



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Klofarabina
we wskazaniach innych niż określone w ChPL

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr OT.4321.7.2019

Data ukończenia: 22 lutego 2018 r.

Spis treści

| | |
|--|----------|
| 1. Przedmiot i historia zlecenia | 3 |
| 2. Rekomendacje kliniczne | 4 |
| 3. Wskazanie dowodów naukowych | 5 |
| 3.1. Histiocytoza z komórek Langerhansa | 5 |
| 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych..... | 5 |
| 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy..... | 5 |
| 3.2. Ostra białaczka szpikowa | 5 |
| 3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych..... | 5 |
| 3.2.2. Opis badań włączonych do analizy..... | 6 |
| 3.2.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej..... | 6 |
| 3.2.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 6 |
| 3.3. Ograniczenia analizy klinicznej | 7 |
| 4. Źródła..... | 8 |
| 5. Załączniki..... | 9 |
| 5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania | 9 |
| 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji | 9 |

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr BOR-434-7-2016, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 96/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej klofarabina we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.:

- histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej – w trzeciej linii leczenia (ICD-10: D76.0);
- ostra białaczka szpikowa - u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których zdiagnozowano pierwotnie oporną ostrą białaczkę szpikową lub jej pierwszą wznowę oporną na leczenie II linii oraz u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których stwierdzono drugą wznowę ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: C92.0).

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 14.02.2019 r., przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2013 roku.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: *PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej*
- europejskie i/lub międzynarodowe: *NCI – National Cancer Institute, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, ESMO - European Society For Medical Oncology.*

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych nowych wytycznych klinicznych dotyczących przedmiotowego tematu, tj. zastosowaniu klofarabiny, we wskazaniach: Histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej w III linii leczenia; Ostra białaczka szpikowa u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których zdiagnozowano pierwotnie oporną ostrą białaczkę szpikową lub jej pierwszą wznowę oporną na leczenie II linii oraz u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których stwierdzono drugą wznowę ostrej białaczki szpikowej

Odnaleziono jedną publikację z 2019 r. wydaną przez NCCN, dotyczącą postępowania w leczeniu ostrej białaczki szpikowej u pacjentów dorosłych.

Analitycy Agencji zidentyfikowali również 2 aktualizacje (z 2018 r.) wytycznych organizacji NCI z 2016 r. (opisane w poprzednim raporcie), które jednak odnoszą się do postępowania w przypadku postaci płucnej histiocytozy z komórek Langerhansa, a w publikacji dotyczącej nowotworów szpiku u dzieci – postępowania u pacjentów z CML.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Histiocytoza z komórek Langerhansa

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających klofarabinę w leczeniu histiocytozy z komórek Langerhansa niesklasyfikowanej gdzie indziej – w trzeciej linii leczenia (ICD-10: D76.0). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 12.02.2019 r. w bazie medycznej Medline (via PubMed). Jako datę odcięcia przyjęto dzień 1.03.2016 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie BOR-434-7-2016. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy.

Populacja: pacjenci z histiocytozą z komórek Langerhansa niesklasyfikowaną gdzie indziej – w trzeciej linii leczenia (ICD-10: D76.0);

Interwencja: schematy leczenia zawierające klofarabinę;

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania klofarabiny w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania nierandomizowane, jednoramienne, badania obserwacyjne, opisy przypadków.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji, które ukazały się po 1.03.2016 r.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria wyszukiwania.

3.2. Ostra białaczka szpikowa

3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających klofarabinę w leczeniu ostrej białaczki szpikowej - u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których zdiagnozowano pierwotnie oporną ostrą białaczkę szpikową lub jej pierwszą wznowę oporną na leczenie II linii oraz u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których stwierdzono drugą wznowę ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: C92.0). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 12.02.2019 r. w bazie medycznej Medline (via PubMed). Jako datę odcięcia przyjęto dzień 1.03.2016 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie BOR-434-7-2016. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy.

Populacja: pacjenci z ostrą białaczką szpikową - dzieci i młodzież do ukończenia 18 roku życia, u których zdiagnozowano pierwotnie oporną ostrą białaczkę szpikową lub jej pierwszą wznowę oporną na leczenie II linii oraz dzieci i młodzież do ukończenia 18 roku życia, u których stwierdzono drugą wznowę ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: C92.0)

Interwencja: schematy leczenia zawierające klofarabinę;

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania klofarabiny w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania nierandomizowane, jednoramienne, badania obserwacyjne, opisy przypadków.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji, które ukazały się po 1.03.2016 r.

3.2.2. Opis badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego włączono następujące badania:

1. Messinger 2017 – retrospektywne badanie obejmujące 17 pacjentów z AML (8 z pierwszym nawrotem i 9 z pierwotnie oporną AML) w wieku od 9 miesięcy do 23 lat, którzy otrzymywali klofarabinę (dożylnie 40 mg/m² dziennie), etopozyd (dożylnie 100 mg/m² dziennie) i cyklofosfamid (dożylnie 440 mg/m² dziennie) w 5-dniowych cyklach¹;
2. Grain 2016 – seria przypadków obejmująca 6 pacjentów, z czego dwóch w wieku 9 i 15 lat z opornym pierwszym nawrotem AML, którzy otrzymali 5-dniowy cykl (dni od -13 do -9) klofarabiny w dawce 30 mg/m² i cytarabiny w dawce 1 g/m², po którym następowało kondycjonowanie ze zmniejszoną intensywnością (cyklofosfamid 60 mg/kg w dniu -5, dożylnie busulfan 3,2 mg/kg dziennie w dniach -4 i -3 oraz 2,5 mg/kg globuliny antytymocytarnej w dniach -3 i -2) przygotowujące do allo-HSCT.

3.2.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Messinger 2017

14 pacjentów otrzymało jeden cykl leczenia, jeden dwa cykle, a w dwóch przypadkach leczenie przerwano z powodu toksyczności.

5 spośród 17 pacjentów (29%) uzyskało odpowiedź całkowitą lub odpowiedź całkowitą z niepełną regeneracją hematologiczną, a dwóch pacjentów (12%) uzyskało odpowiedź częściową. U czterech pacjentów (24%) odnotowano aplazję szpiku bezpośrednio po chemioterapii. U 5 pacjentów stwierdzono chorobę odporną na zastosowaną chemioterapię. 1 pacjent zmarł z powodu wystąpienia wczesnej toksyczności.

Spółród 17 leczonych pacjentów 6 zmarło z powodu progresji choroby, 5 z powodu toksyczności, a dwóch z powodu powikłań związanych z przeszczepieniem szpiku. Przeżyło 4 pacjentów, przy czym mediana czasu obserwacji wyniosła 60 miesięcy (rozstęp 51-65 miesięcy). 60 miesięczny OS wyniósł 24%, przy medianie przeżycia 3,2 miesiące (95% CI 0-8,7 miesiąca).

Grain 2016

U pierwszego pacjenta brak odpowiedzi i progresja po 33 dniach, śmierć w 7 miesiącu od przeszczepu. Drugi pacjent uzyskał całkowitą odpowiedź, ale w 54 miesiącu od przeszczepu doszło do wznowy. Po przeszczepie ostra reakcja przeszczep przeciw gospodarzowi (2. stopnia) i ograniczona przewlekła reakcja przeszczep przeciw gospodarzowi.

3.2.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Messinger 2017

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były cytopenia (16 pacjentów), aplazja szpiku (5 pacjentów) i hepatotoksyczność (3 pacjentów z podwyższeniem enzymów wątrobowych i jeden z zespołem niedrożności zatokowej). U 5 pacjentów wystąpiły infekcje.

U jednego pacjenta, w ciągu 24 godzin od ostatniej dawki chemioterapii, wystąpił zespół niedrożności zatokowej połączony z pojawieniem się płynu w jamie opłucnej, co doprowadziło do niewydolności wielonarządowej i zgonu.

Grain 2016

Brak toksyczności 3. i 4. stopnia. Obserwowano niewydolność serca oraz infekcje, jednak brak informacji czy dotyczy to pacjentów z ocenianym wskazaniem.

¹ Dodatkowo jeden pacjent otrzymywał sorafen b, a jeden lenalidomid.

3.3. Ograniczenia analizy klinicznej

Nie odnaleziono badań dotyczących pacjentów z histiocytozą z komórek Langerhansa, natomiast dwa badania obejmujące pacjentów z AML są niskiej jakości (serie przypadków). W badaniu Messinger 2017 brak informacji pozwalających definitywnie stwierdzić, czy pacjent odpowiada ocenianej populacji. Badanie obejmowało pacjentów z nawrotową lub oporną AML, ale szczegółowe informacje o pacjentach dotyczyły jedynie liczby wcześniejszych linii leczenia.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Messinger 2017 Messinger Y., J. Boklan et al., Combination of clofarabine, cyclophosphamide, and etoposide for relapsed or refractory childhood and adolescent acute myeloid leukemia, *Pediatric Hematology and Oncology* (2017), DOI: 10.1080/08880018.2017.1360970
- Grain 2016 Grain A., A. Sirvent et al., Sustained responses after clofarabine-based sequential allogeneic stem cell transplantation in children with high-risk, relapse and/or refractory acute myeloid leukemia or juvenile myelomonocytic leukemia: a study on behalf of the French society of bone marrow transplantation or cell therapy (SFGM-TC), *Leukemia & Lymphoma* (2016), DOI: 10.1080/10428194.2016.1177721

