



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku
Evoltra (klofarabina) we wskazaniu:
leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL)
u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie
chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch
wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku,
gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie
długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się
do przeszczepu macierzystych komórek
krwiotwórczych**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-12/2012

Data ukończenia: 06.12.2012

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej**Autorzy**

[REDACTED]

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK–data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[REDACTED]	NIE	-	-
[REDACTED]	NIE	-	-
[REDACTED]	NIE	-	-
[REDACTED]	NIE	-	-
[REDACTED]	NIE	-	-
[REDACTED]	TAK (22.06.2012)	NIE	TAK
[REDACTED]	TAK (18.06.2012)	NIE	TAK
[REDACTED]	TAK (18.06.2012)	NIE	TAK
[REDACTED]	TAK (29.06.2012)	TAK	TAK

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

Nie dotyczy.

Wykaz skrótów

<p>Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>ALL – (ang. <i>Acute Lymphoblastic Leukemia</i>) ostra białaczka limfoblastyczna</p> <p>AML – (ang. <i>Acute myelosis Leukemia</i>) ostra białaczka szpikowa</p> <p>ANC – (ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i>) bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych</p> <p>AWA – analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p>B-ALL - (ang. <i>Acute B Lymphoblastic Leukemia</i>) ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa</p> <p>ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p>CML – (ang. <i>Chronic Myelogenous Leukemia</i>) przewlekła białaczka szpikowa</p> <p>CML – (ang. <i>Chronic Myelosis Leukemia</i>) przewlekła białaczka szpikowa</p> <p>CR – (ang. <i>Complete Remission</i>) całkowita remisja</p> <p>CRp – (ang. <i>Complete Remission without platelet recovery</i>) całkowita remisja bez regeneracji płytek krwi</p> <p>CYKL – cyklofosfamid</p> <p>ETOP - etopozyd</p> <p>CYT - cytarabina</p> <p>G-CSF – (ang. <i>Granulocyte Colony-stimulating Factor</i>) czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów</p> <p>HSCT – (ang. <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>) przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych</p> <p>KLOF – klofarabina</p> <p>Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p>LB-CML – (ang. <i>Lymphoid Blast Crisis of Chronic Myelogenous Leukemia</i>) przełom limfoblastyczny przewlekłej</p> <p>LBL – (ang. <i>Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma</i>) chłoniak/białaczka limfoblastyczna</p> <p>Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p>MDS – (ang. <i>Myelodysplastic Syndrome</i>) zespoły mielodysplastyczne</p> <p>MRD - (<i>Minimal Residual Disease</i>) choroba resztkowa</p> <p>NEL – nelarabina</p> <p>OR – (ang. <i>Overall Remission</i>) – ogólna remisja</p> <p>Ph – chromosom Philadelphia</p> <p>PR – (ang. <i>Partial Remission</i>) częściowa remisja</p> <p>Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (Dz.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)</p> <p>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji</p> <p>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)</p> <p>T-ALL - (ang. <i>Acute T Lymphoblastic Leukemia</i>) ostra białaczka limfoblastyczna T-komórkowa</p> <p>Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p>TPZ – Terapeutyczny Program Zdrowotny</p> <p>URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych</p> <p>Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)</p> <p>Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)</p> <p>Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej</p>

Wykaz oznaczeń

██████████ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	11
2.4. Problem zdrowotny.....	15
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	19
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	19
2.5.2. Status rejestracyjny	20
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	21
3. Ocena analizy klinicznej	21
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	21
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	21
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	27
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	28
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	29
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	29
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	29
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	38
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	41
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	41
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	48
Charakterystyka Produktu Leczniczego - Evoltra®	53
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	54
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	56
4. Ocena analizy ekonomicznej	58
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	58
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	58
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	67
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	68
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	69
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	69
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	72
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	72
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	74
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	75
5. Ocena analizy wpływu na budżet	76

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	76
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	78
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet	80
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	80
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	84
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	84
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	85
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	85
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	85
Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii	87
8.1. Rekomendacje kliniczne	87
8.2. Rekomendacje refundacyjne	89
8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	90
9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	90
10. Opinie ekspertów	92
11. Kluczowe informacje i wnioski	95
12. Źródła	99
13. Załączniki	102

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

10.05.2012; MZ-PLA-460-15020-57/IS/12

Termin ustawy (DD.MM.RRRR) przekazania AW i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia (data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

06.12.2012

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)

Evoltra (klofarabina); koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 1mg/ml (20mg/20ml).

Wnioskowane wskazanie: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych 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)

Wnioskowany poziom odpłatności dla leku: bezpłatnie.

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

■■■■■ PLN

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
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

GENZYME EUROPE B.V.
Gooimeer 10
1411DD Naarden
Holandia

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

GENZYME EUROPE B.V.
Gooimeer 10
1411DD Naarden
Holandia

Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego:

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

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Brak

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Actavis Group PTC ehf. – Fludalym (fludarabina);
2. Ebewe Pharma GmbH Nfg. KG – Alexan (cytarabina), Fludarabin-Ebewe (fludarabina);
3. Genzyme Europe B.V – Fludara (fludarabina), Fludara Oral (fludarabina);
4. Glaxo Group Ltd. – Atriance (nelarabina);
5. Pacira Ltd. – DepoCyte (cytarabina);
6. Pfizer Europe MA EEIG – Cytosar (cytarabina), Zavedos (idarubicyna);
7. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. - Fludarabine Teva (fludarabina).

Źródło:

<http://dziennikmz.mz.gov.pl/keywordstree.html>

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

<http://bip.urpl.gov.pl/produkty-lecznicze/biuletyny-2011-1>

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 15.05.2012 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 10.05.2012 r., pismo znak MZ-PL-460-15020-57/IS/12, dotyczące przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Evoltra (klofarabina); koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 1mg/ml (20mg/20ml) we wskazaniu: **leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych** – na podstawie art.35 ust.1a 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).

Wskazanie przedstawione w piśmie MZ z dnia 10.05.2012 jest zgodne ze wskazaniem z wniosku refundacyjnego przekazanego przez firmę Genzyme do MZ dnia 26.04.2012.

W piśmie skierowanym do Ministerstwa Zdrowia z dnia 30.05.2012 r. znak AOTM-OT-4350-129(3)/KS/2012, zgodnie z art.35 ust.2 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), przekazano uwagi dotyczące niezgodności przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny analiz względem wymagań określonych w Rozporządzeniu MZ 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. 2012 nr 0 poz. 388).

W dniu 05.06.2012 r. do Agencji wpłynęło pismo znak MZ-PLR-460-15313-2/BR/12 z dnia 01.06.2012 r. informujące o przekazaniu podmiotowi odpowiedzialnemu dla produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina) wskazanych przez AOTM uwag odnośnie analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustaleniu ceny zbytu i wzywające do złożenia przedmiotowego uzupełnienia analiz. Ponadto, Minister Zdrowia poinformował, iż do czasu przekazania przedmiotowego uzupełnienia bieg terminu na rozpatrzenie wniosku ulega zawieszeniu.

W dniu 31.10.2012 do Agencji wpłynęło pismo znak MZ-PLR-460-15313-3/BR/12 z dnia 29.10.2012 r. przekazujące do Agencji uzupełnienia przesłane przez firmę Genzyme.

Materiały podmiotu odpowiedzialnego przekazane pismem z dnia 10.05.2012:

- [REDAKTOWANE] Analiza racjonalizacyjna dotycząca podjęcia finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina). [REDAKTOWANE] Kraków, kwiecień 2012 r.
- [REDAKTOWANE] Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych 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. Analiza problemu decyzyjnego. [REDAKTOWANE] Kraków, kwiecień 2012 r.
- [REDAKTOWANE] Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych. [REDAKTOWANE] Kraków, kwiecień 2012 r.

- [REDACTED] Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich. Analiza ekonomiczna. [REDACTED] Kraków, kwiecień 2012 r.
- [REDACTED] Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich [REDACTED] Kraków, kwiecień 2012 r.

Materiały podmiotu odpowiedzialnego przekazane pismem MZ z dnia 29.10.2012:

- [REDACTED] Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej. [REDACTED] Kraków, czerwiec-październik 2012.
- [REDACTED] Aktualizacja wyników wyszukiwania do analizy klinicznej dla produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej. [REDACTED] Kraków, październik 2012.
- [REDACTED] Analiza racjonalizacyjna dotycząca podjęcia finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina). [REDACTED] Kraków, październik 2012.
- Sroka A, Paszulewicz A, Wiśniewska N, Stawowczyk E., Kawalec P: Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych 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. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej. [REDACTED] Kraków, czerwiec-październik 2012.
- [REDACTED] Ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej. [REDACTED] Kraków, październik 2012.
- [REDACTED] Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich.

Analiza ekonomiczna dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej. [REDACTED]
Kraków, październik 2012.

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

Preparat Evoltra® (klofarabina) był dwukrotnie przedmiotem oceny AOTM (Tabela 1).

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 RK nr 3/2012 z dnia 16.01.2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 2/2012 z dnia 16.01.2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Podanie klofarabiny we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi” z „programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” i finansowanie go w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, jedynie u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) Dzięki możliwości uzyskania u znacznego odsetka pacjentów całkowitej remisji i dokonania przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, lek ten stanowi terapię ratunkową w rozważanej grupie chorych. Powinien być więc łatwiej dostępny, niż ma to miejsce przy obecnym sposobie finansowania. Klinicznie uzasadnione jest zawężenie stosowania klofarabiny do grupy chorych będących kandydatami do przeszczepu (jako terapii ratunkowej, dającej możliwość wyleczenia), natomiast finansowanie klofarabiny jako terapii paliatywnej nie jest celowe (uzyskiwana jest tylko krótkotrwała remisja, bez szans na wyleczenie, a toksyczność leku jest znaczna). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w wyniku leczenia klofarabiną, zamiast stosowania terapii paliatywnej, przekracza próg opłacalności w wysokości trzykrotności PKB, jednak Rada wzięła pod uwagę, że w analizowanej populacji pacjentów, z bardzo poważnym rokowaniem, po niepowodzeniu innych opcji terapeutycznych, zastosowanie klofarabiny daje szansę na wyleczenie. Rekomendowane przez RK, zgodnie z rekomendacjami finansowymi zagranicznych agencji HTA, zawężenie finansowania do grupy chorych będących kandydatami do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, powinno zwiększyć efektywność kosztów stosowania</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie klofarabiny we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi”, poprzez usunięcie go z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej i podjęcie finansowania tego świadczenia w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, z zastrzeżeniem stosowania go u tych chorych, którzy kwalifikują się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) Odnosnie przedmiotowego wskazania istnieją dowody uzyskania korzyści w zakresie odpowiedzi na leczenie, medianę czasu utrzymywania się remisji oraz medianę przeżycia ogólnego u pacjentów leczonych poprzednio kilkoma obciążającymi terapiami przeciwnowotworowymi. W zgodnych opiniach ekspertów klinicznych klofarabina jest jedynym dostępnym i stosowanym w warunkach realnej praktyki klinicznej w Polsce preparatem zarejestrowanym do stosowania w leczeniu ALL u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą, po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Z uwagi na możliwość zastosowania klofarabiny we wnioskowanym wskazaniu, jako terapii ratunkowej, skutecznej w wybranej grupie chorych, należy zwiększyć dostępność świadczenia poprzez podjęcie finansowania klofarabiny w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów. Należy mieć jednak na uwadze stadium zaawansowania choroby pacjenta oraz</p>

	klofarabiny do poziomu terapii opłacalnych. Leczenie klofarabiną jest terapią kosztowną, jednak NFZ aktualnie pokrywa koszt jej stosowania w ramach chemioterapii niestandardowej – szacowany dodatkowy koszt dla płatnika, jaki będzie wynikał ze zmiany sposobu finansowania klofarabiny, Rada uznaje za akceptowalny.	liczbę wcześniejszych terapii, która zwiększa ryzyko wystąpienia skumulowanej toksyczności. Wskazane jest monitorowanie toksyczności leku i ściśle określenie zasad bezpieczeństwa terapii.
Stanowisko RK nr 41/12/2009 z dnia 08.06.2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych klofarabiny w leczeniu ALL, w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne wyniki badań wskazują, że klofarabina umożliwia uzyskanie remisji i przeprowadzenie przeszczepu szpiku kostnego u kilkunastu procent pacjentów z ALL oporną na inne leki. Jest to jednak lek o bardzo wysokiej toksyczności i powinien być stosowany wyłącznie przez bardzo doświadczone zespoły, w ściśle określonych wskazaniach i sytuacjach klinicznych. Efektywność kosztowa klofarabiny jest trudna do oszacowania, ale dostępne dane wskazują, że koszty uzyskania efektów zdrowotnych są dużo wyższe od rekomendowanych przez WHO.</p>	Nie dotyczy.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=12>

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Przedmiotem oceny AOTM były technologie stosowane w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, mogące stanowić alternatywę wobec wnioskowanej technologii (Tabela 2).

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Dasatynib			
Sprycel®	<p>Stanowisko RK nr 111/2011 z dnia 19.12.2011 r.</p> <p>Rekomendacja nr 91/2011 Prezesa Agencji z dnia 19 grudnia 2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne utrzymanie sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie dasatynibu we wskazaniu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. <i>acute lymphoblastic leukaemia</i> – ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego CML w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii” w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dasatynib we wskazaniu ALL Ph+ ma status leku sierociego. Jego zastosowanie jest często jedyną opcją terapeutyczną po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Skuteczność leku w tym wskazaniu została wystarczająco wykazana. Występujące działania niepożądane są do przyjęcia w przypadku choroby z tak złymi rokowaniami jak ALL z chromosomem Philadelphia.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie dasatynibu we wskazaniu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii”. Nie jest również rekomendowana zmiana sposobu finansowania wyżej wymienionego świadczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem RK, uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (...), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Dasatynib w omawianym wskazaniu uzyskał status leku sierociego. Z uwagi na brak innej skutecznej metody leczenia ALL z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) w przypadku niepowodzenia wcześniejszej terapii, wnioskowane świadczenie posiada charakter terapii ratunkowej, stosowanej w ciężkim stadium choroby. Dasatynib jest lekiem o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w przypadku wystąpienia oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii u pacjentów z ALL. Pomimo trudności związanych z udowodnieniem skuteczności leku, wynikających z małej liczebności populacji docelowej, wartość terapeutyczna dasatynibu wiąże się z możliwością uzyskania remisji hematologicznej, co umożliwia wykonanie przeszczepienia szpiku.</p>
Idarubicinum			
Zavedos®	<p>Stanowisko RK nr 75/2011 z dn. 22.08.2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 60/2011 z dn. 22.08.2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie ALL przy wykorzystaniu produktu leczniczego zawierającego substancję czynną idarubicinum (Zavedos®)” pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu daunorubicyny.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes AOTM nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie ALL przy wykorzystaniu produktu leczniczego zawierającego substancję czynną idarubicinum (Zavedos®)”. Warunkiem pozostawienia dotychczasowego sposobu finansowania jest obniżenie ceny leku do poziomu daunorubicyny.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes AOTM przychylił się do stanowiska RK, iż zasadne jest pozostawienie</p>

		<p>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. Ponadto lek jest stosunkowo rzadko stosowany, wobec czego usuwanie go z listy leków gwarantowanych będzie miało niewielkie skutki ekonomiczne. Lek jest podobnie skuteczny w opiniowanym wskazaniu jak inne antracykliny, choć istnieją pewne zastrzeżenia co do jego bezpieczeństwa w porównaniu z daunorubicyną.</p>	<p>dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie ALL przy wykorzystaniu produktu leczniczego zawierającego substancję czynną idarubicinum (Zavedos®)” pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu daunorubicyny. (...) Ze względu na skuteczność idarubicyny podobną do skuteczności innych antracyklin, finansowanie leku powinno mieć miejsce pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu daunorubicyny.</p>
Imatynib			
Glivec®	<p>Stanowisko RK nr 10/2011 z dn. 28.02.2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 6/2011 z dn. 28.02.2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie ALL z chromosomem Filadelfia przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Przedstawione dane dotyczące efektywności klinicznej, bezpieczeństwa oraz kosztów terapii imatynibem w leczeniu ALL Ph+ uzasadniają pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład PT chemioterapii niestandardowej) „Leczenie ALL Ph+, przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec® (imatynib)”.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes AOTM nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie ALL Ph+ przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)” rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem RK uznaje, że przedstawione dane dotyczące efektywności klinicznej, bezpieczeństwa oraz kosztów terapii imatynibem w leczeniu ALL Ph+ uzasadniają pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej (...) Metoda ta daje większe szanse na wyleczenie przy mniejszym ryzyku wystąpienia powikłań, w porównaniu do innych metod, m.in. zastosowania przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Daje też szansę na zmniejszenie wczesnej toksyczności i odległych następstw leczenia, co jest szczególnie ważne w przypadku pacjentów pediatrycznych. Ponadto, dołączenie do chemioterapii imatynibu wyraźnie poprawia rokowania pacjenta i zwiększa szansę uzyskania remisji cytogenetycznej. Dotychczasowe stosowanie tego preparatu wyraźnie poprawiło wyniki leczenia pacjentów z rozpatrywanym wskazaniem. W przypadku pacjentów pediatrycznych, stosowanie imatynibu umożliwia wykonanie alloprzeszczepu i wyzdrowienie.</p>
Nelarabina			

Atriance®	Stanowisko RK nr 13/04/2009 z dn. 16.02.2009 r.	<u>Zalecenia:</u> Rekomendowane finansowanie ze środków publicznych nelarabiny (Atriance®) w leczeniu pacjentów z T-ALL i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, po niepowodzeniu dwóch obowiązujących schematów leczenia, kwalifikujących się do przeszczepu szpiku kostnego, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego , pod warunkiem uzyskania kosztu terapii zbliżonego do poziomu efektywności kosztowej, zalecanego przez WHO. <u>Uzasadnienie:</u> Nelarabina jest obecnie najbardziej skuteczną terapią dla pacjentów 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 tej technologii medycznej powinno odbywać się w ramach TPZ NFZ. Umożliwi to także prawidłowe kwalifikowanie chorych do terapii oraz prowadzenie rejestru efektywności i bezpieczeństwa leczenia.	
------------------	---	--	--

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=12>

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10: C91 - Białaczka limfatyczna

C91.0 - Ostra białaczka limfoblastyczna

Ostre białaczki limfoblastyczne (ang. *acute lymphoblastic leukemia*; ALL) są nowotworami wywodzącymi się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów B lub T, złożonymi z komórek blastycznych małej lub średniej wielkości, ze skąpą cytoplazmą o różnym zagęszczeniu chromatyny i małymi jąderkami, które zasiedlają głównie szpik i krew.

W odróżnieniu od ostrej białaczki szpikowej nie ma jednoznacznej definicji rozdziału wynikającego z różnic w rokowaniu. Klasyfikacja WHO proponuje 20% blastów w szpiku jako wartość progową upoważniającą do rozpoznania białaczki limfoblastycznej, ale w niektórych protokołach leczenia przyjmuje się wartość 25%. Postacie wyróżnione przez WHO, takie jak postać Burkitta i ALL z powtarzającymi się zmianami genetycznymi, są zdefiniowane indywidualnie.

Wznowa ALL, świadcząca o lekooporności komórek nowotworowych, stanowi poważny problem kliniczny. Rocznie w Polsce pierwszą wznowę ALL rozpoznaje się u 30-40 dzieci. Proces nowotworowy może się ponownie rozwinąć zarówno w jamie szpikowej (wznowa szpikowa), jak i w narządach pozaszpikowych - ośrodkowym układzie nerwowym, jądrach (wznowa pozaszpikowa). Wznowę mieszaną rozpoznaje się, jeżeli komórki nowotworowe pojawią się zarówno w szpiku, jak i poza nim. Wznowa szpikowa wskazuje na znaczną lekooporność komórek białaczkowych przy dobrej penetracji cytostatyków stosowanych w leczeniu pierwszego rzutu do jamy szpikowej. We wznowie pozaszpikowej stwierdza się przetrwanie komórek nowotworowych w narządach, do których penetracja leków przeciwnowotworowych jest utrudniona, co może być przyczyną zbyt niskiego stężenia cytostatyków. Istotnym czynnikiem rokowniczym jest również czas wystąpienia wznowy w odniesieniu do protokołu leczenia pierwszego rzutu. Wznowy rozpoznawane wcześniej niż 18 miesięcy od daty rozpoznania pierwszego rzutu (bardzo wczesne) lub w okresie do 6 miesięcy od zakończenia leczenia pierwszego rzutu (wczesne) oznaczają znaczną lekooporność komórek nowotworowych, wznowy późne (powyżej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu) wiążą się z większą szansą na przełamanie lekooporności komórek nowotworowych. U większości osób z nawrotem ALL konieczne jest zastosowanie transplantacji komórek krwiotwórczych od dawcy. Należy pamiętać, że transplantację wykonuje się wyłącznie u pacjentów, u których udaje się uzyskać drugą remisję z zastosowaniem niemieloablacyjnej chemioterapii.

Epidemiologia

ALL występują często u dzieci, stanowiąc ok. 25% wszystkich nowotworów w wieku do 15 lat i ok. 75% wszystkich białaczek w tej grupie wiekowej.

W Polsce białaczkę rozpoznaje się co roku u około 35 chorych/1 mln dzieci. W innych krajach Europy wskaźnik ten wynosi około 44/1 mln dzieci. Szczyt zachorowań na ALL występuje u dzieci między 2 a 5 rokiem życia. We wszystkich grupach wiekowych utrzymuje się przewaga płci męskiej. Pośród wszystkich zachorowań na ALL, około 80% stanowią rozrosty z komórek B. Wśród dzieci przewaga ALL z komórek B jest większa, stanowiąc 88% wszystkich białaczek limfoblastycznych. Na przestrzeni ostatnich lat stwierdza się wydłużenie czasu przeżycia chorych na ALL. Wg danych Medical Research Council w Wielkiej Brytanii 5-letni okres wolny od choroby dla dzieci z ALL osiągnął 80% chorych.

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie, białaczka limfatyczna jest najczęściej rejestrowanym w Polsce nowotworem występującym u dzieci. W roku 2009 współczynnik standaryzowany dla zachorowań na białaczkę limfatyczną wynosił 3,2/100 000 w populacji chłopców w wieku do 19 lat i 2,8/100 000 u dziewczynek w wieku do 19 lat. Liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną jest wysoka w pierwszych latach życia, potem stopniowo maleje i wzrasta ponownie po 40 roku życia. W 2009 roku w Polsce zarejestrowano 959 nowych przypadków białaczki limfatycznej w populacji męskiej oraz 669 w populacji żeńskiej (łącznie 1 628 przypadków). Standaryzowany współczynnik zgonów z powodu białaczki limfoblastycznej w populacji męskiej i żeńskiej w wieku do 19 roku życia w Polsce w 2009 r. wyniósł odpowiednio 0,6/100 000 (24 przypadki) oraz 0,4/100 000 (15 przypadków).

Wg danych DGL NFZ (stan na 04.11.2011 r.):

Tabela 3. Finansowanie produktu Evoltra na podstawie nadych NFZ

(pismo znak: NFZ/CF/DGL/2011/073/0298/W/27551/JSA z dnia 04.11.2012.);

Rok wydania	Nazwa produktu handlowego - zgoda	Kod rozpoznania według ICD10	Wartosc całkowita zgody [PLN]	Suma Pacjentów
2009	EVOLTRA	C91.0	927 584	6
	ATRIANCE		680 374	7
	Wszystkie*		7 110 579	97
2010	EVOLTRA		1 074 360	12
	ATRIANCE		207 766	2
	Wszystkie*		12 862 259	112
I-X.2011	EVOLTRA		667 972	2
	ATRIANCE		576 050	3
	Wszystkie*		7 825 031	99

* Wszystkie produktu finansowane w ramach chemioterapii niestandardowej dla rozpoznania C91.0;

Otrzymane dane wskazują, iż odpowiednio w latach **2009, 2010** oraz w miesiącach **od stycznia do listopada 2011 roku** preparatem Evoltra® (klofarabina) we wskazaniu C91.0 zgodnym z kodem rozpoznania ICD-10 w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa leczonych było odpowiednio **6, 12 i 2** pacjentów. Ogółem w latach **2009, 2010, I-X.2011** substancjami czynnymi we wskazaniu C91.0 - zgodnym z kodem rozpoznania ICD-10 w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa leczonych było odpowiednio: **97, 112 i 99** pacjentów.

Etiologia i patogenezę

Etiologia ALL nie jest do końca poznana. Najlepiej udokumentowanymi grupami czynników zwiększających zachorowalność są uwarunkowania genetyczne i środowiskowe, w tym promieniowanie jonizujące, długotrwała ekspozycja na czynniki chemiczne i uprzednie leczenie cytostatykami. W wielu doniesieniach wykazano udział czynników infekcyjnych, ale ich związek z rozwojem choroby nie został w pełni udokumentowany.

Klasyfikacja

Tabela 4. Klasyfikacja białaczek wywodzących się z limfopojezy według WHO.

Nowotwory limfoidalne z komórek prekursorowych	białaczka/ chłoniak limfoblastyczna/y z prekursorów komórek B, inaczej nieokreślona/y, białaczka/chłoniak limfoblastyczna/y z komórek B z powtarzalnymi nieprawidłowościami genetycznymi,
Nowotwór z prekursorowych komórek T	chłoniak/białaczka limfoblastyczny/a z prekursorowych komórek T (ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorowych komórek T),
Nowotwory z dojrzałych komórek B	przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów wywodzące się z komórek B, białaczka prolimfocytowa z komórek B, chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej z komórek B (± z kosmkowych limfocytów), białaczka włochatokomórkowa, chłoniak limfoplazmocytoidalny, choroby łańcuchów ciężkich, szpiczak plazmocytowy, odosobniony plazmocytoza kości, plazmocytoza pozakostny, pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej z komórek B typu MALT, węzłowy chłoniak strefy brzeżnej z komórek B, chłoniak grudkowy, pierwotny skórny chłoniak centrum grudki, chłoniak z komórek płaszczu, chłoniak rozlany z dużych komórek B, inaczej nieokreślony,

	<p>chłoniak rozlany z dużych komórek B, bogaty w komórki T i histiocyty, pierwotny chłoniak rozlany ośrodkowego układu nerwowego, pierwotny skórny chłoniak rozlany typu nożnego, chłoniak rozlany skojarzony z przewlekłym zapaleniem, ziarnikowatość chłoniakowata (<i>Lymphomatoid granulomatosis</i>) pierwotny śródpiersiowy (grasiczy) chłoniak z dużych komórek B, wewnątrznaczyniowy chłoniak z dużych komórek B, ALK–dodatni chłoniak z dużych komórek B, chłoniak plazmoblastyczny, chłoniak z dużych komórek B rozwijający się w wieloośrodkowej, chorobie Castlemana skojarzonej z HHV8, pierwotny chłoniak wysiękowy, chłoniak Burkitta, chłoniak B–komórkowy, niesklasyfikowany z cechami pośrednimi między chłoniakiem z dużych komórek B a chłoniakiem Burkitta, chłoniak B–komórkowy, niesklasyfikowany z cechami pośrednimi między chłoniakiem z dużych komórek B i klasycznym chłoniakiem Hodgkina,</p>
Nowotwory z dojrzałych komórek T i komórek NK*	<p>białaczka prolimfocytowa z komórek T, białaczka limfocytowa z komórek T posiadających ziarnistości, agresywna białaczka z komórek NK, uogólniona dziecięca choroba limfoproliferacyjna z EBV–dodatnich komórek T, chłoniak podobny do Hydroa vacciniiforme, chłoniak/białaczka z komórek T dorosłych (HTLV1+), pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T, typ nosowy, chłoniak z komórek T, typ jelitowy, chłoniak wątrobowo–śledzionowy z komórek T z receptorem gamma–delta, chłoniak z komórek T podobny do zapalenia tkanki podskórnej, ziarniniak grzybiasty, zespół Sezary’ego, pierwotne choroby limfoproliferacyjne skóry z komórek T CD30+, pierwotny chłoniak skóry z komórek T z receptorem gamma–delta, chłoniak z obwodowych komórek T bez dodatkowej charakterystyki, chłoniak angioimmunoblastyczny z komórek T, chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T, ALK–dodatnich,</p>
Chłoniak Hodgkina	<p>węzłowy z przewagą limfocytów ± rozrost rozlany (NPLHL, nodular lymphocyte predominant HL), klasyczny chłoniak ziarniczny: ze stwardnieniem guzkowym (stopnie 1 i 2) (NSHL, nodular sclerosis HL) bogaty w limfocyty (LRCHL, lymphocyte rich classic HL) mieszanokomórkowy (MCHL, mixed cellularity HL) zubożony w limfocyty (LDHL, lymphocyte depleted HL)</p>

HTLV1+ - wirus ludzkiej białaczki z komórek T (ang. *human T–cell leukemia/lymphoma virus*); **MALT**- tkanka limfoidalna związana z błoną śluzową (ang. *mucosa–associated lymphatic tissue*); **NK**- limfocyt naturalnie zabijający (ang. *natural killer*); **PDGFRA** - receptor A płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. *platelet–derived growth factor receptor A*); **PDGFRB** - receptor B płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. *platelet–derived growth factor receptor B*); **FGFR1** - receptor 1 czynnika wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor receptor 1*);

*Nowotwory z komórek B i T/NK są zgrupowane stosownie do dominującego obrazu klinicznego (przeważnie rozsiany//białaczkowy, przeważnie węzłowy, pierwotnie pozawęzłowy);

Obraz kliniczny

- Zwykle ostry początek: często krytycznie ciężki stan wskutek niewydolności szpiku;
- Objawy niedokrwistości: osłabienie, duszność, tachykardia;
- Infekcje: głównie płuc, ust, okolicy odbytu, skóry; gorączka, bledność pocenie się;
- Krwawienie: wybroczyny, krwawienie z dróg rodnych i nosa, broczenie z dziąseł, z odbytu, krwawienie do siatkówki;
- Objawy leukostazy: niedotlenienie, krwawienie do tęczówki, rozlane zacienienie płuc w RTG;
- Zajęcie śródpiersia: u 15% chorych; może powodować zablokowanie SVC;
- Zajęcie OUN: u 6% chorych na początku choroby; może powodować porażenie nerwów czaszkowych, zwłaszcza nerwu VII twarzewego, zaburzenia czucia i zapalenie opon mózgowych;
- Inne objawy: rozlana limfadenopatia (49%), hepatomegalia (45%) i orchidomegalia.

Diagnostyka

W celu określenia wyjściowego stanu pacjenta oraz pozaszpikowych objawów choroby w każdym przypadku konieczne jest wykonanie następujących badań diagnostycznych:

- dokładny wywiad;
- badanie przedmiotowe obejmujące miejsca zajętych lub podejrzanych węzłów chłonnych, wielkość wątroby, śledziony i jąder;
- punkcja łądźwiowa przed rozpoczęciem terapii cytoredukcją;
- zdjęcia klatki piersiowej (RTG) w dwóch rzutach: przednio-tylnym (P-A) i bocznym. Należy ocenić maksymalną średnicę śródpiersia na wysokości piątego kręgu piersiowego;
- rezonans magnetyczny (MR) lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (KT) - konieczne w przypadku, gdy wyniki są niejasne;
- prześwietlenie lewej ręki - rzut grzbietowo-dłoniowy;
- prześwietlenie łądźwiowego kręgosłupa - boczne;
- badania ultrasonograficzne (USG) szyi, śródpiersia, brzucha (i jąder, jeśli będzie to konieczne);
- tomografia magnetycznego rezonansu jądrowego (MR) czaszki - jeśli badania nie można wykonać, wskazana jest KT czaszki;
- EKG i echokardiografia;
- badanie neurologiczne i EEG;
- oftalmoskopia.

W zależności od indywidualnych wskazań może być konieczne przeprowadzenie dodatkowych badań według uznania zespołu leczącego pacjenta.

Leczenie i cele leczenia

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

Wszystkie nowoczesne protokoły lecznicze zawierają 4 fazy: **indukcji remisji, wczesnej konsolidacji, późnej intensyfikacji remisji, postępowania zapobiegającego rozwojowi białaczki ośrodkowego układu nerwowego i postępowania podtrzymującego remisję**. Całkowity czas trwania leczenia od rozpoczęcia indukcji do zakończenia leczenia podtrzymującego jest jednakowy dla wszystkich pacjentów leczonych w ten sposób i wynosi 104 tygodnie (24 miesiące). Ponieważ intensywne leczenie, wliczając okresy przerwy na odpoczynek hematopoetyczny, różni się nieco czasem trwania w poszczególnych ramionach i opcjach, czas trwania leczenia podtrzymującego również będzie się różnił.

Dzieci z nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej leczy się według protokołu stosowanego w większości krajów europejskich - BFM ALL REZ 2002. Zgodnie z jego zaleceniami pacjentów z pierwszym nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej kwalifikuje się do jednej z czterech grup ryzyka w zależności od czasu wystąpienia wznowy w odniesieniu do protokołu leczenia pierwszego rzutu (bardzo wczesna, wczesna, późna); lokalizacji wznowy (szpikowa, pozaszpikowa, mieszana); immunofenotypu wznowy (T-komórkowa, nie-T-komórkowa); kariotypu wznowy (obecność lub brak rearanżacji genów bcr/abl w komórkach nowotworowych).

Przebieg naturalny i rokowanie

W fazie początkowej mogą występować tylko nieprawidłowości w badaniach krwi. W okresie zaawansowanym występują powikłania krwotoczne, septyczne, czasem związane z lokalizacją nacieków w OUN, śródpiersiu i innych narządach, które bez leczenia prowadzą do śmierci w ciągu kilku tygodni.

Występuje zależność rokowania od typu ALL:

1. wywodzące się z linii T – częstość remisji duża, ale obserwuje się wczesne nawroty, jeżeli leczenie nie jest dostatecznie intensywne. Konsekwentne leczenie z użyciem cyklofosfamidu i Ara-C przyczyniło się do poprawienia rokowania, jednak podtypy pre-T i z dojrzałych komórek T są nadal zaliczane do źle rokujących i stanowią wskazanie do HSCT;

2. wywodzące się z linii B – częstość całkowitej remisji jest duża, ale mimo dobrej odpowiedzi na leczenie mogą występować późne nawroty choroby (nawet po >2 latach);
3. obecność chromosomu Ph wiąże się ze szczególnie złym rokowaniem co do trwania całkowitej remisji i czasu przeżycia i stanowi wskazanie do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej (np. imatynibem, dasatynibem, nilotynibem) i do wczesnego ało-HSCT;
4. pre-B – przy standardowym leczeniu rokowanie jest złe; kwalifikuje się do wczesnego HSCT.

Źródło:

Hołowiecki J. Białaczki ostre. Ostre białaczki/chłoniaki limfoblastyczne w: Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010; Medycyna Praktyczna Kraków; s. 1528-1533.

Provan D, Singer Ch R.J, Baglin T, Lilleymar J: Oxford Handbook of Clinical Haematology; Hematologia kliniczna; Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008, s. 171-177.

Kowalczyk J. Ostra białaczka limfoblastyczna. W: Krzaklewski M [red]. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory wieku dziecięcego. Via Medica Warszawa 2009, s. 626-636.

Seferyńska I., Biliński P., Warzocha K. Epidemiologia ostrych białaczek. Acta Haematol Pol. 2005; 36(3):269-281.

Chybicka A. Zalecenia w zakresie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w pierwszej wznowie ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. W: Krzaklewski M [red]. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica 2009, s. 637-644.

Raport na podstawie danych Centrum Onkologii w Warszawie: <http://85.128.14.124/krn/>

Jędrzejczak W. Omówienie klasyfikacji WHO nowotworów układów krwiotwórczego i limfoidalnego. W: Krzaklewski M [red]. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica 2009, s 502-506.

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego.

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Evoltra [®] , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; dawka leku: 1 mg/ml (20 mg/20 ml); 1 fiolka po 20 ml; EAN: 5909990710997
Substancja czynna	Klofarabina
Droga podania	Podanie dożylnie
Mechanizm działania	Klofarabina jest antymetabolitem nukleozydu puryn. Uważa się, że aktywność przeciwnowotworowa klofarabiny wynika z 3 mechanizmów: <ul style="list-style-type: none"> • Zahamowanie polimerazy DNA α powodujące zatrzymanie wydłużania łańcucha DNA i (lub) syntezy/naprawy DNA. • Zahamowanie reduktazy rybonukleotydowej wraz z obniżeniem puli komórkowych tri fosforanów deoksyrybonukleozydowych (dNTP). • Przerwanie integralności błony mitochondriów z uwolnieniem cytochromu C i innych czynników proapoptotycznych prowadząc do zaprogramowanej śmierci komórek nawet w przypadku limfocytów nie dzielących się. Klofarabina musi najpierw przeniknąć lub zostać przetransportowana do komórek docelowych, gdzie ulega sekwencyjnej fosforylacji do mono i difosforanów za pośrednictwem kinaz wewnątrzkomórkowych a na końcu do aktywnego koniugatu klofarabina 5'-trifosforan.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna. Produkt leczniczy Evoltra® został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą „dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach”. Podmiot odpowiedzialny: Genzyme Europe B.V.
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. 29 maja 2006 r. 2. 29 maja 2006 r.
Wnioskowane wskazanie	Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<u>Dzieci i młodzież:</u> Zalecana dawka wynosi 52 mg/m ² pc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 2 godziny dziennie przez 5 kolejnych dni. Powierzchnię ciała należy obliczyć stosując <u>rzeczywisty</u> wzrost i masę ciała pacjenta przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia. Cykle leczenia należy powtarzać co 2 do 6 tygodni (licząc od pierwszego dnia poprzedniego cyklu) po nastąpieniu poprawy do normalnej hematopoezy (tj. bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i> , ANC) $\geq 0,75 \times 10^9/l$) i powrotu do czynności wyjściowych narządów. Możliwe jest zmniejszenie dawki o 25% u pacjentów, u których występuje duża toksyczność. Obecnie posiadane doświadczenie dotyczące pacjentów otrzymujących więcej niż 3 cykle leczenia jest ograniczone. U większości pacjentów, u których nastąpi odpowiedź na leczenie klofarabiną nastąpi to po 1 lub 2 cyklach leczenia. Zatem lekarz prowadzący leczenie pacjenta powinien dokonać oceny potencjalnych korzyści i ryzyka związanych z kontynuacją leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują hematologicznej i(lub) klinicznej poprawy po 2 cyklach leczenia. <u>Dzieci (masa ciała < 20 kg):</u> W celu zredukowania objawów niepokoju i drażliwości oraz w celu uniknięcia niepotrzebnie wysokiego maksymalnego stężenia klofarabiny należy rozważyć czas wlewu > 2 godziny. <u>Dzieci (< 1 roku):</u> Brak danych dotyczących farmakokinetyki, bezpieczeństwa stosowania i skuteczności klofarabiny u niemowląt. Dlatego też bezpieczną i skuteczną dawkę zalecaną u tych pacjentów (< 1 rok) należy dopiero ustalić. <u>Sposób podawania:</u> Przed podaniem lek Evoltra 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworów do infuzji, należy rozcieńczyć. Zalecaną dawkę należy podawać we wlewie dożylnym pomimo, że w trwających badaniach klinicznych lek jest podawany przez cewnik założony do żyły centralnej. Leku Evoltra nie wolno mieszać, ani podawać jednocześnie w tym samym zestawie do wlewu dożylnego z innymi lekami. Leczenie musi być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego*	Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania oceniono w badaniach z udziałem pacjentów w wieku ≤ 21 podczas pierwszej diagnozy.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na klofarabinę lub którąkolwiek substancje pomocniczą. Stosowanie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy przerwać karmienie piersią przed, podczas lub po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Evoltra.
Lek sierocy (TAK/NIE)	TAK (od 5 lutego 2002 r.)

* wskazanie zarejestrowane jest szersze niż wskazanie wnioskowane;

W Stanach Zjednoczonych i Kanadzie lek został zarejestrowanych pod nazwą Clolar[®]. Produkt leczniczy Clolar[®] (klofarabina) został zarejestrowany przez FDA 28 grudnia 2004 r. we wskazaniu: „leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży od 1 do 21 roku życia, z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli leczenia” (III linia leczenia chemioterapeutycznego).

Źródło: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	██████ PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	chemioterapia
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa dla evoltra (klofarabina) z limitem finansowania wyznaczanym na poziomie własnej ceny hurtowej brutto.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	nie dotyczy

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Polska Unia Onkologii (PUO), 2011	Dzieci z nawrotem ALL leczy się za pomocą protokołu BFM ALL REZ 2002 w modyfikacji Polskiej Pediatricznej Grupy Leczenia Białaczek i Chłoniaków. W 2012 roku zostanie wdrożony nowy protokół IntReALL 2010, który będzie realizowany w większości krajów europejskich. (...) W przypadku stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie można podjąć próbę zastosowania terapii ratującej – protokół klofarabina/ etopozyd/ cyklofosfamid. U pacjentów, których komórki nowotworowe wykazują obecność reanżacji bcr/abl, można dodatkowo zastosować imatynib lub w razie oporności, dasatinib lub nolatinib.
Świat	Wytyczne ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), 2011	Lista rekomendowanych do stosowania leków w leczeniu ALL u dzieci i młodzieży obejmuje następujące produkty lecznicze: L-asparaginaza, busulfan, cyklofosfamid, cyklosporyna, arabinozyd cytozyny, daunorubicyna, deksametazon, doksorubicyna, etopozyd, hydrokortyzon, imatynib, leucovorin, merkaptopuryna, metotreksat, metyloprednizolon, prednizon, tioguanina oraz winkrystyna.
USA	National Cancer Institute (NCI), 2012	Początkowe leczenie wznowy składa się z leczenia indukcyjnego (terapia podobna do tej, która stosowana jest u nowo zdiagnozowanych chorych wysokiego ryzyka) lub alternatywnego schematu leczenia z zastosowaniem wysokich dawek metotreksatu i cytarabiny. (...) Stosowanie monoterapii z zastosowaniem nelarabiny u dzieci z pierwszym nawrotem T-ALL w szpiku kostnym wiązało się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie u ok. 50% pacjentów. (...) Remisję obserwowano u pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie T-ALL, u których stosowano nelarabinę w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem. Połączenie klofarabiny, cyklofosfamidu i etopozydu w leczeniu pacjentów pediatrycznych wiązało się z uzyskaniem remisji u 44-56% pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL.
USA	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2012	U chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną bez obecności chromosomu Philadelphia w wieku od 15 do 39 lat po rozważeniu badania mutacji genów rekomenduje się zastosowanie: <ul style="list-style-type: none"> • allogenicznego przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych jeśli doszło remisji choroby, • chemioterapii: <ul style="list-style-type: none"> - nelarabiną w przypadku pacjentów z nawrotową, ostrą T-komórkową białaczką limfoblastyczną, - klofarabiną w przypadku pacjentów będących przed nawrotową, B-komórkową białaczką limfoblastyczną do 21 roku życia, • w przypadku późnego nawrotu choroby – powyżej 3 lat od wstępnej diagnozy: <ul style="list-style-type: none"> - protokół GRAALL-2003: daunorubicyna, winkrystyna, prednizon, asparaginaza, cyklofosfamid w przypadku pacjentów poniżej 60 roku życia, - protokół COG AALL-0434 z nelarabiną w przypadku t-komórkowej ostrej białaczki limfoblastycznej: daunorubicyna, winkrystyna, prednizon, asparaginaza, nelarabina dodawana w leczeniu skonsolidowanym, - protokół CCG-1961: daunorubicyna, winkrystyna, prednizon, asparaginaza w przypadku pacjentów do 21 roku życia, -protokół PETHEMA ALL-96: daunorubicyna, winkrystyna, prednizon, wysoka dawka metotreksatu i asparaginazy w przypadku pacjentów poniżej 50 roku życia (poziom dowodów 2A).

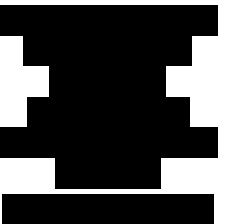
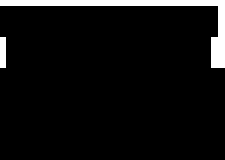
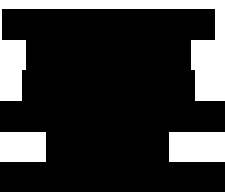
Zródło:

<http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>

http://www.who.int/medicines/publications/unedited_trs/en/index.html

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/HealthProfessional/page7>

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.

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
	„Klofarabina; Nelarabina (w przypadkach T-ALL/LBL)”	„Inne programy chemioterapii konwencjonalnej o znaczeniu paliatywnym (fludarabina, kladrybina, arabinozyd cytozyny, mitoksantron, etopozyd, kortykosteroidy)”	„Powtórzenie chemioterapii indukcyjnej z pierwszej linii leczenia; chemioterapia paliatywna (kladrybina, mitoksantron)”	„Klofarabina w skojarzeniu z cyklofosfamidem etopozyd (1, 2); Nelarabina (w przypadkach T-ALL.LBL) (1, 3, 4, 5)”	„Klofarabina w skojarzeniu z cyklofosfamidem etopozyd (1); Nelarabina - w przypadkach T-ALL/LBL (1)”
	„W leczeniu I linii nowo rozpoznanej ostrej białaczki limfo blastycznej u dzieci i młodzieży stosowany jest program ALL IC 2009, a jako II linia w przypadku nawrotu – Program AML MFM Interim 2004. W leczeniu nawrotowej/opornej ALL u dzieci jako III linia najczęściej obecnie stosowany jest protokół IDA-FLAG, z zastosowaniem idarubicyny i fludarabiny, który charakteryzuje się bardzo wysoką toksycznością. W tych przypadkach rozważa się możliwość leczenia klofarabiną.”	„Protokół IDA-FLAG o bardzo wysokiej toksyczności.”	„Protokół IDA-FLAG o bardzo wysokiej toksyczności.”	„Protokół IDA-FLAG o bardzo wysokiej toksyczności.”	„Dotychczas był rekomendowany protokół IDA-FLAG, obecnie zalecany jest protokół klofarabina+cyklofosamid+etoposide (wytyczne Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków”
	„W leczeniu 1-szej linii ALL u dzieci i młodzieży w Polsce stosuje się program ALL IC 2009, w przypadku nawrotu leczenie 2-giej linii prowadzone jest wg programu BFM Interim 2004. W leczeniu 3 - linii najczęściej w przypadku ALL opornej na leczenie bądź nawrotu stosowany jest protokół IDA-FLAG („Program FLAG o bardzo wysokiej toksyczności.”	„Program FLAG . Należy brać pod uwagę, że leczenie ciężkich powikłań chemioterapii jest bardzo kosztowne.”	Program FLAG . Należy brać pod uwagę, że leczenie ciężkich powikłań chemioterapii jest bardzo kosztowne.”	„Zgodnie z wytycznymi Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków obecnie zaleca się program klofarabina, cyklofosamid, etopozyd.”


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
	idarubicyna, fludarabina). Program ten obarczony jest występowaniem ciężkich powikłań. Należy rozważyć w tych przypadkach leczenie klofarabiną.”				
	„ Aktualnie nie ma odpowiednika dla proponowanej terapii; (...) Klofarabina jest lekiem ostatniej szansy dla chorych na których dotychczas stosowane leczenie przez przyniosło pozytywne rezultaty, a tym samym jest szansą na uratowanie ich życia”	„Nie ma technologii, którą zastąpiłaby terapia klofarabiną, gdyż jest to terapia ostatniej szansy dla chorych”	„Kuracja klofarabiną jest jedyną dostępną dla chorych nie odpowiadających na dotychczasowe leczenie, stąd też nie można mówić o kosztach „	Klofarabina	„Terapia za pomocą klofarabiny wraz z cyklofosпамidem , etopozydem, dexamethasonem, VCR jest rekomendowana przez: Locatelli F i wsp. , Rekomendacje NCI 2012, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych ViaMedica 2012. Jest ona także rekomendowana przez koordynatora leczenia białaczek w ramach Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków u Dzieci.”

Tabela 10. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu.

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Odpłatność pacjenta
Kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatne									
idarubicyna	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990236114	1022.0, Idarubicinum	410,4	439,13	439,13	C47-49.X, C74.X, C76.X, C85.X, C91-96.X, D46.X	0
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990236213	1022.0, Idarubicinum	766,8	820,48	820,48		0
fludarabina inj.	Fludalym, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 50	5 fiol.	5909990683567	1017.1, Fludarabinum inj	406,08	434,51	434,51	C81-85.X, C88.X, C91-5.X, C97.X,	0

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Odpłatność pacjenta
	mg							D46.X	
	Fludarabin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2 ml	5909990661466	1017.1, Fludarabinum inj	432	462,24	462,24		0
fludarabina p.o.	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	15 tabl.	5909991183318	1017.2, Fludarabinum p.o.	1247,81	1335,16	1335,16		0
	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	20 tabl.	5909991183325	1017.2, Fludarabinum p.o.	1663,74	1780,2	1780,2		0
cytarabina	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990181216	1011.1, Cytarabinum	42,12	45,07	45,07	C69.X, C71-72.X, C74.X, C76.X, C81-85.X, C88.X, C90-97.X, D46.X, D76.0-1, E85.X	0
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990181223	1011.1, Cytarabinum	84,24	90,14	90,14		0
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol. a 40 ml	5909990624935	1011.1, Cytarabinum	168,48	180,27	180,27		0
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol. a 5 ml	5909990640188	1011.1, Cytarabinum	8,42	9,01	9,01		0
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)	5909990154715	1011.1, Cytarabinum	11,03	11,8	9,01		0
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990314515	1011.1, Cytarabinum	42,12	45,07	45,07		0
	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990314614	1011.1, Cytarabinum	84,24	90,14	90,14		0
cytarabina depocyste	DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990219278	1011.2, Cytarabinum depocyste	6318	6760,26	6760,26	C50.X, C81-85.X, C91.X, C92.X, C96.3	0
filgrastinum	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 300 mcg/ml	5 fiol. a 1 ml	5909990312214	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	607,5	650,03	650,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	0
	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 600 mcg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990830510	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	121,5	130,01	130,01		0
	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 960 mcg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990830619	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	194,4	208,01	208,01		0
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 12 mln j./0,2 ml	5 amp.-strz. á 0,2 ml	5909990904747	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	486	520,02	260,02		0
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j m./0,5 ml	5 amp.-strz. á 0,5 ml	5909990904778	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	621	664,47	650,05		0
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j m./0,5 ml	5 amp.-strz. á 0,5 ml	5909990904808	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	1026	1097,82	1040,08		0
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 30 mln j m./0,5 ml	1 amp.-strz a 0,5 ml	5909990739387	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	130,13	139,24	130,01		0

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Odpłatność pacjenta
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 48 mln j m./0,8ml	1 amp.-strz a 0,8 ml	5909990739448	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	214,79	229,83	208,02		0
	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 60 mln j/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990687763	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	127,44	136,36	130,01		0
	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 96 mln j/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990687800	1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę	215,27	230,34	208,02		0
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	77,6	77,6	C00.X- C97 D.01-D76.2 E85.X	0
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fioł.s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,6	15,6		0
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fioł.s.subs.	5909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	58,81	58,81		0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fioł. a 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	15,12	16,18	11,56	C00.X- C97, D01-D81.9 E85.X	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fioł. a 5 ml	5909990776115	1016.0, Etoposidum	21,6	23,11	23,11		0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fioł. a 10 ml	5909990776214	1016.0, Etoposidum	43,2	46,22	46,22		0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fioł. a 20 ml	5909990776313	1016.0, Etoposidum	86,4	92,45	92,45		0

Na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.

Preparat Atriance (nelarabina) według danych NFZ za 2011, finansowany jest w ramach chemioterapii niestandardowej.

Zgodnie z Charakterystyka produktu leczniczego:

- Etopozyd (Etoposid-Ebewe®) i Fludarabina (Fludara®, Fludarabin-Ebewe®, Fludara Oral®), nie są zarejestrowane w ostrej białaczce limfoblastycznej.
- Idarubicyna (Zavedos®) jest zarejestrowana w drugim rzucie u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną.
- Cyklofosfamid (Endoxan®), nie jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki limfoblastycznej. Ma wskazanie do stosowania w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci (cyklofosfamid podawany podczas remisji skutecznie przedłuża jej okres).
- Cytarabina (Cytosar®, Alexan®) jest wskazany do stosowania w ostrej białaczce odpornej na leczenie i w zaostrzeniach (nawrotach).

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy, jako komparatory dla klofarabiny w analizowanej populacji w analizie wnioskodawcy wskazano [REDACTED]

Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia Tabela 11.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru.

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[REDACTED]	[REDACTED]	<p>Komparator stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznej wydanej przez NCI (2011); „Stosowanie monoterapii z zastosowaniem nelarabiny u dzieci z pierwszym nawrotem T-ALL w szpiku kostnym wiązało się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie u ok. 50% pacjentów. (...) Remisję obserwowano u pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie T-ALL, u których stosowano nelarabinę w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem”;</p> <p>zgodnie z opinią prof. Walewskiego nelarabina może zastąpić wnioskowaną technologię w przypadkach T-ALL.LBL;</p>
[REDACTED]	[REDACTED]	<p>Komparator stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznej wydanej przez PUO (Zalecenia 2011) - w przypadku stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie;</p> <p>Nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa klofarabiny z analizowanym komparatorem;</p>

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu medycznych baz danych, [REDACTED]

[REDACTED] włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa dotyczących stosowania Evoltry (klofarabina) w analizowanym wskazaniu.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania Evoltry (klofarabina) we wnioskowanym wskazaniu, w porównaniu z dowolnym komparatorem, opublikowanych w języku polskim, angielskim, francuskim, niemieckim, w bazach Pubmed, Embase, Cochrane Library. Data ostatniego wyszukiwania: 10.10.2012 r.

W ramach wyszukiwania własnego nie odnaleziono dodatkowych przeglądów systematycznych, nieuwzględnionych w analizie wnioskodawcy.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Strategie wyszukiwania projektowano metodą ciągu prób i korekt przez trzech analityków pracujących niezależnie. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MESH (*Medical Subject Heading*), EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia badań wtórnych (raportów HTA, metaanaliz, przeglądów systematycznych, analiz zbiorczych, artykułów pogładowych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych: *Medline* – dostęp przez *Pubmed*, *Embase*[®], *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *Centre for Reviews and Dissemination* (CDR), *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA), *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), *European Medicines Agency* (EMA), *Health Canada*.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań niepublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej, jak również badania odnośnie efektywności praktycznej. W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych: *Medline* – dostęp przez *Pubmed*, *Embase*[®], *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Wyszukiwaniem objęto badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim.

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony. Data ostatniego wyszukiwania: 10.10.2012 r.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dzieci i młodzieź z ALL, z nawrotem lub oporną na leczenie, po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli leczenia, oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, którzy kwalifikują się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych;	brak	włączone badania obejmują pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL, po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli leczenia oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (nie w każdym przypadku uzyskano remisję, która umożliwiłaby zakwalifikowanie pacjenta do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych);

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Interwencja	zastosowanie klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ALL w populacji dzieci i młodzieży, z nawrotem lub oporną na leczenie, po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli leczenia, oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, którzy kwalifikują się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych;	brak	przeгляdu nie ograniczono do monoterapii
Komparatory	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Punkty końcowe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Typ badań	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inne kryteria	brak	brak	brak

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[REDACTED]

Ocenę efektywności klinicznej produktu leczniczego Evoltra® stosowanego w analizowanym wskazaniu przeprowadzono w [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] w których autorzy zebrali dane dotyczące efektywności klinicznej klofarabiny stosowanej w analizowanym wskazaniu.

Dodatkowo, w ocenie efektywności klinicznej klofarabiny, wykorzystano [REDACTED]

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
KLOFARABINA STOSOWANA W MONOTERAPII				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	1

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
				1
KLOFARABINA STOSOWANA W TERAPII SKOJARZONEJ				

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-

*doniesienie konferencyjne; **dane z rejestru badań klinicznych;

Tabela 14. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do analizy klinicznej Producenta (wg analizy Producenta).

Przegląd	Badania włączone do przeglądu	Populacja	Interwencja i dawkowanie
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Przeгляд	Badania włączone do przeгляду	Populacja	Interwencja i dawkowanie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Przegląd	Badania włączone do przeglądu	Populacja	Interwencja i dawkowanie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 15. Rodzaje i definicje odpowiedzi uzyskanych w badaniu [REDACTED], włączonego do analizy Podmiotu odpowiedzialnego*.

Punkt końcowy	Interpretacja/definicja
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

*odpowiedzi określone przez odtajniony Panel Niezależnego Przeglądu Odpowiedzi (ang. *Independent Response Review Panel*, IRP) na podstawie definicji przygotowanych przez Grupę Onkologii Dziecięcej;

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[REDACTED]

[Redacted text block]

Ograniczenia wskazane przez analityków:

[Redacted text block]

Wybrane ograniczenia wymienione w analizie podmiotu odpowiedzialnego:

Ograniczenia analizy klinicznej

1 [Redacted text block]

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie

1 [Redacted text block]



Oceniany parametr	Badanie/Publikacja	Liczba pacjentów (%)	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 17. Wyniki meta-analiza proporcji badań [REDACTED] dotyczących stosowania klofarabiny w monoterapii (wg analizy klinicznej Producenta)

Analizowany punkt końcowy	Badanie	n/N	Proporcja	95% CI	Ocena heterogeniczności
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki przedstawione w tabeli powyżej dotyczące wartości proporcji oraz 95% przedziału ufności zostały przedstawione w formie procentów zamiast ułamka dziesiętnego, podanego jako wynik obliczeń w programie StatsDirect®;

Tabela 18. Wyniki skuteczności stosowania klofarabiny (KLOF) u pacjentów (≤ 21 lat podczas pierwszej diagnozy) z nawrotami lub oporną na leczenie ALL po podaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych cykli terapii na podstawie badania Jeha 2006 (wg Charakterystyki Produktu Leczniczego Evoltra®)

Kategoria odpowiedzi	Pacjenci ITT ¹ (n = 61)	Mediana czasu trwania remisji (tygodnie) [95% CI]	Mediana czasu do wystąpienia objawów (tygodnie) ² [95% CI]	Mediana ogólnego przeżycia (tygodnie) [95% CI]
Ogólna remisja (CR + CRp)	12 (20%)	32,0 [9,7 do 47,9]	38,2 [15,4 do 56,1]	69,5 [58,6 do -]
Całkowita remisja (CR)	7 (12%)	47,9 [6,1 do -]	56,1 [13,7 do -]	72,4 [66,6 do -]
Całkowita remisja bez pełnej regeneracji	5 (8%)	28,6 [4,6 do 38,3]	37,0 [9,1 do 42]	53,7 [9,1 to -]

Kategoria odpowiedzi	Pacjenci ITT ¹ (n = 61)	Mediana czasu trwania remisji (tygodnie) [95% CI]	Mediana czasu do wystąpienia objawów (tygodnie) ² [95% CI]	Mediana ogólnego przeżycia (tygodnie) [95% CI]
platek krwi (CRp)				
Częściowa remisja (PR)	6 (10%)	11,0 [5,0 do -]	14,4 [7,0 do -]	33,0 [18,1 do -]
CR + CRp + PR	18 (30%)	21,5 [7,6 do 47,9]	28,7 [13,7 do 56,1]	66,6 [42,0 do -]
Brak poprawy w związku z leczeniem	33 (54%)	nd	4,0 [3,4 do 5,1]	7,6 [6,7 do 12,6]
Brak możliwości oceny	10 (16%)	nd		
Wszyscy pacjenci	61 (100%)	nd	5,4 [4,0 do 6,1]	12,9 [7,9 do 18,1]

¹ITT = populacja zgodna z zamiarem leczenia; ²Dane od pacjentów żyjących z remisją podczas ostatniej obserwacji ocenianych w danym punkcie czasu analizy; **nd** – nie dotyczy;

Tabela 19. Indywidualny okres remisji i dane dotyczące przeżywalności pacjentów, u których uzyskano całkowitą remisję (CR) lub całkowitą remisję bez pełnej regeneracji płytek krwi (CRp) (wg Charakterystyki Produktu Leczniczego Evoltra[®])

Pacjent	Najlepsza odpowiedź na leczenie	Czas do ogólnej remisji [tygodnie]	Długość okresu remisji [tygodnie]	Łączne przeżycie
Pacjenci, którzy nie otrzymali przeszczepu				
1	CR	5,7	4,3	66,6
2	CR	14,3	6,1	58,6
3	CR	8,3	47,9	66,6
4	CRp	4,6	4,6	9,1
5	CR	3,3	58,6	72,4
6	CRp	3,7	11,7	53,7
Pacjenci, którzy otrzymali przeszczep w okresie remisji*				
7	CRp	8,4	11,6+	145,1+
8	CR	4,1	9,0+	111,9+
9	CRp	3,7	5,6+	42,0
10	CR	7,6	3,7+	96,3+
Pacjenci, którzy otrzymali przeszczep po leczeniu alternatywnym lub wznowie choroby*				
11	CRp	4,0	35,4	113,3+**
12	CR	4,0	9,7	89,4***

*długość okresy remisji ustalana w chwili otrzymania przeszczepu

** pacjent otrzymał przeszczep po zakończeniu leczenia alternatywnego

***pacjent otrzymał przeszczep po wznowie choroby

Według danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego, uwzględniających wydłużony okres obserwacji, mediana ogólnego przeżycia pacjentów z całkowitą remisją (CR) wyniosła 72,4 tyg. [95% CI: 66,6 do -], 66,6 tyg. dla pacjentów z co najmniej częściową remisją (CR+CRp+PR) [95% CI:42,0 do -], 53,7 tyg. [95%CI: 9,1 do -] dla pacjentów, u których zaobserwowano całkowitą remisję bez przywrócenia liczby płytek krwi (CRp) oraz 33,0 tyg. [95% CI: 18,1 do -] dla pacjentów z częściową remisją (PR). Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 69,5 tyg. [95% CI:58,6 do -] w grupie pacjentów z OR i CR oraz 12,9 tyg. [95% CI:7,9 do 18,1] u wszystkich pacjentów. 33 pacjentów biorących udział w badaniu nie odpowiedziało na leczenie, a kolejnych 10 to pacjenci, których nie można było ocenić. Zatem 70% pacjentów (43/61) nie zostało poddanych ocenie. W grupie tej mediana ogólnego przeżycia wynosiła 7,6 tyg. [95% CI:6,7 do 12,6].

Po leczeniu KLOF 9 z 61 pacjentów zostało zakwalifikowanych do zabiegu przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT), w tym: 2 pacjentów z całkowitą remisją, 2 pacjentów z całkowitą remisją bez pełnej regeneracji płytek krwi, 3 pacjentów z częściową remisją oraz 2 pacjentów z niepowodzeniem leczenia lub niemożliwością oceny skuteczności leczenia. Czterech spośród pacjentów zakwalifikowanych do HSCT zmarło przed zakończeniem obserwacji. Natomiast według danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego 10/61 pacjentów (16%) otrzymało HSCT po leczeniu klofarabiną (3 po uzyskaniu CR, 2 po CRp, 3 po PR, 1 pacjenta, u którego uznano brak poprawy w związku z leczeniem według IRRP i 1, którego uznano za nie kwalifikującego się do oceny według IRRP).

KLOFARABINA W TERAPII SKOJARZONEJ

Tabela 20. (wg analizy klinicznej Producenta)

Oceniany parametr	Liczba (%) pacjentów								

[REDACTED]	[REDACTED]						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]								
[REDACTED]							[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]							[REDACTED]		[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Opracowanie	Wyniki	
	Skuteczność	Bezpieczeństwo
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Opracowanie	Wyniki	
	Skuteczność	Bezpieczeństwo
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

KLOFARABINA W MONOTERAPII

Tabela 22. Analiza bezpieczeństwa klofarabiny stosowanej w monoterapii w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży (wg analizy Producenta^a)

Działania niepożądane	Publikacja	Liczba osób (%)
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

KLOFARABINA W TERAPII SKOJARZONEJ

Tabela 26. Analiza bezpieczeństwa klofarabiny stosowanej w terapii skojarzonej w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży (wg analizy Producenta)

Badanie	Raportowane działania niepożądane			Liczba osób (%)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Raportowane działania niepożądane		Liczba osób (%)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*hiperbilirubinemia, niższe stężenia AST i ALT; ¹ trzech na sześciu pacjentów u których wystąpiło zapalenie płuc;

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 27. Wyniki badań uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa dotyczące stosowania klofarabiny w terapii skojarzonej – opisy przypadków (wg analizy Producenta).

Publikacja	Populacja	Dawka klofarabiny	Wyniki
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ponadto, do oceny bezpieczeństwa włączono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Evoltra[®]. Uwzględniono również 1 opracowanie wtórne [REDACTED] w którym omówione zostały działania niepożądane w związku z zastosowaniem klofarabiny oraz [REDACTED]

Charakterystyka Produktu Leczniczego - Evoltra[®]

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

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

Tabela 28. Podsumowanie badań uwzględnionych w dodatkowej oceny bezpieczeństwa (wg analizy Producenta).

Publikacja	Faza badania	Populacja	Dawka klofarabiny	Wnioski
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

nd - nie dotyczy;

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

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

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- Health Canada,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb,
- Thompson Micromedex®.

Zgodnie z informacjami zawartymi w „**Streszczeniu EPAR dla ogółu społeczeństwa**” najczęściej występujące działania niepożądane, związane ze stosowaniem produktu leczniczego Evoltra® (obserwowane u więcej niż 1 na 10 pacjentów) to: neutropenia z gorączką, niepokój, bóle głowy, uderzenia gorąca (zaczerwienienie twarzy), wymioty, biegunka, nudności (mdłości), zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej (wysypka i drętwienie dłoni i stóp), świąd (swędzenie), gorączka, zapalenie błon śluzowych (zapalenie wilgotnych powierzchni ciała, takich jak błony śluzowej jamy ustnej) i osłabienie (zmęczenie).

Raport EMA

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

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

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

Food and Drug Administration (FDA)

Postmarketingowy przegląd raportów dotyczących bezpieczeństwa klofarabiny na podstawie bazy AERS w okresie grudzień 2004 – sierpień 2005

W odnalezionych 19 raportach, dotyczących bezpieczeństwa klofarabiny stosowanej u dzieci i młodzieży (12 dotyczyło opisu przypadków u dzieci w wieku 1-15 lat - średnia wieku: 7, 2/3 chłopców) z ALL, (jedynie 1 pacjent chorował na ostrą białaczkę szpikową) zidentyfikowano następujące działania niepożądane: neutropenia z gorączką (5), wymioty (5), tachykardia (4), wzrost temperatury ciała (3), bradykardia (3), kamica żółciowa (3), biegunka (3), stężenia hemoglobiny (3), powiększenie wątroby (3), hepatotoksyczność (3), nadciśnienie tętnicze (3), obrzęk płuc (3), dysfunkcja lewej komory (3), migotanie przedsionków (2), obecność mocznika we krwi (2), zatrzymanie akcji serca (2), niedociśnienie tętnicze (2), nudności (2), neutropenia (2), wysięk (2), przyspieszony oddech (2), zespół rozpadu guza (2). Zanotowany jeden przypadek zatrzymania akcji serca wydaje się być związany z wcześniejszymi dysfunkcjami pracy serca pacjenta.

Na podstawie 31 raportów dotyczących bezpieczeństwa leku stosowanego w populacji osób powyżej 17 roku życia zidentyfikowano występowanie następujących działań niepożądanych: hipotensja (11), neutropenia (10), sepsa (8), neutropenia z gorączką (7), zaburzenia funkcji nerek (7), rumień (5), obrzęki obwodowe (5), niewydolność nerek (5), migotanie przedsionków (4), bradykardia (4), ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego (4), tachykardia (4).

Sprawozdania FDA dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku

Zgodnie z *Best Pharmaceuticals for Children Act* (BPCA), FDA jest zobowiązana do analizy sprawozdań dotyczących sprzedaży leku i występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Clolar® (klofarabina) u dzieci w okresie 1 roku po wprowadzeniu leku na rynek. FDA nie było w stanie udokumentować bezpieczeństwa stosowania leku Clolar® w ambulatoryjnej lub szpitalnej opiece zdrowotnej oraz kwestii ilości sprzedanego leku (na podstawie informacji dotyczących wykorzystania leku w szpitalach i danych finansowych z przeszło 450 placówek opieki zdrowotnej, obejmujących 18 mln szpitalnych rekordów - 1/7 wszystkich szpitali w USA).

Źródło: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4210b_02_02_ClofaribineUseReview.pdf

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

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

Działania niepożądane związane ze stosowaniem leku obejmują: nudności, wymioty, toksyczność hematologiczną, gorączkę, neutropenię, toksyczność wątroby i dróg żółciowych, infekcje nerek. Klofarabina może spowodować uogólnioną odpowiedź zapalną (SIRS), przejawiającą się wystąpieniem: przyspieszonego oddechu, tachykardii, niedociśnienia, wstrząsu i niewydolności wielonarządowej. Ponadto podkreśla się brak danych dotyczących bezpieczeństwa klofarabiny podawanej w leczeniu osób starszych i kobiet w ciąży.

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

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

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

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

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

Nie odnaleziono żadnych dokumentów, dotyczących profilu bezpieczeństwa klofarabiny na stronach: *Health Canada*, *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*, *Thompson Micromedex*[®] oraz na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

Na potrzeby niniejszej analizy przeprowadzono wyszukiwanie własne (kontrolne) na stronach internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL, EMA i FDA) w celu odnalezienia dodatkowych komunikatów i ostrzeżeń dotyczących stosowania wnioskowanego leku. Nie odnaleziono dodatkowych ostrzeżeń/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa preparatu Evoltra[®], także tych, które pojawiły się po dacie założenia wniosku.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Według danych EMA uwzględniających przedłużony okres obserwacji mediana całkowitego przeżycia wynosi 69,5 tyg. w grupie pacjentów z ogólną remisją oraz 12,9 tyg. u wszystkich pacjentów. W drugim z analizowanych badań stosowanie klofarabiny w monoterapii badań całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie uzyskano u 30% chorych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 29. Opublikowane analizy ekonomiczne.

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
SMC 2006	Szkocja	Klofarabina vs BSC	Analiza użyteczności kosztów i analiza efektywności kosztów Horyzont: do zgonu Perspektywa: płatnik publiczny	LYG 2,68; ICER 23 514 GBP QALY nd; ICUR 25 606 – 33 162 GBP Klofarabina jest kosztowo-użyteczna w populacji pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu HSCT
AWMSG 2007	Walia	Klofarabina vs BSC	Analiza użyteczności kosztów i analiza efektywności kosztów Horyzont: do zgonu Perspektywa: płatnik publiczny	LYG 2,31; ICER 22 226 GBP QALY nd; ICUR 25 600 – 26 100 GBP Klofarabina jest kosztowo-użyteczna w populacji pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu HSCT, terapia nie jest kosztowo-efektywna w leczeniu paliatywnym
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

BSC (best supportive care) – najlepsza opieka paliatywna;

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej stosowania klofarabiny (Evoltra®) w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane **u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych** w warunkach polskich).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez [REDACTED]: „Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów” (Kraków, czerwiec-październik 2012 roku).

Ze względu na to, iż w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań umożliwiających przeprowadzenie wiarygodnego porównania efektywności klinicznej stosowania wnioskowanej technologii w odniesieniu do uwzględnionych w opracowaniu komparatorów, analizę kliniczną przeprowadzono z uwzględnieniem porównania pośredniego bez adiustacji względem wspólnego komparatora (tzw. naiwnego porównania pośredniego).

Technika analityczna/porównane interwencje:

Porównano stosowanie klofarabiny (Evoltra) w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd) lub w monoterapii z:

[REDACTED]

[REDAKTOWANE]

Zestawiono wyniki zdrowotne i koszty stosowania porównywanych interwencji w ramach tzw. naiwnego porównania pośredniego, przeprowadzono kalkulację ilorazów kosztów-efektywności (CER) i ilorazów kosztów-użyteczności (CUR) dla wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnych oraz przeprowadzono kalkulację cen zbytu netto produktu leczniczego Evoltra przy której iloraz kosztów-użyteczności wnioskowanej technologii nie jest wyższy od żadnego z ilorazów kosztów-użyteczności określonych dla refundowanych komparatorów [REDAKTOWANE]

Perspektywa: płatnik: NFZ + pacjent; płatnik publiczny: NFZ

Horyzont czasowy: 67 lat (przewidywany dalszy czas życia pacjentów, którzy po leczeniu klofarabiną wejdą w stabilną remisję i zostaną poddani przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych).

Dyskontowanie: stopa dyskontowa dla kosztów 5%; stopa dyskontowa dla wyników zdrowotnych 3,5%;

Koszty

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

[REDAKTOWANE]

Model

W analizie ekonomicznej modelowanie procesu chorobowego przeprowadzono za pomocą drzewa decyzyjnego. Obliczenia przeprowadzono w arkuszu kalkulacyjnym Excel. [REDAKTOWANE]

W modelu dane na temat skuteczności klinicznej klofarabiny oraz komparatorów zaczerpnięto z przeglądu systematycznego wykonanego przez [REDAKTOWANE] w 2012.

Uwzględniono źródła informacji kosztowych obowiązujące w październiku 2012 roku; przy identyfikacji zasobów medycznych zużywanych w trakcie leczenia pacjentów z analizowanej populacji uwzględniono wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych z 4 ośrodków medycznych.

[REDAKTOWANE]

Długość życia pacjentów poddawanych najlepszej opiece paliatywnej określono na podstawie wtórnych źródeł informacji dotyczących wyników nieopublikowanych analiz rejestrów europejskich.

Ze względu na brak innych źródeł informacji, jakość życia pacjentów z analizowanej populacji została określona na podstawie opinii 4 ekspertów [REDACTED]

Przeprowadzono walidację wewnętrzną i walidację konwergencji. Dodatkowo podmiot odpowiedzialny nie odnalazł wyników badań mogących posłużyć do przeprowadzenia walidacji zewnętrznej.

Parametr	Wartość podstawowa parametru			
	Klofarabina	Klofarabina + chemioterapia	████████	████████
████████████████████	████████	████████	████████	████████
████████████████████	████████	████████	████████	████████
████████████████████				████████
████████████████████				████████
████████████████████			████████████████████	

* Przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów klinicznych

Analiza wrażliwości

W analizie ekonomicznej przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach analizy deterministycznej przeprowadzono jedno-, wielokierunkową oraz progową analizę wrażliwości. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów niepewnych przeprowadzono analizę progową pozwalającą ocenić zakres zmienności kluczowych parametrów przy braku zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej (analizę progową przeprowadzono wyłącznie dla parametrów, dla których zaobserwowano zmianę wnioskowania w ramach analizy wrażliwości w testowanym zakresie zmienności). W ramach analizy wrażliwości dla analizy ekonomicznej zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

Wybrane ograniczenia wymienione przez podmiot odpowiedzialny:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. 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	W analizie problemu decyzyjnego
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 dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	Tak	Analiza została przeprowadzona w horyzoncie dożywotnim
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	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Tak	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Tak	Na podstawie opinii ekspertów i w oparciu o założenia z modelu ekonomicznego przedstawionego SMC w 2007
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	Tak	

* - 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)

Analiza ekonomiczna (wersja przesłana pismem MZ z dnia 29.10.2012) **spełnia zapisy Rozporządzenia 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.

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Analiza wrażliwości

- a) W przypadku stosowania klofarabiny w skojarzeniu wpływ na zmianę wnioskowania, miało testowanie w następujących parametrów:
- prawdopodobieństwo przeżycia mniej niż rok po przeszczepie poprzedzonym stosowaniem klofarabiny w terapii skojarzonej,
 - prawdopodobieństwo przeżycia mniej niż rok po przeszczepie poprzedzonym stosowaniem [REDACTED]
 - czas życia pacjenta który po HSCT przeżył więcej niż 2 lata.

Natomiast w przypadku klofarabiny stosowanej w monoterapii do zmiany wnioskowania prowadziło testowanie większości parametrów związanych z [REDACTED]

Analizując powyższe parametry można zaobserwować większą wrażliwość modelu na zmianę parametrów klinicznych niż kosztowych.

- b) W analizie, przyjęto że oczekiwana długość życia po HSCT, dla pacjentów którzy po terapii klofarabiną otrzymali HSCT i przeżyli dwa lata, będzie równa normalnej długości życia. Podmiot odpowiedzialny uzasadnił powyższe założenie w następujący sposób: ” [REDACTED]

[REDACTED].” Jednak według raportu SMC 2006 i AWMSG 2007 oceniającego nadesłaną przez producenta preparatu Evoltra analizę ekonomiczną, wyżej wymienione założenie wydaje się zbyt optymistyczne, nie zostało wystarczająco uzasadnione oraz analiza wrażliwości wykazała, że wynik jest wrażliwy na zmianę powyższego założenia.

Jeżeli czas życia pacjenta po HSCT zostałyby obniżony do wartości: [REDACTED] lat (w przypadku porównania klofarabiny stosowanej w terapii skojarzonej odpowiednio [REDACTED]) lub [REDACTED] lat (w przypadku porównania klofarabiny stosowanej w monoterapii odpowiednio z [REDACTED]) ICUR dla klofarabiny przekroczyłyby próg opłacalności (99 543 zł).

- c) Poza powyżej wymienionymi uwagami SMC 2006 i AWMSG 2007 miały zastrzeżenia do oszacowania % pacjentów którzy po terapii klofarabiną otrzymali HSCT.
- d) Kolejnym istotnym parametrem, który wydaje się być obciążony dużą niepewnością oraz dla którego nie wyjaśniono w sposób wystarczający zakresu testowanych wartości, jest jakość życia ustalona na podstawie opinii 4 ekspertów (w przypadku pacjentów, którzy otrzymali [REDACTED], pacjentów, którzy otrzymali klofarabinę i u których nie wykonano przeszczepu HSCT oraz pacjentów, którzy otrzymali klofarabinę, u których wykonano przeszczep HSCT).

Walidacja modelu

Walidacje modelu przeprowadzono wprowadzając wartości zerowe do modelu, sprawdzając zgodność wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy oraz sprawdzając, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych i kosztów dla porównania produktu leczniczego Evoltra® w monoterapii i terapii skojarzonej z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd) w odniesieniu do stosowania najlepszej dostępnej ██████████ w trzecim rzucie terapii ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży w horyzoncie czasowym wynoszącym 67 lat.

Punkt końcowy	Evoltra		██████████	██████████	██████████
	Evoltra + chemioterapia (cyklofosfamid i etopozyd)	Monoterapia			
Lata życia (LY)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Kategorie kosztu istotne z perspektywy NFZ	Koszt Evoltra	██████████	██████████	██████████	██████████
	Koszt pozostałych leków	██████████	██████████	██████████	██████████
	Koszt podania leków	██████████	██████████	██████████	██████████
	Koszt monitorowania	██████████	██████████	██████████	██████████
	Koszty leczenia działań niepożądanych	██████████	██████████	██████████	██████████
	Koszt przeszczepu (HSCT)	██████████	██████████	██████████	██████████
	Koszt BSC	██████████	██████████	██████████	██████████
Kategorie kosztu istotne z perspektywy pacjenta	Koszty leczenia działań niepożądanych	██████████	██████████	██████████	██████████
	Koszt przeszczepu (HSCT)	██████████	██████████	██████████	██████████
	Koszt BSC	██████████	██████████	██████████	██████████
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ) [PLN]					
Całkowity koszt	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Iloraz kosztów-efektywności (CER)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Iloraz kosztów-użyteczności (CUR)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Perspektywa płatnika (NFZ + pacjent) [PLN]					
Całkowity koszt	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Iloraz kosztów-efektywności (CER)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Iloraz kosztów-użyteczności (CUR)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 33. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w monoterapii i terapii skojarzonej z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd) w odniesieniu do stosowania [REDACTED] w trzecim rzucie terapii ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży w horyzoncie czasowym wynoszącym 67 lat.

Parametr	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Klofarabina w terapii skojarzonej			
Inkrementalne LYG	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inkrementalne QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)			
Różnica kosztów [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICER [PLN/LYG]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [PLN/QALYG]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa płatnika (NFZ + pacjent)			
Różnica kosztów [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICER [PLN/LYG]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [PLN/QALYG]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Klofarabina w monoterapii			
Inkrementalne LYG	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inkrementalne QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)			
Różnica kosztów [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICER [PLN/LYG]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [PLN/QALYG]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa płatnika (NFZ + pacjent)			
Różnica kosztów [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICER [PLN/LYG]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [PLN/QALYG]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Stosowanie produktu leczniczego Evoltra w odniesieniu do wykorzystania nelarabiny, [REDACTED] w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po podaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu u osób kwalifikujących się do przeszczepu) wiąże się z uzyskaniem, odpowiednio:

[REDAKTOWANE]

Inkrementalny koszt stosowania produktu leczniczego Evoltra w odniesieniu do zastosowania [REDAKTOWANE] w analizowanym wskazaniu z perspektywy płatnika publicznego wyniósł:

- [REDAKTOWANE] przy stosowaniu klofarabiny w skojarzeniu z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd),
 - [REDAKTOWANE] przy stosowaniu klofarabiny w monoterapii,
- w przeliczeniu na standardowego pacjenta w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

Uzyskanie dodatkowego roku życia (LYG) wynikające ze stosowania produktu leczniczego Evoltra (klofarabina) [REDAKTOWANE] wiąże się z kosztem z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynoszącym w horyzoncie trwania życia odpowiednio:

- [REDAKTOWANE] przy uwzględnieniu stosowania **klofarabiny w skojarzeniu z chemioterapią** (cyklofosfamid + etopozyd).
- [REDAKTOWANE] przy uwzględnieniu stosowania **klofarabiny w monoterapii**.

Uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALYG) wynikające ze stosowania produktu leczniczego Evoltra (klofarabina) w miejsce [REDAKTOWANE] wiąże się z kosztem z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynoszącym w horyzoncie trwania życia odpowiednio:

- [REDAKTOWANE] przy uwzględnieniu stosowania **klofarabiny w skojarzeniu z chemioterapią** (cyklofosfamid + etopozyd),
- [REDAKTOWANE] przy uwzględnieniu stosowania **klofarabiny w monoterapii**.

Z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) jak i perspektywy płatnika (NFZ + pacjent) za świadczenia medyczne:

- stosowanie produktu leczniczego Evoltra w terapii skojarzonej z cyklofosfamidem oraz etopozydem jest opłacalne w odniesieniu do wszystkich uwzględnionych w opracowaniu komparatorów,

- stosowanie produktu leczniczego Evoltra w monoterapii jest opłacalne w odniesieniu do refundowanych technologii opcjonalnych [REDAKTOWANE] ale nie jest opłacalne w odniesieniu do [REDAKTOWANE]

w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji oraz przy uwzględnieniu maksymalnego kosztu uzyskania jednostki dodatkowej efektu zdrowotnego (LYG lub QALYG) ustalonej na poziomie 99 543 zł.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Oszacowanie cen zbytu netto produktu Evoltra (wg analizy ekonomicznej Producenta)

Parametr				
Proponowana cena zbytu netto:				
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)				
Klofarabina w terapii skojarzonej	Cena zbytu netto zgodna z §5 ust 2 pkt 4*			
	Cena zbytu netto zgodna z §5 ust 6 pkt 3*			
Klofarabina w monoterapii	Cena zbytu netto zgodna z §5 ust 2 pkt 4*			
	Cena zbytu netto zgodna z §5 ust 6 pkt 3*			
Perspektywa płatnika (NFZ + pacjent)				
Klofarabina w terapii skojarzonej	Cena zbytu netto zgodna z §5 ust 2 pkt 4*			
	Cena zbytu netto zgodna z §5 ust 6 pkt 3*			
Klofarabina w monoterapii	Cena zbytu netto zgodna z §5 ust 2 pkt 4*			
	Cena zbytu netto zgodna z §5 ust 6 pkt 3*			

*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;

Cena zbytu netto zgodna z §5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia, skalkulowana w odniesieniu do progu wynoszącego 99 543 zł;

Cena zbytu netto zgodna z §5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia, w nawiasach podana jest kalkulacja CZN Evoltry nieuwzględniająca

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Klofarabina w terapii skojarzonej

Testowanie w zdefiniowanym zakresie zmienności następujących parametrów, prowadziło do zmian wniosków z analizy podstawowej:

- prawdopodobieństwo przeżycia mniej niż rok po przeszczepie poprzedzonym stosowaniem klofarabiny w terapii skojarzonej,
- prawdopodobieństwo przeżycia mniej niż rok po przeszczepie poprzedzonym stosowaniem
- czas życia pacjenta który po HSCT przeżył więcej niż 2 lata.

Terapia klofarabiną w skojarzeniu z chemioterapią vs z interwencji opłacalnej (ICUR<99 543 pln/QALY) staje się interwencją nieopłacalną (ICUR>99 543 pln/QALY).

Klofarabina w monoterapii

Testowanie w zdefiniowanym zakresie zmienności następujących parametrów, prowadziło do zmian wniosków z analizy podstawowej:



Terapia klofarabiną w monoterapii vs [redacted] z interwencji opłacalnej (ICUR<99 543 pln/QALY) staje się interwencją nieopłacalną (ICUR>99 543 pln/QALY).

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Tabela 36. Oszacowanie cen zbytu netto produktu Evoltra, w oparciu o nowy próg opłacalności (105 801 zł)

Parametr		vs BSC	vs Nelarabina	vs IDA-FLAG
Proponowana cena zbytu netto:				
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)				
Klofarabina w terapii skojarzonej	Cena zbytu netto zgodna z §5 ust 2 pkt 4*			
	Cena zbytu netto zgodna z §5 ust 6 pkt 3*			
Klofarabina w monoterapii	Cena zbytu netto zgodna z §5 ust 2 pkt 4*			
	Cena zbytu netto zgodna z §5 ust 6 pkt 3*			

- stosowanie produktu leczniczego Evoltra w monoterapii jest opłacalne w odniesieniu do refundowanych technologii opcjonalnych () ale nie jest opłacalne w odniesieniu do

w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji oraz przy uwzględnieniu maksymalnego kosztu uzyskania jednostki dodatkowej efektu zdrowotnego (LYG lub QALYG) ustalonej na **poziomie 105 801 zł**.

Wyniki analizy ekonomicznej dla produktu Evoltra stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, wydają się być stabilne i niezależne od większości testowanych w analizie wrażliwości, wartości parametrów niepewnych, natomiast wyniki dla produktu Evoltra stosowanego w monoterapii są mniej stabilne i odznaczają się dużą wrażliwością na testowane wartości parametrów niepewnych.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena, w horyzoncie od listopada 2012 do końca grudnia 2014 roku, konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych 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 (jako leczenie trzeciego rzutu) w odniesieniu do aktualnej praktyki klinicznej, w której leczenie klofarabiną jest finansowane ze środków publicznych u części pacjentów w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego świadczeń chemioterapii niestandardowej.

Interwencją wnioskowaną jest zastosowanie klofarabiny w terapii skojarzonej - tzw. schemat Locatelli (klofarabina + cyklofosfamid + etopozyd). W ramach wariantu dodatkowego analizy przedstawiono wyniki uwzględniające zastosowanie klofarabiny w monoterapii.

Analiza wpływu na budżet została oparta na wynikach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez : „Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych)” (Kraków, czerwiec-październik 2012).

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację oszacowano na podstawie badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych

Przyjęto, że populacja będzie stała w kolejnych latach analizy.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla ponad 2-letniego horyzontu czasowego – począwszy od listopada 2012 roku do końca 2014 roku.

Kluczowe założenia

Scenariusz istniejący

Scenariusz nowy oprócz stosowania ww. terapii zakłada wprowadzenie preparatu Evoltra do katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów oraz zwiększenie liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia wnioskowanym preparatem.

W ramach analizy testowano zakres niepewności wyników wykorzystania wnioskowanej technologii lekowej w populacji docelowej z uwzględnieniem scenariuszy skrajnych:

- scenariusz najbardziej prawdopodobny, uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących epidemiologii schorzenia [redacted]
- scenariusz minimalny, uwzględniający wartości dolnych granic zakresu niepewności parametrów dotyczących epidemiologii schorzenia [redacted]
- scenariusz maksymalny, uwzględniający wartości górnych granic zakresu niepewności parametrów dotyczących epidemiologii schorzenia [redacted]

W analizie wpływu na budżet modelowanie procesu chorobowego przeprowadzono za pomocą drzewa decyzyjnego. Obliczenia przeprowadzono w arkuszu kalkulacyjnym Excel. [redacted]

Koszty

Kategorie kosztowe istotne z perspektywy NFZ:

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Kategorie kosztowe istotne z perspektywy pacjenta:

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Tabela 37. Kategorie kosztowe uwzględnione w analizie wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Rok 1 (2012)	Rok 2 (2013)	Rok 3 (2014)
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) [PLN]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Rok 1 (2012)	Rok 2 (2013)	Rok 3 (2014)
Perspektywa pacjenta [PLN]			

* [Redacted text]

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. 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?	TAK	Brak
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Założono stały odsetek pacjentów w kolejnych latach. Natomiast pewną wątpliwość budzi założenie wnioskodawcy dot. możliwości finansowania preparatu Evoltra jeszcze w 2012 roku (przyjęty horyzont czasowy począwszy od listopada 2012).
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	Brak
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Scenariusz istniejący zakłada finansowanie produktu Evoltra u [Redacted] pacjentów, co jest zgodne z danymi otrzymanymi z NFZ za 2010, kiedy leczonych było 12 pacjentów produktem Evoltra.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym lek wydawany bezpłatnie (100% refundacji).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	?	Według podmiotu odpowiedzialnego „ [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]”. „Podmiot wnioskuje o utworzenie nowej grupy limitowej wyłącznie dla produktu leczniczego Evoltra, 1 fiołka leku po 20 ml w opakowaniu (EAN 5909990710997”. W analizie klinicznej dla produktu Evoltra. opartej o badania niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej) nie wykazano dodatkowego efektu zdrowotnego w porównaniu do opisanych komparatorów (w myśl art. 15 ust 3 pkt1)
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	Nie uwzględniono kwoty zwrotu (o których mowa w art. 4 ust 1-10) w bia. Kwoty zwrotu należałoby uwzględnić w analizie wpływu na budżet w związku z brakiem informacji odnośnie instrumentów podziału ryzyka (zgodnie z brzmieniem art. art. 4 ust 11).
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE	Nie uwzględniono kwoty zwrotu (o których mowa w art. 4 ust 1-10) w bia. Kwoty zwrotu należałoby uwzględnić w analizie wpływu na budżet w związku z brakiem informacji odnośnie instrumentów podziału ryzyka (zgodnie z brzmieniem art. art. 4 ust 11).
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak

Analiza wpływu na budżet (wersja przesłana pismem MZ z dnia 29.10.2012) **spełnia zapisy Rozporządzenia 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.

Walidację modelu przeprowadzono: wprowadzając wartości zerowe do modelu, sprawdzając zgodność wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy oraz sprawdzając, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów		
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	38-47		
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Scenariusz najbardziej prawdopodobny Rok 1: ■ Rok 2: ■ Rok 3: ■	Scenariusz minimalny Rok 1: 2■ Rok 2: ■ Rok 3: ■	Scenariusz maksymalny Rok 1: ■ Rok 2: ■ Rok 3: ■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (zestawienie rocznej liczebności populacji)	■ pacjentów (dane za okres 1.01.2011 do 01.04.2012) – średnio ■ rok		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Scenariusz najbardziej prawdopodobny Rok 1: ■ Rok 2: ■ Rok 3: ■	Scenariusz minimalny Rok 1: ■ Rok 2: ■ Rok 3: ■	Scenariusz maksymalny Rok 1: ■ Rok 2: ■ Rok 3: ■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Scenariusz najbardziej prawdopodobny Rok 1: ■ Rok 2: ■ Rok 3: ■	Scenariusz minimalny Rok 1: ■ Rok 2: ■ Rok 3: ■	Scenariusz maksymalny Rok 1: ■ Rok 2: ■ Rok 3: ■

Scenariusz najbardziej prawdopodobny – klofarabina stosowana w terapii skojarzonej – schemat Locatelli

Przy założeniu stosowania klofarabiny w schemacie wg. Locatelli (w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem) i przy uwzględnieniu scenariusza najbardziej prawdopodobnego wielkości analizowanej populacji, realizacja nowego scenariusza zakładającego finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Evoltra (w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą spowoduje wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego o wartość:

- ■ w 2012 roku (okres od listopada do grudnia 2012 r.),
- ■ w 2013 roku,
- ■ w 2014 roku,

oraz wiąże się z dodatkowymi nakładami finansowymi z perspektywy pacjenta wynoszącymi:

- ■ w 2012 roku (okres od listopada do grudnia 2012 r.),
- ■ w 2013 roku,
- ■ w 2014 roku.

Tabela 40. Koszty produktu leczniczego Evoltra – wg dawkowania w ramach terapii skojarzonej (schemat Locatelli)

Rok	Calkowite koszty z perspektywy płatnika publicznego		Koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego w kolejnych latach	Calkowite koszty z perspektywy pacjenta		Koszty inkrementalne z perspektywy pacjenta w kolejnych latach
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
2012	■	■	■	■	■	■
2013	■	■	■	■	■	■
2014	■	■	■	■	■	■

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego i pacjenta - scenariusz najbardziej prawdopodobny

Rok	Calkowite koszty z perspektywy płatnika publicznego		Koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego w kolejnych latach	Calkowite koszty z perspektywy pacjenta*		Koszty inkrementalne z perspektywy pacjenta w kolejnych latach
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
2012	■	■	■	■	■	■
2013	■	■	■	■	■	■
2014	■	■	■	■	■	■

* koszt przeszczepu HSCT i powikłań po nim

Scenariusz najbardziej prawdopodobny – klofarabina stosowana w monoterapii

Przy założeniu stosowania klofarabiny w monoterapii i przy uwzględnieniu scenariusza najbardziej prawdopodobnego wielkości analizowanej populacji, realizacja nowego scenariusza zakładającego finansowanie ze środków publicznych preparatu Evoltra (w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży

z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą spowoduje wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego o wartość:

- ■ w 2012 roku (okres od listopada do grudnia 2012 r.),
- ■ w 2013 roku,
- ■ w 2014 roku,

oraz wiąże się z dodatkowymi nakładami finansowymi z perspektywy pacjenta wynoszącymi:

- ■ w 2012 roku (okres od listopada do grudnia 2012 r.),
- ■ w 2013 roku,
- ■ w 2014 roku.

Tabela 42. Koszty produktu leczniczego Evoltra – wg dawkowania w ramach monoterapii

Rok	Calkowite koszty z perspektywy płatnika publicznego		Koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego w kolejnych latach	Calkowite koszty z perspektywy pacjenta		Koszty inkrementalne z perspektywy pacjenta w kolejnych latach
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
2012	■	■	■	■	■	■
2013	■	■	■	■	■	■
2014	■	■	■	■	■	■

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego i pacjenta - scenariusz najbardziej prawdopodobny

Rok	Calkowite koszty z perspektywy płatnika publicznego		Koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego w kolejnych latach	Calkowite koszty z perspektywy pacjenta*		Koszty inkrementalne z perspektywy pacjenta w kolejnych latach
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
2012	■	■	■	■	■	■
2013	■	■	■	■	■	■
2014	■	■	■	■	■	■

* koszt przeszczepu HSCT i powikłań po nim

Scenariusze skrajne – klofarabina stosowana w terapii skojarzonej – schemat Locatelli

Przy założeniu stosowania klofarabiny w schemacie wg. Locatelli (w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem) i przy uwzględnieniu scenariusza minimalnego wielkości analizowanej populacji, realizacja nowego scenariusza zakładającego finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Evoltra (w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą spowoduje wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego o wartość:

- ■ w 2012 roku (okres od listopada do grudnia 2012 r.),
- ■ w 2013 roku,
- ■ w 2014 roku,

oraz wiąże się z dodatkowymi nakładami z perspektywy pacjenta wynoszącymi:

- ■ w 2012 roku (okres od listopada do grudnia 2012 r.),
- ■ w 2013 oraz 2014 roku.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego i pacjenta w postaci kosztu inkrementalnego – scenariusz minimalny

Rok	Calkowite koszty z perspektywy płatnika publicznego		Koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego w kolejnych latach	Calkowite koszty z perspektywy pacjenta*		Koszty inkrementalne z perspektywy pacjenta w kolejnych latach
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
2012	■	■	■	■	■	■
2013	■	■	■	■	■	■
2014	■	■	■	■	■	■

* koszt przeszczepu HSCT i powikłań po nim.

Przy założeniu stosowania klofarabiny w schemacie wg. Locatelli (w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem) i przy uwzględnieniu scenariusza maksymalnego wielkości analizowanej populacji, realizacja nowego scenariusza zakładającego finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Evoltra (w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą spowoduje wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego o wartość:

- [REDACTED] w 2012 roku (okres od listopada do grudnia 2012 r.),
- [REDACTED] w 2013 roku,
- [REDACTED] w 2014 roku,

oraz wiąże się z dodatkowymi nakładami finansowymi z perspektywy pacjenta wynoszącymi:

- [REDACTED] w 2012 roku (okres od listopada do grudnia 2012 r.),
- [REDACTED] w 2013 oraz 2014 roku.

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego i pacjenta w postaci kosztu inkrementalnego – scenariusz maksymalny

Rok	Całkowite koszty z perspektywy płatnika publicznego		Koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego w kolejnych latach	Całkowite koszty z perspektywy pacjenta*		Koszty inkrementalne z perspektywy pacjenta w kolejnych latach
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
2012	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2013	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2014	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* koszt przeszczepu HSCT i powikłań po nim

Scenariusze skrajne – klofarabina stosowana w monoterapii

Przy założeniu stosowania klofarabiny w monoterapii i przy uwzględnieniu scenariusza minimalnego wielkości analizowanej populacji, realizacja nowego scenariusza zakładającego finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Evoltra (w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą spowoduje wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego o wartość:

- [REDACTED] w 2012 roku (okres od listopada do grudnia 2012 r.),
- [REDACTED] w 2013 roku,
- [REDACTED] w 2014 roku,

oraz wiąże się z dodatkowymi nakładami z perspektywy pacjenta wynoszącymi:

- [REDACTED] w roku 2012 (okres od listopada do grudnia 2012 r.)
- [REDACTED] w 2013 i 2014 roku.

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego i pacjenta w postaci kosztu inkrementalnego – scenariusz minimalny

Rok	Całkowite koszty z perspektywy płatnika publicznego		Koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego w kolejnych latach	Całkowite koszty z perspektywy pacjenta*		Koszty inkrementalne z perspektywy pacjenta w kolejnych latach
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
2012	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2013	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2014	████████	████████	████████	████	████	████
------	----------	----------	----------	------	------	------

* koszt przeszczepu HSCT i powikłań po nim

Przy założeniu stosowania klofarabiny w monoterapii i przy uwzględnieniu scenariusza maksymalnego wielkości analizowanej populacji, realizacja nowego scenariusza zakładającego finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Evoltra (w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą spowoduje wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego o wartość:

- ██████████ jeszcze w 2012 roku (okres od listopada do grudnia 2012 r.),
- ██████████ w 2013 roku,
- ██████████ w 2014 roku,

oraz wiąże się z dodatkowymi nakładami z perspektywy pacjenta wynoszącymi

- ██████ w 2012 roku (okres od listopada do grudnia 2012 r.),
- ██████ w 2013 oraz 2014 roku.

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego i pacjenta w postaci kosztu inkrementalnego – scenariusz maksymalny

Rok	Całkowite koszty z perspektywy płatnika publicznego		Koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego w kolejnych latach	Całkowite koszty z perspektywy pacjenta*		Koszty inkrementalne z perspektywy pacjenta w kolejnych latach
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
2012	████████	████████	████████	████	████	████
2013	████████	████████	████████	████	████	████
2014	████████	████████	████████	████	████	████

* koszt przeszczepu HSCT i powikłań po nim;

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Podmiot wnioskuje o utworzenie nowej grupy limitowej wyłącznie dla produktu leczniczego Evoltra, 1 fiołka leku po 20 ml w opakowaniu (EAN 5909990710997).

Scenariusz najbardziej prawdopodobny (scenariusz minimalny – maksymalny) – klofarabina stosowana w monoterapii

Przy założeniu stosowania klofarabiny w monoterapii i przy uwzględnieniu scenariusza najbardziej prawdopodobnego wielkości analizowanej populacji, realizacja nowego scenariusza zakładającego finansowanie ze środków publicznych preparatu Evoltra (w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży

z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą spowoduje wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego o wartość:

- ████████████████████ w 2012 roku (okres od listopada do grudnia 2012 r.),
- ████████████████████ w 2013 roku,
- ████████████████████ w 2014 roku,

oraz wiąże się z dodatkowymi nakładami finansowymi z perspektywy pacjenta wynoszącymi:

- [REDACTED] w 2012 roku (okres od listopada do grudnia 2012 r.),
- [REDACTED] w 2013 roku,
- [REDACTED] w 2014 roku.

Scenariusz najbardziej prawdopodobny (scenariusz minimalny – maksymalny) – klofarabina stosowana w terapii skojarzonej – schemat Locatelli

Przy założeniu stosowania klofarabiny w schemacie wg. Locatelli (w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem) i przy uwzględnieniu scenariusza najbardziej prawdopodobnego wielkości analizowanej populacji, realizacja nowego scenariusza zakładającego finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Evoltra (w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą spowoduje wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego o wartość:

- [REDACTED] w 2012 roku (okres od listopada do grudnia 2012 r.),
- [REDACTED] w 2013 roku,
- [REDACTED] w 2014 roku,

oraz wiąże się z dodatkowymi nakładami finansowymi z perspektywy pacjenta wynoszącymi:

- [REDACTED] w 2012 roku (okres od listopada do grudnia 2012 r.),
- [REDACTED] w 2013 roku,
- [REDACTED] w 2014 roku.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Tabela 48. Wyniki analizy racjonalizacyjnej – uwolnione środki publiczne wynikające z wdrożenia propozycji racjonalizacyjnych

Proponowane rozwiązanie	Rok 1.	Rok 2.	Rok 3.
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Suma uwolnionych środków publicznych w ramach analizy racjonalizacyjnej	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wzrost kosztów wynikający z analizy wpływu na budżet w opcji 1.	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wzrost kosztów wynikający z analizy wpływu na budżet w opcji 2.	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny analizy wpływu na budżet w opcji 1. i racjonalizacyjnej	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny analizy wpływu na budżet w opcji 2. i racjonalizacyjnej	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Uwaga: Rok 1 dotyczy tylko dwóch miesięcy:

Przeprowadzona analiza racjonalizacyjna wykazała, iż wdrożenie podstawowych proponowanych rozwiązań z zakresu refundacji leków uwolni środki finansowe płatnika publicznego w wysokości:

[redacted]

Środki finansowe płatnika publicznego uwolnione w związku z wdrożeniem propozycji racjonalizacyjnych są wyższe od dodatkowych kosztów analizy wpływu na budżet w opcji 1. o:

[redacted]

Środki finansowe płatnika publicznego uwolnione w związku z wdrożeniem propozycji racjonalizacyjnych są wyższe od dodatkowych kosztów analizy wpływu na budżet w opcji 2. o:

[redacted]

Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

8.1. Rekomendacje kliniczne

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania klofarabiny w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje wydane w ciągu ostatnich 5 lat (2007-2012), opublikowane w j. polskim, angielskim lub francuskim.

Tabela 49. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
USA, National Cancer Institute (NCI), 2012	Leczenie nawrotowej ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci.	-	Początkowe leczenie wznowy składa się z leczenia indukcyjnego w celu osiągnięcia ponownej całkowitej remisji (CR2). Leczenie oparte jest na terapii podobnej do tej, która stosowana jest u nowozdiagnozowanych chorych wysokiego ryzyka lub na alternatywnym schemacie leczenia z zastosowaniem wysokich dawek metotreksatu i cytarabiny. (...) Połączenie klofarabiny , cyklofosfamidu i etopozydu w leczeniu pacjentów pediatrycznych wiązało się z uzyskaniem remisji u 44-56% pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL. http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/HealthProfessional/page7
Francja, Prescrire, 2007	Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci.	Rekomendacja wydana na podst. systematycznego przeglądu badań klinicznych.	Prescrire rekomenduje stosowanie klofarabiny (Evoltra®) u dzieci z ALL przy braku innych opcji terapeutycznych. Terapię określono jako oferującą korzyści. W dwóch otwartych badaniach klinicznych bez grupy kontrolnej, dotyczących zastosowania klofarabiny u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną, przy braku innych opcji terapeutycznych, około 20% pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź hematologiczną. Umożliwiło to około połowie z nich na otrzymanie przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych. W rekomendacji zwrócono jednak uwagę na częste i niekiedy poważne działania niepożądane towarzyszące terapii klofarabiną . Klofarabina (Evoltra) przeznaczona jest wyłącznie do użytku szpitalnego. Może być przepisana przez specjalistów w dziedzinie onkologii, hematologii lub pediatrii, lub innych lekarzy specjalizujących się w zakresie onkologii. http://english.prescrire.org/en/FCC6CFAD0F27BD2461B9C50463EB7755/Download.aspx
USA, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2012	Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów w wieku 15-39 lat	-	U chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną bez obecności chromosomu Philadelphia w wieku od 15 do 39 lat po rozważeniu badania mutacji genów rekomenduje się zastosowanie: ❖ allogenicznego przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych jeśli doszło do remisji choroby, ❖ chemioterapii: - nelarabiną w przypadku pacjentów z nawrotową, ostrą T-komórkową białaczką limfoblastyczną, - klofarabiną w przypadku pacjentów będących przed nawrotową, B-komórkową białaczką limfoblastyczną do 21 roku życia,

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania klofarabiny w leczeniu dzieci i młodzieży z ALL: wytyczne amerykańskie NCI i NCCN oraz francuską rekomendację Prescrire. Wszystkie były pozytywne. W wytycznych amerykańskich (NCI 2012) podkreślono, że połączenie klofarabiny, cyklofosfamidu i etopozydu w leczeniu pacjentów pediatrycznych wiązało się z uzyskaniem remisji u ponad 50% pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL. W rekomendacji francuskiej natomiast zwrócono uwagę na częste i niekiedy poważne działania niepożądane towarzyszące terapii klofarabiną.

8.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 50. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<p>Francja, Haute Autorité de Santé (HAS), 2006</p>	<p>Finansowanie preparatu klofarabina (Evoltra®) w leczeniu ALL u dzieci.</p>	<p>HAS rekomenduje finansowanie preparatu klofarabina (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci, u których nastąpił nawrót choroby lub które wykazały oporność na przynajmniej dwie zastosowane uprzednio opcje terapeutyczne oraz przy braku innej alternatywy terapeutycznej, obiecującej trwałą odpowiedź. Bezpieczeństwo i skuteczność oceniano w badaniach obejmujących pacjentów ≤ 21 roku życia w momencie wstępnej diagnozy.</p> <p>http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/evoltra.pdf</p>
<p>Wielka Brytania, Szkocja, Scottish Medicines Consortium (SMC), 2006</p>	<p>Finansowanie preparatu Evoltra® (klofarabina) w leczeniu ALL u pacjentów pediatrycznych (≤ 21 lat), u których nastąpił nawrót choroby lub którzy wykazali oporność na przynajmniej dwie zastosowane uprzednio opcje terapeutyczne i przy braku innych opcji leczenia.</p>	<p>SMC rekomenduje finansowanie preparatu Evoltra® (klofarabina) we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) u pacjentów pediatrycznych (≤ 21 lat), u których nastąpił nawrót choroby lub którzy wykazali oporność na przynajmniej dwie zastosowane uprzednio opcje terapeutyczne i przy braku innych opcji leczenia, dających szansę na uzyskanie długotrwałej odpowiedzi.</p> <p>Warunkiem jest ścisłe przestrzeganie wskazań rejestracyjnych w grupie pacjentów, którzy oczekują na przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych oraz są leczeni wyłącznie przez specjalistów hematologów. W opinii SMC, leczenie paliatywne z wykorzystaniem klofarabiny nie jest kosztowo efektywne.</p> <p>http://www.scottishmedicines.org.uk/files/clofarabine_1mgml_concentrate_solution_infusion_Evoltra.pdf</p>
<p>Wielka Brytania, Walia, All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), 2007</p>	<p>Finansowanie preparatu Evoltra® (klofarabina) w leczeniu ALL u pacjentów pediatrycznych (≤ 21 lat), u których nastąpił nawrót choroby lub którzy wykazali oporność na przynajmniej dwie zastosowane uprzednio opcje terapeutyczne i przy braku innych opcji leczenia.</p>	<p>AWMSG rekomenduje finansowanie preparatu Evoltra® (klofarabina) we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) u pacjentów pediatrycznych (≤ 21 lat), u których nastąpił nawrót choroby lub którzy wykazali oporność na przynajmniej dwie zastosowane uprzednio opcje terapeutyczne i przy braku innych opcji leczenia, dających szansę na uzyskanie długotrwałej odpowiedzi.</p> <p>Leczeniu powinni zostać poddani pacjenci, u których głównym celem jest dążenie do wykonania przeszczepu. Zaleca się, aby leczenie przebiegało pod ścisłą kontrolą hematologów. Nie rekomenduje się natomiast leczenia paliatywnego z wykorzystaniem klofarabiny jako technologii nie efektywnej kosztowo.</p> <p>W rekomendacji AWMSG zadeklarowano monitorowanie terapii oraz dokonanie przeglądu efektywności klinicznej w 2009 roku [<i>nie odnaleziono takiego przeglądu – przyp. analityka</i>].</p> <p>http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Clofarabine%20FAR%20weBSITE.pdf</p>

Spośród trzech odnalezionych rekomendacji finansowych (francuska HAS, brytyjskie SMC oraz AWMSG) jedna była pozytywna, natomiast w pozostałych dwóch zwrócono uwagę na ograniczenie związane z faktem zawężenia populacji docelowej do pacjentów, którzy następnie mają być poddani przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych. Powodem zawężenia populacji był brak efektywności kosztowej zastosowania klofarabiny jako leczenia paliatywnego.

8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 51. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące preparatu Evoltra w leczeniu ALL u pacjentów pediatrycznych (≤ 21 lat)- podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
Rekomendacje kliniczne	USA	NCI, 2011	+			-
	USA	NCCN, 2012	+			-
	Francja	Prescrire 2007	+			-
Rekomendacje finansowe	Francja	HAS 2006	+			-
	UK, Szkocja	SMC 2006		+		Zwrócono uwagę na ograniczenie związane z faktem zawężenia populacji docelowej do pacjentów, którzy następnie mają być poddani przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych. Powodem zawężenia populacji był brak efektywności kosztowej zastosowania klofarabiny jako leczenia paliatywnego.
	UK, Walia	AWMSG 2007		+		

9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 52. 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	tak	100%		
Belgia	tak	100%		
Bułgaria	tak	100%		
Cypr	tak	100%		
Czechy	nd – brak w obrocie	nd – brak w obrocie		
Dania	tak	100%		
Estonia	tak	100%		
Finlandia	tak	100%		
Francja	tak	100%		
Grecja	tak	100%		
Hiszpania	nd – brak w obrocie	nd – brak w obrocie		
Holandia	tak	100%		

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Irlandia	tak	100%	[redacted]	[redacted]
Islandia	nd – brak w obrocie	nd – brak w obrocie	[redacted]	[redacted]
Litwa	nie	nd – brak refundacji	[redacted]	[redacted]
Luksemburg	tak	100%	[redacted]	[redacted]
Liechtenstein	nd – brak w obrocie	nd – brak w obrocie	[redacted]	[redacted]
Łotwa	nd – brak w obrocie	nd – brak w obrocie	[redacted]	[redacted]
Malta	tak	100%	[redacted]	[redacted]
Niemcy	tak	100%	[redacted]	[redacted]
Norwegia	tak	100%	[redacted]	[redacted]
Portugalia	tak	100%	[redacted]	[redacted]
Rumunia	nie	nd – brak refundacji	[redacted]	[redacted]
Słowacja	tak	100%	[redacted]	[redacted]
Słowenia	tak	100%	[redacted]	[redacted]
Szwajcaria	nd – brak w obrocie	nd – brak w obrocie	[redacted]	[redacted]
Szwecja	tak	100%	[redacted]	[redacted]
Węgry	tak	100%	[redacted]	[redacted]
Wielka Brytania	tak	100%	[redacted]	[redacted]
Włochy	nd – brak w obrocie	nd – brak w obrocie	[redacted]	[redacted]

nd – nie dotyczy;

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Evoltra jest finansowany w 21 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). W każdym przypadku lek jest finansowany w 100%. W siedmiu krajach lek nie znajduje się w obrocie. W Austrii, Danii, Estonii, Finlandii, Luksemburgu, Niemczech, Norwegii, Słowacji, Szwecji oraz na Malcie, refundacja Evoltry jest ograniczona do leczenia szpitalnego. [redacted]

Rozpatrywany lek jest finansowany w trzech krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (Estonia, Słowacja, Węgry). W pozostałych krajach lek nie znajduje się w obrocie. W Estonii i Słowacji finansowanie Evoltry jest ograniczone do leczenia szpitalnego. Na Węgrzech finansowanie Evoltry odbywa się w ramach programu indywidualnej refundacji dla konkretnego pacjenta. [redacted]

10. Opinie ekspertów

Tabela 53. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku Evoltra we wnioskowanym wskazaniu.

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
<p>[Redacted]</p>	<p>„Klofarabina jest jednym z niewielu, obok nelarabiny, wysoce aktywnych leków w ww. wskazaniu zarówno w monoterapii, jak i w ramach chemioterapii wielolekowej (np. z cyklofosfamidem i etopozydem) umożliwiających uzyskanie całkowitych lub prawie całkowitych remisji o długim czasie trwania (ponad 50 tyg.) w znaczącym odsetku chorych (40-50%). Część chorych osiąga przeżycie wieloletnie w razie przeprowadzenia allotransplantacji szpiku;</p> <p>umieszczenie leku w katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii byłoby optymalną metodą finansowania”.</p>	<p>„Nie ma takich argumentów z punktu widzenia wiedzy medycznej”.</p>	<p>„Klofarabina powinna być dostępna do leczenia ratunkowego dzieci i młodzieży z nawrotem lub opornością ALL, także jako postępowanie pomostowe do allotransplantacji szpiku, jako jedynej metody rokującej wyleczenie w tej sytuacji.”</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>„Klofarabina jest nowym lekiem wykazującym skuteczność terapeutyczną w ostrej białaczce limfo blastycznej zarówno u dzieci jak i u dorosłych. Wykazuje skuteczność u części pacjentów, którzy przestali reagować na wcześniej stosowane leki, jak np. etoposide, ifosfamid i carboplatin, cytarabine i idarubicin; fludarabine, idarubicin i cytarabine; mitoxantrone i cytarabine. U dzieci z oporną/nawrotową ostrą białaczką limfo blastyczną po 1 cyklu monoterapii z Klofarabiną uzyskuje się ok. 28% odpowiedzi (całkowita lub częściowa remisja), po 2 cyklach- 31% odpowiedzi. Lepsze wyniki uzyskuje się po skojarzonym leczeniu</p>	<p>„Wysoki koszt leku ogranicza jego zastosowanie jedynie do wyselekcjonowanych przypadków choroby opornej/nawrotowej, zwłaszcza wówczas, gdy są szanse na allogeniczną transplantację komórek krwiotwórczych”</p>	<p>„Prowadzenie terapii z zastosowaniem klofarabiny powinno być przeprowadzone wyłącznie w wyskospecjalistycznych ośrodkach onkologii/hematologii dziecięcej w przypadku białaczek nawrotowych lub opornych na II linię leczenia (obecnie stosowany program leczenia nawrotu ostrej białaczki limfo blastycznej) u dzieci. Powinna być zapewniona dostępność szybkiego przeprowadzenia transplantacji komórek krwiotwórczych u tych pacjentów bezpośrednio po terapii klofarabiną.</p>

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
	<p>klofaraina + ARAC lub klofarabina + cyklofosfamid + etoposide. U pacjentów z nawrotową i oporną postacią choroby Klofarabina daje szansę na uzyskanie remisji, co często pozwala na przeprowadzenie transplantacji komórek krwiotwórczych”</p>		<p>Lek powinien być finansowany ze środków publicznych w ściśle określonych wskazaniach”</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>„Klofarabina jest lekiem dopuszczonym do obrotu w 2006 ze wskazaniem „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Po zastosowaniu klofarabiny u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną oporną na standardowe terapie bądź u których wystąpił nawrót można z powodzeniem uzyskać odpowiedź na leczenie w postaci całkowitej lub częściowej remisji. Monoterapia klofarabiną daje ponad 28 -31% odpowiedzi a lepszy efekt uzyskuje się kojarząc klofarabinę z innymi cytostatykami (AraC, CTX, VP). Takie postępowanie umożliwia przeprowadzenie transplantacji komórek krwiotwórczych dając szansę na trwałe wyleczenie.”</p>	<p>„Lek powinien być finansowany ze środków publicznych w przypadku gdy podawany jest w sposób kontrolowany, zgodny z zaleceniami programów zaakceptowanych przez Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej.”</p>	<p>„W przypadku gdy pacjent leczony jest w ośrodku zajmującym się leczeniem białaczek u dzieci, istnieją wskazania do zastosowania klofarabiny (białaczka nawrotowa lub oporna na leczenie) oraz planowany jest przeszczep allogeniczny szpiku lek powinien być finansowany ze środków publicznych.”</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>„Uważam że klofarabina powinna być finansowana ze środków publicznych . Wg dostępnego piśmiennictwa (Locatelli F i wsp. , Rekomendacje NCI 2012, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych ViaMedica 2012) lek ten jest lekiem ostatniej szansy dla pacjentów z nawrotem</p>	<p>Brak.</p>	<p>„Biorąc pod uwagę zarówno pozytywne doświadczenie własne ze stosowania klofarabiny u dzieci jak i dane z piśmiennictwa (Locatelli F i wsp. , Rekomendacje NCI 2012, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w</p>

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
	<p>białaczki, którzy nie odpowiedzieli na dotychczas dostępne leczenie. Stosowanie klofarabiny w znaczny, odsetku tych dotychczas nieuleczalnie chorych pacjentów ze wznową białaczki, pozwala na uzyskanie u nich odpowiedzi na terapię (CR lub PR), a przez to stwarza warunki do przeprowadzenia przeszczepu szpiku i uratowania ich życia”</p>		<p>nowotworach złośliwych (ViaMedica 2012) uważam, że finansowanie leczenia klofarabina ze środków publicznych jest potrzebne.”</p>

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

W dniu 15.05.2012 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 10.05.2012 r. dotyczące przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Evoltra (klofarabina); koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 1mg/ml (20mg/20ml) we wskazaniu: **leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.**

Wskazanie przedstawione w piśmie MZ z dnia 10.05.2012 jest zgodne ze wskazaniem z wniosku refundacyjnego przekazanego przez firmę Genzyme do MZ dnia 26.04.2012.

W piśmie skierowanym do Ministerstwa Zdrowia z dnia 30.05.2012 r. przekazano uwagi dotyczące niezgodności przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny analiz względem wymagań określonych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań. Uzupełnienia wpłynęły do Agencji w dniu 31.10.2012, piśmie z dnia 29.10.2012 r. przesłane przez MZ.

Problem zdrowotny

Ostre białaczki limfoblastyczne (ang. *acute lymphoblastic leukemia*; ALL) są nowotworami wywodzącymi się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów B lub T, złożonymi z komórek blastycznych małej lub średniej wielkości, ze skąpą cytoplazmą o różnym zagęszczeniu chromatyny i małymi jąderkami, które zasiedlają głównie szpik i krew.

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie, białaczka limfatyczna jest najczęściej rejestrowanym w Polsce nowotworem występującym u dzieci. W roku 2009 współczynnik standaryzowany dla zachorowań na białaczkę limfatyczną wynosił 3,2/100 000 w populacji chłopców w wieku do 19 lat i 2,8/100 000 u dziewczynek w wieku do 19 lat. Liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną jest wysoka w pierwszych latach życia, potem stopniowo maleje i wzrasta ponownie po 40 roku życia. W 2009 roku w Polsce zarejestrowano 1 628 nowych przypadków białaczki limfatycznej. Standaryzowany współczynnik zgonów z powodu białaczki limfoblastycznej w populacji męskiej i żeńskiej w wieku do 19 roku życia w Polsce w 2009 r. wyniósł odpowiednio 0,6/100 000 (24 przypadki) oraz 0,4/100 000 (15 przypadków).

Otrzymane dane wskazują, iż w latach **2009, 2010** oraz w miesiącach **od stycznia do listopada 2011 roku** preparatem Evoltra® (klofarabina) we wskazaniu C91.0 zgodnym z kodem rozpoznania ICD-10 w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej leczonych było odpowiednio **6, 12 i 2** pacjentów. Ogółem w latach **2009, 2010, I-X.2011** substancjami czynnymi we wskazaniu C91.0 - zgodnym z kodem rozpoznania ICD-10 w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej leczonych było odpowiednio: **97, 112 i 99** pacjentów.

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

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi technologią alternatywną dla klofarabiny (zalecanej w terapii skojarzonej z cyklofosfamidem i etopozydem) jest nelarabina, stosowana w przypadku pacjentów z nawrotową, ostrą T-komórkową białaczką limfoblastyczną. Eksperti dodatkowo wskazują, że wnioskowana technologia może zastąpić protokół IDA-FLAG (idarubicyna, fludarabina, G-CSF, cytarybina). Wnioskodawca w przedstawionej analizie jako hipotetyczny komparator uwzględnił również najlepszą dostępną opiekę paliatywną (BSC).

Skuteczność kliniczna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Bezpieczeństwo stosowania

[REDACTED]

[REDACTED]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W analizie kosztów-efektywności wykazano że uzyskanie dodatkowego roku życia (LYG) wynikające ze stosowania produktu leczniczego Evoltra (klofarabina) w miejsce [REDACTED] wiąże się z kosztem z perspektywy płatnika publicznego wynoszącym w horyzoncie trwania życia odpowiednio:

- [REDACTED] przy uwzględnieniu stosowania klofarabiny w skojarzeniu z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd).
- [REDACTED] przy uwzględnieniu stosowania klofarabiny w monoterapii.

W analizie kosztów-użyteczności wykazano że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALYG) wynikające ze stosowania produktu leczniczego Evoltra (klofarabina) w miejsce [REDACTED]

_____ wiąże się z kosztem z perspektywy płatnika publicznego wynoszącym w horyzoncie trwania życia odpowiednio:

- _____ przy uwzględnieniu stosowania klofarabiny w skojarzeniu z chemioterapią (cyklofosamid + etopozyd),
- _____ przy uwzględnieniu stosowania klofarabiny w monoterapii.

Wyniki analizy progowej (pokazują, że:

❖ **cena zbytu netto ustalona zgodnie z §5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań (dla progu 99 543 zł)** wynosi:

- z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), względem odpowiednio _____ dla:
 - Klofarabiny w terapii skojarzonej: _____
 - Klofarabiny w monoterapii: _____
- z perspektywy płatnika (NFZ+pacjent), względem odpowiednio _____ dla:
 - Klofarabiny w terapii skojarzonej: _____
 - Klofarabiny w monoterapii: _____

❖ **cena zbytu netto ustalona zgodnie z §5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań (dla progu 105 801 zł)** wynosi:

- z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), względem odpowiednio _____, dla:
 - Klofarabiny w terapii skojarzonej: _____
 - Klofarabiny w monoterapii: _____
- z perspektywy płatnika (NFZ+pacjent), względem odpowiednio _____, dla:
 - Klofarabiny w terapii skojarzonej: _____
 - Klofarabiny w monoterapii: _____

❖ **cena zbytu netto ustalona zgodnie z §5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań** wynosi:

- z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) dla:
 - Klofarabiny w terapii skojarzonej: _____
 - Klofarabiny w monoterapii: _____
- z perspektywy płatnika (NFZ+pacjent) dla:
 - Klofarabiny w terapii skojarzonej: _____
 - Klofarabiny w monoterapii: _____

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Podmiot wnioskuję o utworzenie nowej grupy limitowej wyłącznie dla produktu leczniczego Evoltra, 1 fiołka leku po 20 ml w opakowaniu (EAN 5909990710997).

Scenariusz najbardziej prawdopodobny (scenariusz minimalny – maksymalny) – klofarabina stosowana w monoterapii

Przy założeniu stosowania klofarabiny w monoterapii i przy uwzględnieniu scenariusza najbardziej prawdopodobnego wielkości analizowanej populacji, realizacja nowego scenariusza zakładającego finansowanie ze środków publicznych preparatu Evoltra (w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą spowoduje wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego o wartość:

oraz wiąże się z dodatkowymi nakładami finansowymi z perspektywy pacjenta wynoszącymi:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Scenariusz najbardziej prawdopodobny (scenariusz minimalny – maksymalny) – klofarabina stosowana w terapii skojarzonej – schemat Locatelli

Przy założeniu stosowania klofarabiny w schemacie wg. Locatelli (w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem) i przy uwzględnieniu scenariusza najbardziej prawdopodobnego wielkości analizowanej populacji, realizacja nowego scenariusza zakładającego finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Evoltra (w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą spowoduje wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego o wartość:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

oraz wiąże się z dodatkowymi nakładami finansowymi z perspektywy pacjenta wynoszącymi:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania klofarabiny w leczeniu dzieci i młodzieży z ALL: wytyczne amerykańskie NCI i NCCN oraz francuską rekomendację Prescrire. Wszystkie były pozytywne. W wytycznych amerykańskich (NCI 2012) podkreślono, że połączenie klofarabiny, cyklofosfamidu i etopozydu w leczeniu pacjentów pediatrycznych wiązało się z uzyskaniem remisji u ponad 50% pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL. W rekomendacji francuskiej natomiast zwrócono uwagę na częste i niekiedy poważne działania niepożądane towarzyszące terapii klofarabiną.

Spośród trzech odnalezionych rekomendacji finansowych (francuska HAS, brytyjskie SMC oraz AWMSG) jedna była pozytywna, natomiast w pozostałych dwóch zwrócono uwagę na ograniczenie związane z faktem zawężenia populacji docelowej do pacjentów, którzy następnie mają być poddani przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych. Powodem zawężenia populacji był brak efektywności kosztowej zastosowania klofarabiny jako leczenia paliatywnego.

Status i warunki finansowania poza Polską

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Evoltra jest finansowany w 21 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). W każdym przypadku lek jest finansowany w 100%. W siedmiu krajach lek nie znajduje się w obrocie. W Austrii, Danii, Estonii, Finlandii, Luksemburgu, Niemczech, Norwegii, Słowacji, Szwecji oraz na Malcie, refundacja Evoltry jest ograniczona do lecznictwa szpitalnego. [REDAKTOWANE]

Rozpatrywany lek jest finansowany w trzech krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (Estonia, Słowacja, Węgry). W pozostałych krajach lek nie znajduje się w obrocie. W Estonii i Słowacji finansowanie Evoltry jest ograniczone do lecznictwa szpitalnego. Na Węgrzech finansowanie Evoltry odbywa się w ramach programu indywidualnej refundacji dla konkretnego pacjenta. [REDAKTOWANE]

12. Źródła

[No author listed] 2004	[No author listed]. Clofarabine. Drugs R D. 2004;5(4):213-7.
AWMSG 2007	http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Clofarabine%20FAR%20website.pdf
Baytan 2010	Baytan B., Ozdemir O., Gunes A.M., et al. Clofarabine-induced capillary leak syndrome in a child with refractory acute lymphoblastic leukemia. J PediatrHematol Oncol. 2010 Mar;32(2):144-6.
BIOV-111	Kearns P., Michel G., Nelken B., et al. A European phase II study (BIOV-111) of clofarabine (Evoltra®) in refractory and relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: final results. Wyniki przedstawione na konferencji American Hematology Society, Atlanta USA 2007 rok.
Bonate 2006	Bonate P.L., Arthaud L., Cantrell W.R. Jr, et al. Discovery and development of clofarabine: a nucleoside analogue for treating cancer. Nat Rev Drug Discov. 2006 Oct;5(10):855-63.
ChPL Atriance	ChPL Atriance (nelarabina)
ChPL Cyklofosfamid	ChPL Cyklofosfamid (Endoxan®),
ChPL Cytarabina	ChPL Cytarabina (Cytosar®, Alexan®)
ChPL Etopozyd	ChPL Etopozyd (Etoposid-Ebewe®)
ChPL Evoltra	ChPL Evoltra (klofarabina)
ChPL Fludarabina	ChPL Fludarabina (Fludara®, Fludarabin-Ebewe®, Fludara Oral®),
ChPL Idarubicyna	ChPL Idarubicyna (Zavedos®)
Corey 2005,	Corey SJ. New agents in the treatment of childhood leukemias and myelodysplastic syndromes. Curr Oncol Rep. 2005 Nov;7(6):399-405.
Coutré 2005	Coutré SE. Clofarabine active in relapsed/ refractory pediatric leukemia. Hematological Malignancies Leukemia. Oncology Report 2005 :SPRING (84).
Curran 2005	Curran M.P., Perry C.M. Clofarabine in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Drugs. 2005; 7 (4): 259-264.
DeAngelo 2008	DeAngelo DJ, Stone RM. New agents for the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia. Curr Hematol Malig Rep. 2008 Jul;3(3):135-43.
FDA 2004	http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/
Gandhi 2006	Gandhi V., Plunkett W. Clofarabine and nelarabine: two new purine nucleoside analogs. Curr Opin Oncol. 2006 Nov;18(6):584-90.
Gassas A 2007	Gassas A, Outcome of haematopoietic stem cell transplantation for paediatric acute lymphoblastic leukemia in third complete remission: a vital role of graft-versus-host-disease/graft-versus-leukemia effect in survival, British Journal of Haematology 2007; 140: 86-89
Gidwani 2008	Gidwani P., Ramesh K.H., Liu Y., et al. The combination of clofarabine and cytarabine in pediatric relapsed acute lymphoblastic leukemia: a case report. Chemotherapy, 2008; 54 (2): 120-124.
Handgretinger 2006	Handgretinger R., Razzouk B., Steinherz P., et al. Outcome of stem cell treatment in paediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia (ALL) patients treated with clofarabine 38th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) in Geneva, Switzerland. September 2006; [Abstract no. PF.011].
Harned 2008	Harned T.M., Gaynon P.S. Treating refractory leukemias in childhood, role of clofarabine. Therap and Clin Risc Man. 2008; 4 (2): 327-336.
Harned 2008	Harned TM, Gaynon P. Relapsed acute lymphoblastic leukemia: current status and future opportunities. Curr Oncol Rep. 2008 Nov;10(6):453-8.
HAS 2006	http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/evoltra_ct_3682.pdf
Hijiya 2007	Hijiya N., Franklin J., Rytting T., et al. A phase I study of clofarabine in combination with cyclophosphamide and etoposide: A new regimen in pediatric patients with refractory or relapsed acute leukemia. Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 9529.
Hijiya 2009	Hijiya N., Gaynon P., Barry E., et al. A multi-center phase I study of clofarabine, etoposide and

	cyclophosphamide in combination in pediatric patients with refractory or relapsed acute leukemia. <i>Leukemia</i> . 2009 Dec;23(12):2259-64.
Hijiya 2011	Hijiya N., Thomson B., Isakoff M.S., et al. Phase 2 trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. <i>Blood</i> . 2011 Dec 1;118(23):6043-9.
Hijiya 2012	Hijiya N., Barry E., Arceci R.J. Clofarabine in pediatric acute leukemia: Current findings and issues. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2012 Feb 21 [Epub ahead of print].
Inaba 2012	Inaba H., Bhojwani D., Pauley J.L., et al. Combination chemotherapy with clofarabine, cyclophosphamide, and etoposide in children with refractory or relapsed haematological malignancies, <i>British Journal of Haematology</i> (2012) 156:2 (275-279).
Jeha 2005	Jeha S., Razzouk B., Gaynon P., et al. Phase II trials of clofarabine in paediatric acute leukemia. ASCO Annual Meeting, May 2005; [Abstract no. 6588].
Jeha 2006	Jeha S., Gaynon P., Razzouk B., et al. Clofarabine in paediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL). 38th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) in Geneva, Switzerland. September 2006; [Abstract no. PD.092].
Jeha 2006	Jeha S., Gaynon P.S., Razzouk B.I., et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. <i>J Clin Oncol</i> . 2006 Apr 20;24(12):1917-23.
Jeha 2007	Jeha S., Kantarjian H. Clofarabine for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. <i>Expert Rev Anticancer Ther</i> . 2007 Feb;7(2):113-8.
Jeha 2008	Jeha S., Razzouk B., Gaynon P., et al. Clofarabine in children with refractory/relapsed acute leukemia: results of 2 phase II open label studies. <i>Blood</i> (abstrakt). 2008; 108 (11).
Jeha 2009	Jeha S. Recent Progress in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia: Clofarabine. <i>Hematology/Oncology Clinics of North America</i> 2009 23:5 (1137-1144).
Johnston 2010	Johnston D.L., Bains T., Mandel K., et al. Fatal neurotoxicity in a patient with down syndrome treated with chemotherapy, irradiation, stem cell transplant, and clofarabine. <i>J Pediatr Hematol Oncol</i> . 2010 Apr;32(3):e111-3.
Kantarjian 2007	Kantarjian H.M., Jeha S., Gandhi V., et al. Clofarabine: past, present, and future. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2007 Oct;48(10):1922-30.
Kearns 2006	Kearns P., Michel G., Nelken B., et al. BIOV-111 A European Phase II trial of clofarabine (Evoltra®) in refractory and relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. ASH 2006, Abstrakt No: 1859.
Kearns 2007	Kearns P., Michel G., Nelken B., et al. A European phase II study (BIOV-111) of clofarabine (Evoltra®) in refractory and relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: final results. Wyniki przedstawione na konferencji American Hematology Society, Atlanta USA 2007 rok.
Kleinschmidt 2009	Kleinschmidt K., Martoni A., Masetti R., et al. Clofarabine: Safety and efficacy profile for treatment of pediatric patients with refractory or relapsed acute leukemia. <i>European Journal of Cancer, Supplement</i> 2009 7:2-3 (225-226).
Kline 2005	Kline J.P., Larson R.A. Clofarabine in the treatment of acute myeloid leukaemia and acute lymphoblastic leukaemia: a review. <i>Expert Opin Pharmacother</i> . 2005, 6 (15): 2711–2718.
Korycka 2008	Korycka A., Lech-Marańda E., Robak T. Novel purine nucleoside analogues for hematological malignancies. <i>Recent Pat Anticancer Drug Discov</i> . 2008 Jun;3(2):123-36.
Larson 2007	Larson RA. Three new drugs for acute lymphoblastic leukemia: nelarabine, clofarabine, and forodesine. <i>Semin Oncol</i> . 2007 Dec;34(6 Suppl 5):S13-20.
Lech-Maranda 2009	Lech-Maranda E., Korycka A., Robak T. Clofarabine as a novel nucleoside analogue approved to treat patients with haematological malignancies: mechanism of action and clinical activity. <i>Mini Rev Med Chem</i> . 2009 Jun;9(7):805-12.
Locatelli 2009	Locatelli F., Testi A.M., Bernardo M.E., et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single-course re-induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukaemia. <i>Br J Haematol</i> . 2009 Nov;147(3):371-8.
Miano 2011	Miano M., Pistorio A., Putti M.C., et al. Clofarabine, cyclophosphamide, and Etoposide (CLOVE) treatment followed by SCT for relapsed or resistant acute leukaemia in paediatric patients. <i>Bone Marrow Transplantation</i> (2011) 46 SUPPL. 1 (S34-S35).
Miano 2012	Miano M., Pistorio A., Putti M.C., et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2012 Mar 13. [Epub ahead of print].

NCCN 2012	National Comprehensive Cancer Network guidelines version 1.2012 panel members Acute Lymphoblastic Leukemia
NCI 2012	http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/HealthProfessional/page7
O'Connor 2010	O'Connor D., Sibson K., Caswell M., et al. Clofarabine in clinical practice: The united kingdom experience in pediatric acute lymphoblastic leukemia. <i>Haematologica</i> 2010 95 SUPPL. 2 (258).
O'Connor 2011	O'Connor D., Sibson K., Caswell M., et al. Early UK experience in the use of clofarabine in the treatment of relapsed and refractory paediatric acute lymphoblastic leukaemia. <i>Br J Haematol.</i> 2011 Aug;154(4):482-5.
Prescrire 2007	Prescrire September 2007; 27 (287): 659-1/659-3
Pui 2005	Pui C.H., Jeha S. Clofarabine. <i>Nat Rev Drug Discov.</i> 2005 May;Suppl:S12-3.
PUO 2009 ALL	Kowalczyk J. Ostra białaczka limfoblastyczna. W: Krzaklewski M [red]. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory wieku dziecięcego. Via Medica Warszawa 2009, s. 626-636.
PUO 2011 - ALL	Gorczyńska E, Chybicka A. Pierwsza wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. W: Krzaklewski M [red]. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica 2011.
Raport Evoltra 2011	Raport Evoltra Raport Nr: AOTM-OT-431-8/2011
Rely K, et al. 2009	Rely K., Salinas E.G., Pierre K.A., Dorantes M.E.A. Cost- effectiveness analysis of clofarabine in the treatment of acute lymphoblastic leukemia in Mexico. <i>Value in Health</i> 2009 12:7 (A496).
SMC 2006	http://www.scottishmedicines.org.uk/files/clofarabine_1mgml_concentrate_solution_infusion_Evoltra.pdf
Steinherz 2006	Steinherz P., Razzouk B., Gaynon P., et al. Response duration with single agent clofarabine in children with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia (ALL). 38th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) in Geneva, Switzerland. September 2006.
Steinherz 2010	Steinherz P.G., Shukla N., Kobos R., et al. Remission re-induction chemotherapy with clofarabine, topotecan, thiotepe, and vinorelbine for patients with relapsed or refractory leukemia. <i>Pediatr Blood Cancer.</i> 2010 May;54(5):687-93.
Steinherz 2007	Steinherz P.G., Meyers P.A., Steinherz L.J., et al. Clofarabine induced durable complete remission in heavily pretreated adolescents with relapsed and refractory leukemia. <i>J Pediatr Hematol Oncol.</i> 2007 Sep;29(9):656-8.
WHO 2011	http://www.who.int/medicines/publications/unedited_trs/en/index.html
WLR 1.11.2012	Obwieszczenie MZ z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.
Zarządzenie 68/2011/DGL	http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4633

PiśmiennictwoKorespondencja

1.	Korespondencja z NFZ: pismo o sygnaturze NFZ/CF/DGL/2011/073/0298/W/27551/JSA z dnia 04.11.2011 r.;
2.	Korespondencja z MZ: pismo o sygnaturze MZ-PLA-460-15020-57/IS/12 z dnia 10.05.2012 r.; pismo o sygnaturze MZ-PLA-460-15313-2/BR/12 z dnia 01.06.2012 r.; pismo o sygnaturze MZ-PLA-460-15313-3/BR/12 z dnia 29.10.2012 r.;
3.	Opinia Prof. dr hab. n. med. [redacted] z dnia 22.06.2012
4.	Opinia Prof. dr hab. n. med. [redacted] z dnia 18.06.2012
5.	Opinia Prof. dr hab. n.med. [redacted] z dnia 18.06.2012
6.	Opinia Prof. dr hab. [redacted] z dnia 29.06.2012

13. Załączniki

- Zal. 1. *Analiza racjonalizacyjna, październik 2012*
- Zal. 2. *Analiza problemu decyzyjnego, czerwiec-październik 2012*
- Zal. 3. *Przegląd systematyczny badań klinicznych, czerwiec-październik 2012*
- Zal. 4. *Analiza ekonomiczna, październik 2012*
- Zal. 5. *Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, październik 2012*
- Zal. 6. *Aktualizacja wyników wyszukiwania do analizy klinicznej, październik 2012*