Nelarabine for the treatment of T-cell acute lymphoblastic leukaemia and T-cell lymphoblastic lymphoma, 2009. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/216>
52. Scottish Medicines Consortium. Nelarabine, 5mg/ml solution for infusion (Atriance®), 2008. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/nelarabine\\_\\_Atriance\\_\\_FINAL\\_March\\_2008.doc\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/nelarabine__Atriance__FINAL_March_2008.doc_for_website.pdf)
53. Lis J, Kawalec P, Głasek M. Economic evaluation of acute lymphoblastic leukaemia treatment with clofarabine (Evoltra®) combined with chemotherapy for children and adolescents in Poland. *JHPOR*, 2, 20-30 (2012).
54. Ringdén, O. et al. Transplantation of peripheral blood stem cells as compared with bone marrow from HLA-identical siblings in adult patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 20, 4655–4664 (2002).
55. Robin, M. et al. Allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloblastic leukaemia in remission: risk factors for long-term morbidity and mortality. *Bone Marrow Transplant.* 31, 877–887 (2003).
56. Costa, V., McGregor, M., Laneuville, P. & Brophy, J. M. The cost-effectiveness of stem cell transplantations from unrelated donors in adult patients with acute leukemia. *Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 10, 247–255 (2007).
57. 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. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
58. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1.
59. Gassas, A., Ishaqi, M. K., Afzal, S., Dupuis, A. & Doyle, J. Outcome of haematopoietic stem cell transplantation for paediatric acute lymphoblastic leukaemia in third complete remission: a vital role for graft-versus-host-disease/ graft-versus-leukaemia effect in survival. *Br. J. Haematol.* 140, 86–89 (2008).
60. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. zm. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696>
61. 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.
62. Raporty | KRN. <http://onkologia.org.pl/raporty/>
63. Ministerstwo Zdrowia. Sprawozdanie z realizacji Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych w roku 2011. Warszawa 2012 <http://orka.sejm.gov.pl/Druki7ka.nsf/0/D17801F9C3D07F1DC1257A1C00434773/%24File/476.pdf>

- 
64. Kontynuacja programu kontroli jakości w diagnostyce chłoniaków złośliwych u dzieci Warszawa 2012. <http://orka.sejm.gov.pl/Druki7ka.nsf/0/D17801F9C3D07F1DC1257A1C00434773/%24File/476.pdf>
65. Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 6/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapie („Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia”).
66. Załącznik nr 2 do Zarządzenia nr 6/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapie („Katalog świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne - chemioterapia”).
67. Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 28/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy.
68. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2014 (stan na 17.03.2014 r.): <http://www.nfz.gov.pl/>.
69. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.

## 13.2. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w ostrej białaczce limfoblastycznej i chłoniaku limfoblastycznym

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>									
Asparaginasum	Asparaginase 10000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m.	5 fiol.s.subs.	59099909 45528	1001.0, Asparaginasum	1933,2	2029,86	2029,86	C91.0, C83.5	bezpłatne
	Asparaginase 5000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5000 j.m.	5 fiol.s.subs.	59099909 45429		1393,2	1462,86	1462,86		bezpłatne
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol.a 10 ml	59099909 46983	1003.0, Bleomycinum	97,2	102,06	102,06	C91.0, C83.5	bezpłatne
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	59099908 16156	1005.0, Carboplatinum	18,9	19,85	14,67	C91.0, C83.5	bezpłatne
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	59099908 16163		41,9	44	44		bezpłatne
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	59099908 16170		102,06	107,16	107,16		bezpłatne
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	59099908 16187		193,32	202,99	176		bezpłatne
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	59099908 16194		270	283,5	283,5		bezpłatne
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	59099904 50015		21,6	22,68	14,67		bezpłatne
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	59099904 50022		46,44	48,76	44		bezpłatne
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml	59099904 50039		140,4	147,42	132		bezpłatne
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml	59099906 62753		187,92	197,32	176		bezpłatne
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	59099906 62760		270	283,5	283,5		bezpłatne
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	59099907 76726		15,66	16,44	14,67		bezpłatne
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	59099907 76733		46,99	49,34	44		bezpłatne

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazanym określonym stanem klinicznym</b>									
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740		123,9	130,1	130,1		bezpłatne
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990851058		167,56	175,94	175,94		bezpłatne
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990787371		149,43	156,9	132		bezpłatne
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990787388		17,46	18,33	14,67		bezpłatne
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990787395		43,2	45,36	44		bezpłatne
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990787401		199,24	209,2	176		bezpłatne
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990477418		24,84	26,08	14,67		bezpłatne
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990477425		41,91	44,01	44		bezpłatne
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990477432		102,29	107,4	107,4		bezpłatne
Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powl., 2 mg	25 tabl.	5909990345618	1099.0, Chlorambucilum	241,48	253,55	253,55	C91.0, C83.5	bezpłatne
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	C91.0, C83.5	bezpłatne
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990180820		21,6	22,68	22,68		bezpłatne
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990180837		37,8	39,69	39,69		bezpłatne
	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991069698		8,96	9,41	9,41		bezpłatne
	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909991069704		42,12	44,23	44,23		bezpłatne

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazanym określonym stanem klinicznym</b>									
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	59099907 22600		8,64	9,07	9,07		bezpłatne
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	59099907 22631		34,56	36,29	36,29		bezpłatne
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	59099907 22648		67,5	70,88	70,88		bezpłatne
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	59099908 38745		8,64	9,07	9,07		bezpłatne
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	59099908 38752		20,52	21,55	21,55		bezpłatne
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	59099908 38769		34,56	36,29	36,29		bezpłatne
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	59099908 94772		66,96	70,31	70,31		bezpłatne
Cladribinum	Biodribin, roztwór do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 10 ml	59099907 13417	1009.0, Cladribinum	493,34	518,01	518,01	C91.0, C83.5	bezpłatne

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>									
Clofarabinum	Evoltra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990710997	1111.0, Klofarabina	6905,52	7250,8	7250,8	C91.0 w przypadku: leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.	bezpłatne
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	15,31	C91.0, C83.5	bezpłatne
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	C91.0, C83.5	bezpłatne
	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	C91.0, C83.5	bezpłatne
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.a 10 ml	5909990181216	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	C91.0, C83.5	bezpłatne
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990181223		84,24	88,45	88,45		bezpłatne



Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazanym określonym stanem klinicznym</b>									
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol.a 40 ml	5909990624935		168,48	176,9	176,9		bezpłatne
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol.a 5 ml	5909990640188		8,42	8,84	8,84		bezpłatne
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909991028084		8,42	8,84	8,84		bezpłatne
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991028091		42,12	44,23	44,23		bezpłatne
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991028107		84,24	88,45	88,45		bezpłatne
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909991028138		168,48	176,9	176,9		bezpłatne
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)	5909990154715		11,03	11,58	11,58		bezpłatne
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990314515		42,12	44,23	44,23		bezpłatne
	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990314614		84,24	88,45	88,45		bezpłatne
Cytarabinum depocyte	DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990219278	1011.2, Cytarabinum depocyte	6318	6633,9	6633,9	C91.0, C83.5	bezpłatne
Dacarbazinum	Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.a 100 mg	5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	206,57	162,76	C91.0, C83.5	bezpłatne
	Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.a 200 mg	5909990467020		310,07	325,57	325,52		bezpłatne
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	5909991029500		155,03	162,78	162,76		bezpłatne
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	5909991029807		155,03	162,78	162,76		bezpłatne
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg	5909991029609		310,07	325,57	325,52		bezpłatne

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazanym określonym stanem klinicznym</b>									
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	59099910 29708		77,5	81,38	81,38		bezpłatne
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	59099904 71010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	C91.0, C83.5	bezpłatne
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	59099904 71027		36,72	38,56	38,56		bezpłatne
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp. 5 ml)	59099902 35612		10,93	11,48	9,07		bezpłatne
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	59099902 35711		36,72	38,56	38,56		bezpłatne
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	59099904 29011		8,64	9,07	9,07		bezpłatne
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	59099904 29028		43,2	45,36	45,36		bezpłatne
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	59099906 14837		86,4	90,72	90,72		bezpłatne
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	59099906 14844		172,8	181,44	181,44		bezpłatne
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	59099908 59405		16,09	16,89	9,07		bezpłatne
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	59099908 59443		30,24	31,75	18,14		bezpłatne
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	59099908 59474		38,88	40,82	40,82		bezpłatne
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	59099908 59481		103,68	108,86	108,86		bezpłatne
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	59099908 59535		138,24	145,15	145,15		bezpłatne
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	59099908 51386	7,34	7,71	7,71	bezpłatne			

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazanym określonym stanem klinicznym</b>									
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	59099908 51393		36,73	38,57	38,57		bezpłatne
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	59099908 51409		135	141,75	141,75		bezpłatne
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	59099910 30599		17,28	18,14	18,14		bezpłatne
Doxorubicinum liposomanum	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	59099902 13559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4212	4422,6	4422,6	C83.5	bezpłatne
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	59099906 61497	1015.0, Epirubicinum	43,2	45,36	45,36	C91.0, C83.5	bezpłatne
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	59099906 61503		64,8	68,04	68,04		bezpłatne
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	59099906 61527		97,2	102,06	102,06		bezpłatne
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	59099906 61534		189	198,45	198,45		bezpłatne
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	59099906 61541		378	396,9	396,9		bezpłatne
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	59099911 04313		35,64	37,42	37,42		bezpłatne
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	59099911 04320		180,36	189,38	189,38		bezpłatne
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	59099911 04337		361,8	379,89	379,89		bezpłatne
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	59099911 04344		723,6	759,78	759,78		bezpłatne
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	59099907 96373		31,32	32,89	32,89		bezpłatne

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazanym określonym stanem klinicznym</b>									
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	59099907 96380		61,56	64,64	64,64		bezpłatne
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	59099907 96397		96,12	100,93	100,93		bezpłatne
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	59099907 96403		367,2	385,56	385,56		bezpłatne
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	59099910 29869		185,76	195,05	195,05		bezpłatne
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	59099906 45275		33,67	35,35	35,35		bezpłatne
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	59099906 45299		181,15	190,21	190,21		bezpłatne
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	59099906 45305		199,15	209,11	209,11		bezpłatne
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	59099906 45312		370,83	389,37	389,37		bezpłatne
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml (szklana)	59099907 52416		32,4	34,02	34,02		bezpłatne
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	59099907 52515		138,24	145,15	145,15		bezpłatne
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 2,5 ml	59099907 76016	1016.0, Etoposidum	12,96	13,61	8,51	C91.0, C83.5	bezpłatne
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 5 ml	59099907 76115		21,6	22,68	17,01		bezpłatne
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 10 ml	59099907 76214		43,2	45,36	34,02		bezpłatne
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.a 20 ml	59099907 76313		86,4	90,72	68,04		bezpłatne
	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	59099910 70083		16,2	17,01	17,01		bezpłatne

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazanym określonym stanem klinicznym</b>									
Filgrastimum	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 300 µg/ml	5 fiol.a 1 ml	59099903 12214	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	607,5	637,88	637,88	C91.0, C83.5	bezpłatne
	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 600 µg/ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	59099908 30510		121,5	127,58	127,58		bezpłatne
	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 960 µg/ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	59099908 30619		194,4	204,12	204,12		bezpłatne
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 12 mln j./0,2 ml	5 amp.-strz.a 0,2 ml	59099909 04747		248,4	260,82	260,82		bezpłatne
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml	5 amp.-strz.a 0,5 ml	59099909 04778		594	623,7	623,7		bezpłatne
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,5 ml	5 amp.-strz.a 0,5 ml	59099909 04808		972	1020,6	1020,6		bezpłatne
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml z osł. zabezp. igłę	59099907 39387		129,98	136,48	136,48		bezpłatne
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml	5 amp.-strz. z osł. zabezp. igłę	59099907 39394		650,65	683,18	683,18		bezpłatne
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml	10 amp.-strz. z osł. zabezp. igłę	59099907 39400		1301,29	1366,35	1366,35		bezpłatne
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,8 ml	1 amp.-strz.a 0,8 ml z osł. zabezp. igłę	59099907 39448		214,36	225,08	225,08		bezpłatne
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,8 ml	5 amp.-strz. z osł. zabezp. igłę	59099907 39455		1071,9	1125,5	1125,5		bezpłatne
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,8 ml	10 amp.-strz. z osł. zabezp. igłę	59099907 39462		2143,8	2250,99	2250,99		bezpłatne
	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j/0,5 ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	59099906 87763		127,44	133,81	133,81		bezpłatne
	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j/0,5 ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	59099906 87800		215,27	226,03	226,03		bezpłatne
Fludarabini phosphas	Fludalym, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	5 fiol.	59099906 83567	1017.1, Fludarabinum inj	406,08	426,38	426,38	C91.0, C83.5	bezpłatne

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazanym określonym stanem klinicznym</b>									
	Fludarabine Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990082377		291,6	306,18	306,18		bezpłatne
	Fludara Oral, tabl. powl., 10 mg	15 tabl.	5909991183318		1247,81	1310,2	1310,2		bezpłatne
	Fludara Oral, tabl. powl., 10 mg	20 tabl.	5909991183325		1663,74	1746,93	1746,93		bezpłatne
Gemcitabinum	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990832941	1020.0, Gemcitabinum	170,5	179,03	104,33	C83.5	bezpłatne
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990832958		36,78	38,62	20,87		bezpłatne
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990832965		372,6	391,23	208,66		bezpłatne
	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990775200		19,44	20,41	20,41		bezpłatne
	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990775224		69,12	72,58	72,58		bezpłatne
	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.a 2 g	5909990818143		135	141,75	141,75		bezpłatne
	Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	5909990765577		18,36	19,28	19,28		bezpłatne
	Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.	5909990765584		70,2	73,71	73,71		bezpłatne
	Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.	5909990924868		124,2	130,41	130,41		bezpłatne
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	5909990850297		20,74	21,78	20,87		bezpłatne
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.	5909990850365		64,1	67,31	67,31		bezpłatne
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990976072		19,87	20,86	20,86		bezpłatne

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazanym określonym stanem klinicznym</b>									
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	59099909 76089		99,36	104,33	104,33		bezpłatne
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	59099909 76096		140,4	147,42	147,42		bezpłatne
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	59099909 76102		198,72	208,66	208,66		bezpłatne
	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 20 ml	59099907 70052		37,8	39,69	20,87		bezpłatne
	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	59099907 70076		189	198,45	104,33		bezpłatne
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 5 ml	59099908 70998		37,8	39,69	20,87		bezpłatne
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 25 ml	59099908 71032		189	198,45	104,33		bezpłatne
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.a 50 ml	59099908 71049		378	396,9	208,66		bezpłatne
Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg	100 kaps.	59099908 36758	1021.0, Hydroxycarbamidum	64,58	67,81	67,81	C83.5	bezpłatne
	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg	100 kaps.	59099909 44927		86,12	90,43	67,81		bezpłatne
Idarubicini hydrochloridum	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	59099908 02791	1022.0, Idarubicinum	287,55	301,93	301,93	C91.0	bezpłatne
	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	59099908 02807		575,1	603,86	603,86		bezpłatne
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fiol.a 5 ml	59099902 36114		410,4	430,92	301,93		bezpłatne
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.a 10 ml	59099902 36213		766,8	805,14	603,86		bezpłatne
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	59099902 41118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	C91.0, C83.5	bezpłatne

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniami określonym stanem klinicznym</b>									
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217		217,62	228,5	228,5		bezpłatne
Imatinibum	Imatinib Actavis, kaps. twarde, 100 mg	120 szt.	5909991072445	1064.1, Imatynib-2	3132	3288,6	2268	C91.0 z udokumentowaną obecnością chromosomu Filadelfia (ALL Ph+)	bezpłatne
	Imatinib Apotex, tabl. powł., 400 mg	30 tabl.	5909991135102		3159	3316,95	2268		bezpłatne
	Imatinib medac, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.	4037353015463		1080	1134	1134		bezpłatne
	Imatinib medac, kaps. twarde, 400 mg	30 szt.	4037353015470		2160	2268	2268		bezpłatne
	Leutipol, tabl. powł., 100 mg	60 tabl.	5909991091828		1512	1587,6	1134		bezpłatne
	Leutipol, tabl. powł., 400 mg	30 tabl.	5909991091880		3024	3175,2	2268		bezpłatne
	Meaxin, tabl. powł., 100 mg	60 tabl.	5909991053895		2106	2211,3	1134		bezpłatne
	Meaxin, tabl. powł., 400 mg	30 tabl.	5909991053963		4266	4479,3	2268		bezpłatne
	Nibix, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.	5909991051181		1566	1644,3	1134		bezpłatne
	Nibix, kaps. twarde, 400 mg	30 szt.	5909991051259		3132	3288,6	2268		bezpłatne
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz.a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wac k)	5909990858118	1024.3, Interferonum alfa recombinatum 2b	302,1	317,21	317,21	C91.0	bezpłatne
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz.a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wac k)	5909990858217		503,49	528,66	528,66		bezpłatne
Melphalanum	Alkeran, tabl. powł., 2 mg	25 tabl.	5909990283514	1098.0, Melphalanum	292,05	306,65	306,65	C83.5	bezpłatne



Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazanym określonym stanem klinicznym</b>									
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990186112	1027.0, Mercaptopurinum	21,22	22,28	22,28	C91.0, C83.5	bezpłatne
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990333936	1028.2, Methotrexatum inj.	378	396,9	396,9	C91.0, C83.5	bezpłatne
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726		8,09	8,49	8,49		bezpłatne
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	5909990453825		16,18	16,99	16,99		bezpłatne
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	5909990453924		32,36	33,98	33,98		bezpłatne
	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl.	5909990111619		16,19	17	16,99		bezpłatne
	Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.)	5909990730346		64,8	68,04	67,96		bezpłatne
Pegasparagasum	Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml	1 fiol.a 5 ml	5909990950812	1033.0, Pegasparagasum	5130	5386,5	5386,5	C91.0, C83.5	bezpłatne
Plerixaforum	Mozobil, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.a 1,2 ml	5909990728473	1126.0, Pteryksafor	25142,4	26399,52	26399,52	C83.5	bezpłatne
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.a 10 ml	5909990418817	1035.0, Rituximabum	2445,01	2567,26	2567,26	C91.0	bezpłatne
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990418824		6112,52	6418,15	6418,15		bezpłatne
Thiotepa	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 15 mg	1 fiol.	5909990893546	1037.0, Thiotepa	577,8	606,69	551,12	C83.5	bezpłatne
	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909990893553		3499,2	3674,16	3674,16		bezpłatne
Tioguaninum	Lanvis, tabl., 40 mg	25 tabl.	5909990185214	1100.0, Tioguaninum	677,7	711,59	711,59	C91.0, C83.5	bezpłatne
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216	226,8	226,8	C91.0, C83.5	bezpłatne

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansow ania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>									
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	59099906 69493	1041.0, Vincristinum	25,92	27,22	27,22	C91.0, C83.5	bezpłatne
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	59099906 69523		125,28	131,54	131,54		bezpłatne
	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	59099901 17413		259,2	272,16	272,16		bezpłatne

## 14. Załączniki

1. [REDACTED] 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 wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii – analiza efektywności klinicznej, Kraków 2014
2. [REDACTED] 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 wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii- analiza ekonomiczna dla leku sierociego Atriance® stosowanego w chorobie rzadkiej, Kraków 2014
3. [REDACTED] 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 wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii - analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku sierociego Atriance® stosowanego w chorobie rzadkiej, Kraków 2014
4. [REDACTED] Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Atriance® (nelarabina), Kraków 2014