



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Evoltra (klofarabina)
we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa
(ICD-10: C.92.0)
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-38/2013

Warszawa, marzec 2014

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Zastosowane skróty:

ALL – (ang. *Acute Lymphoblastic Leukemia*) ostra białaczka limfoblastyczna;

AML – (ang. *Acute myelosis Leukemia*) ostra białaczka szpikowa;

ANC – (ang. *Absolute Neutrophil Count*) bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych;

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji;

Ara-C – cytarabina;

B-ALL - (ang. *Acute B Lymphoblastic Leukemia*) ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa;

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego;

CML – (ang. *Chronic Myelosis Leukemia*) przewlekła białaczka szpikowa;

CR rate – (ang. *Complete Remission*) całkowita remisja;

CRp rate – (ang. *Complete Remission without platelet recovery*) całkowita remisja bez regeneracji płytek krwi

Clo – klofarabina;

G-CSF – (ang. *Granulocyte Colony-stimulating Factor*) czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów

HSCT – (ang. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*) przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

LB-CML – (ang. *Lymphoid Blast Crisis of Chronic Myelogenous Leukemia*) przełom limfoblastyczny przewlekłej

LBL – (ang. *Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma*) chłoniak/białaczka limfoblastyczna

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.)

MDS – (ang. *Myelodysplastic Syndrome*) zespoły mielodysplastyczne;

NCCN – The National Comprehensive Cancer Network;

NCI – National Cancer Institute;

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia;

OR rate – (ang. *Overall Remission*) – ogólna remisja;

OR – ang. *odds ratio* – iloraz szans;

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

PLA – Placebo

RCT – ang. *randomized controlled trial* – badanie kontrolowane z randomizacją

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)

T-ALL - (ang. *Acute T Lymphoblastic Leukemia*) ostra białaczka limfoblastyczna T-komórkowa

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

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

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.)

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.)

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

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny	8
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	12
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	12
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych	12
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory	15
2.3.1. Interwencje	15
2.3.2. Zagadnienia rejestracyjne	16
2.3.3. Wskazania zarejestrowane	17
2.3.4. Wskazania, których dotyczy wniosek	17
2.3.5. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	17
2.3.6. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	17
2.3.7. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	17
3. Opinie ekspertów	20
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	21
4.1. Rekomendacje kliniczne	21
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	26
4.3. Podsumowanie rekomendacji	27
5. Finansowanie ze środków publicznych	28
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	28
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	31
6. Wskazanie dowodów naukowych	32
6.1. Analiza kliniczna	32
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej	32
6.1.1.1. Strategia wyszukiwania	32
6.1.1.2. Kryteria włączenia/ wyłączenia	32
6.1.1.3. Metodologia badań klinicznych	34
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej	38
6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna	38
6.1.2.1.1. Inne odnalezione informacje	42
6.1.2.2. Bezpieczeństwo	42
6.1.2.2.1. Inne odnalezione informacje	46
6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych	50
6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia	49
7. Podsumowanie	50
7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	50

8. Piśmiennictwo.....	53
9. Załączniki	55

1. Podstawowe informacje o wniosku

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Klofarabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C92.0.

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ (usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

klofarabina (Evoltra[®])

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

C92.0 - Ostra białaczka szpikowa

Wnioskodawca (pierwotny):

Ministerstwo Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

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

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

Cladribinum (INSTYTUT BIOTECHNOL.I ANTYBIOTYK., LIPOMED), **Daunorubicinum**, **Doxorubicinum** w tym **Doxorubicinum Liposomanum** PFIZER EUROPE, MEDAC, INSTYTUT BIOTECHNOL.I ANTYBIOTYK., DELFARMA SP. Z O.O., SCHERING-PLOUGH, LEMERLY S.A. DE C.V., ACTAVIS GROUP PTC, EBWE PHARMA, TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., ACCORD HEALTHCARE LTD, ELAN PHARMA INTERNATIONAL LTD, PLIVA KRAKÓW Z.F. S.A., **Fludarabinum** w tym **Fludarabinum Phosphas** (ACTAVIS GROUP PTC, GENZYME EUROPE, EBWE PHARMA, TEVA), **Idarubicin w tym Idarubicin hydrochloridum** (TEVA, EBWE PHARMA GMBH NFG., PFIZER EUROPE, DELFARMA SP. Z O.O.), **Isotretinoinum** (ALMIRALL HERMAL GMBH, DELFARMA SP. Z O.O., AXXON SP. Z O.O., PIERRE FABRE DERMATOLOGIE, SUN-FARM SP. Z O.O., JENSON PHARMACEUTICAL SERVICES, STIEFEL LABORATOIRES (IRELAND) LTD., HAND-PROD SP. Z O.O., BLAU-FARMA GROUP SP. Z O.O., ICN POLFA RZESZÓW S.A., MEDANA PHARMA SPÓŁKA AKCYJNA), **Mitoxantronum** (ALLIANCE PHARMA SP.Z O.O., PRZEDSIĘBIORSTWO FARMACEUTYCZNE JELFA S.A.),

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: między innymi klofarabiny (Evoltra) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (AML).

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Dodatkowe informacje: w korespondencji z dnia 29 listopada 2013 roku, pismem znak MZ-PLA-460-19199-60/DJ/13 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: „klofarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.92.0”.

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) dnia 27 grudnia 2013 r. pismem znak AOTM-OT-431-38(13)/ACh/2013 wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na wycofanie zlecenia w zakresie oceny ww. tematu przez Agencję z uwagi na fakt, że przedmiotowa ocena wykonana została 3-miesiące wcześniej. Dnia 02.01.2014 r. otrzymano pismo znak MZ-PLS-460-6792-117/MN/13 z adnotacją o podtrzymaniu zlecenia.

Źródło: korespondencja MZ

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10: C92 - Białaczka szpikowa

C92.0 - Ostra białaczka szpikowa

Nie obejmuje: zaostrenia przewlekłej białaczki szpikowej (C92.1)

Ostra białaczka szpikowa (AML; acute myeloblastic leukemia) jest nowotworem złośliwym układu białkorwinkowego. Charakteryzuje się obecnością klonu transformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopoetyzy. Komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach. Klon białaczkowy powstaje w wyniku transformacji komórki macierzystej lub wczesnych komórek progenitorowych. Wskutek zablokowania procesu różnicowania i dojrzewania może on wykazywać dużą różnorodność cech morfocytochemicznych, immunofenotypowych, cytogenetycznych i molekularnych.

Podstawą **rozpoznania** są cytologiczne i cytochemiczne badania krwi i szpiku oraz badania cytogenetyczne, molekularne i immunologiczne.

Obraz kliniczny choroby obejmuje następujące objawy: ogólne, związane z niedokrwistością, związane z upośledzeniem odporności (zakażenia), a także objawy skazy krwotocznej (plamica, wynaczynienia, krwawienia, zaburzenia krzepnięcia i zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego), leukostazy (zaburzenia mikrokrażenia, głównie naczyń mózgowych i płucnych), nacieczenia narządów przez komórki białaczkowe, bóle kości i stawów, ból brzucha i objawy otrzewnowe.

Epidemiologia

AML u dzieci stanowi tylko 15% ostrych białaczek, natomiast u dorosłych ~ 80%. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi ~ 65 lat. Białaczki występują częściej u mężczyzn niż u kobiet (3:2). Zapadalność roczna całej populacji wynosi średnio 3-4/100 000 i rośnie. Roczna zapadalność na AML rośnie z wiekiem. W grupie wiekowej 30-35 wynosi ~ 1/100 000, natomiast po 65 rż. osiąga wielkość > 10/100 000. W Polsce każdego roku odnotowuje się ponad 700 nowych zachorowań. W ciągu ostatnich 10 lat odnotowano znaczący wzrost zachorowalności na AML.

Źródło: Szczeklik_2013 i PUO_2011

Klasyfikacja

W 2008 r. WHO wprowadziło klasyfikację ostrych białaczek szpikowych. Za graniczną wartość blastozy w szpiku, powyżej której rozpoznaje się ostrą białaczkę, a poniżej zespół mielodysplastyczny (MDS), przyjęto 20%, a nie 30% jak zalecano we wcześniej stosowanej klasyfikacji FAB (French-American-British). Dodatkowo stwierdzenie zmian cytogenetycznych t(15;17), inv(16) i t(8;21) – wystarcza do rozpoznania AML bez względu na odsetek blastów w szpiku.

Klasyfikacja ostrych białaczek szpikowych wg WHO:

1. Ostre białaczki z powtarzalnymi zmianami cytogenetycznymi (wysobnione z całej grupy FAB)

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

- 1.1. AML z t(8:21) (q22;q22); (RUNX1:RUNX1T1)
- 1.2. AML z inv(16) (p13:1q22) lub t(16:16)(p13.1;q22); (CBFB-MYH11)
- 1.3. ostra białaczka promielocytowa z t(15:17)(q22;q12); (PML-RAR α)
- 1.4. AML ze zmianami 11 q23 (MLL); t(9:11)(p22;q23); (MLLT3-MLL)
- 1.5. AML z t(6:9)(q23;q34); (DEK-NUP214)
- 1.6. AML z inv(3)(q21;q26.2)/t(3:3)(q21q26.2); (RPN1-EVI1)
- 1.7. AML megakarioblastyczna z t(1:22)(p13;q13); (RBM15-1MKL1)
- 1.8. AML z mutacją NMP1 (włączone prowizorycznie w 2008 r.)
- 1.9. AML z mutacją CEBPA (włączone prowizorycznie w 2008 r.)
2. AML związane z MDS
3. AML związane z wcześniejszą chemio-/radioterapią
4. AML bez specyfikacji innej niż morfologiczna (AML-NOS)
 - 4.1. AML mało zróżnicowana (dawniej FAB M0)
 - 4.2. AML bez cech dojrzewania (dawniej FAB M1)
 - 4.3. AML z dojrzewaniem (dawniej FAB M2)
 - 4.4. Ostra białaczka mielomonocytowa (dawniej FAB M4)
 - 4.5. Ostra białaczka monoblastyczna i monocytowa (dawniej FAB M5)
 - 4.6. Ostra białaczka erytroblastyczna (dawniej FAB M6)
 - 4.7. Ostra białaczka megakariocytowa (dawniej FAB M7)
 - 4.8. Ostra białaczka bazofilowa
 - 4.9. Ostra panmieloza z mielofibrozą
5. Mięsak mieloidalny (myeloid sarcoma)
6. Prolifracje mieloidalne związane z zespołem Downa
7. Ostre białaczki wykazujące mieszane cechy liniowe (niezróżnicowane, AML z t(9:22), fenotyp mieszany B + mieloidalny, T + mieloidalny)

Etiologia

Etiologia AML jest nieznana. Istnieją trzy środowiskowe czynniki ryzyka o udowodnionym związku z rozwojem AML:

1. narażenie na promieniowanie jonizujące,
2. narażenie zawodowe na benzen,
3. wcześniejsza chemioterapia (leki alkilujące, inhibitory topoizomerazy).

Przypuszczalne czynniki ryzyka:

1. narażenie na inne czynniki środowiskowe – rozpuszczalniki organiczne, radon, produkty przerobu ropy naftowej, herbicydy, pestycydy, palenie tytoniu,
2. choroby wrodzone – zespół Fanconiego, zespół Downa, zespół Shwachmana i Diamonda,
3. inne klonalne choroby układu krwiotwórczego.

Leczenie AML u osób dorosłych

Dobór programu leczenia zależy od stanu biologicznego pacjenta (wiek, wydolność krążeniowo-oddechowa, wydolność nerek, wątroby, choroby współistniejące) i grupy ryzyka uzależnionego od cech białaczki (tab. 15). Od początku odmienny jest program leczenia białaczki promielocytowej z t(15:17). W pozostałych postaciach stosuje się ujednoczone programy indukujące remisję, natomiast leczenie konsolidujące oraz terapia po konsolidacji są dostosowane do stopnia ryzyka, podatności na leczenie, przebiegu leczenia i dostępności dawcy szpiku. U starszych pacjentów korzyść z intensyfikacji leczenia cytostatycznego nie jest jednoznaczna; potrzebne są nowe formy terapii.

Leczenie AML obejmuje:

1) indukcję remisji

Polichemioterapia indukująca remisję u chorych z ostrą białaczką szpikową jest zwykle oparta na skojarzeniu antracykliny podawanej przez 3 dni oraz arabinozydu cytozyny (Ara-C) stosowanego przez 7 dni (tzw. program 3 + 7). Stosuje się różne warianty tego leczenia polegające na:

- różnym dawkowaniu Ara-C: 100 lub 200 mg/m²/d. w ciągłej infuzji przez 7 dni. Wydłużenie czasu podawania ARA-C do 10 dni bywa stosowane, gdy kontrola mielogramu w 6 dniu wskazuje na brak cytoredukcji.

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

- różnym wyborze i dawkowaniu antracyklin; najczęściej stosuje się daunorubicynę (DNR) w dawce 45–90 mg/m²/d. *i.v.* przez 3 dni (należy pamiętać, że ten podstawowy lek nie został zarejestrowany w Polsce i dla jego uzyskania konieczne jest napisanie wniosku o import docelowy) lub idarubicynę (IDA) w dawce do 12 mg/m²/d. bądź antracyklinoid mitoksantron (MIT) w dawce 10–12 mg/m²/d. Należy pamiętać o potencjalnej kardiotoxycznosci antracyklin;
- dodaniu trzeciego leku, na przykład 2-CDA, klofarabiny, fludarabiny, etopozydu lub 6-tioguaniny.

W Polsce stosuje się:

- program DAC-7 opracowany i przebadany przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, Polish Adult Leukemia Group): DNR 60 mg/m² *i.v.* w dniach 1–3, Ara-C 200 mg/m² *c.i.v.* w dniach 1–7, 2-CDA 5 mg/m² infuzja 2-godzinna *i.v.* w dniach 1–5;
- program standardowy DA 3+7: DNR 60 mg/m² *i.v.* w dniach 1–3, Ara-C 200 mg/m² *c.i.v.* w dniach 1–7.

Jeżeli po chemioterapii indukcyjnej uzyska się remisję częściową (PR) uzasadnione jest powtórzenie tego samego bloku indukującego. Jeżeli nie udaje się uzyskać CR mimo 2-krotnego powtórzenia leczenia indukującego, białaczkę traktuje się jako oporną i stosuje zestawy alternatywne zawierające zwykle wysokie dawki Ara-C oraz inne leki, na przykład CLAG-M.

Zasady postępowania definiuje się zwykle dla dwóch przedziałów wieku: podstawowe postępowanie dotyczy pacjentów dorosłych w wieku poniżej 60 lat, dla osób starszych przewidziane są bardziej zindywidualizowane programy uwzględniające rzeczywisty stan biologiczny.

2) konsolidację remisji całkowitej

W konsolidacji remisji całkowitej najczęściej stosowane jest podanie 3 (do 4) cykli wysokodawkowanego (HD) Ara-C według grupy Cancer and Leukemia Group B (CALGB): Ara-C 2–3 g/m² co 12 godzin w 3-godzinnej infuzji w dniach 1, 3, 5.

Doświadczenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych potwierdziło podobną wartość konsolidacji złożonej z jednego cyklu HD Ara-C i jednego z dodaniem mitoksantronu - HAM:

- Ara-C 2–3 g/m² co 12 godzin w 3-godzinnej infuzji w dniach 1, 3, 5 (wg grupy CALGB),
- HAM: Ara-C 1,5 g/m² (infuzja 3-godzinna) (w dniach 1–3) i mitoksantron 10 mg/m² *i.v.* w dniach 3–5 [wg grupy Berlin-Frankfurt-Münster Group (BFM)].

Źródło: PUO_2011

3) leczenie pokonsolidacyjne w celu utrwalenia stanu remisji i zabiegania nawrotom choroby, dostosowane do stopnia ryzyka nawrotu, podtypu białaczki i stanu biologicznego pacjenta, w tym:

- allotransplantacja hematologicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT)

stosowana u pacjentów w CR1 z grupy dużego i pośredniego ryzyka w dobrym stanie biologicznym (młodszy wiek, brak chorób współistniejących); chorych w kolejnych remisjach niezależnie od grupy ryzyka, chorych w PR lub we wczesnej fazie wznowy białaczki; u osób starszych lub biologicznie słabszych stosuje się odmiany allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem; allo-HSCT niewskazana u chorych z rozwiniętą chorobą lub w stanie terminalnym;

- autotransplantację hematologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT) stosowana u chorych w CR1, z grup pośredniego i korzystnego ryzyka, u których nie jest możliwa allo-HSCT z powodu braku dawcy lub występowania przeciwwskazań biologicznych. U chorych z grupy wysokiego ryzyka wyniki są niezadowolające. Przeszczepienie pozwala na uzyskanie przeżycia wolnego od choroby 45-60%;
- leczenie podtrzymujące remisję u chorych z małym ryzykiem nawrotu, chorych w starszym wieku i w złym stanie ogólnym; stanowi opcję dla chorych z przeciwwskazaniami do HSCT; pozwala na uzyskanie przeżycia wolnego od choroby 10-15%;
- obserwacja + kontrola OUN; pozwala na uzyskanie przeżycia wolnego od choroby 10-15%;

Źródło: Szczeklik_2013

Leczenie ostrych białaczek szpikowych opornych

Jeżeli nie ma remisji (NR) po leczeniu indukującym ze standardową dawką Ara-C:

1. u chorych w wieku < 60 lat należy rozważyć:
 - leczenie programami z wysokimi dawkami Ara-C w skojarzeniu z antracyklinami, kladrybiną lub fludarabiną (CLAG-M, FLA-G), a następnie allotransplantację od rodzeństwa lub dawców alternatywnych,
 - allotransplantację bezpośrednio po wstępnej cytoredukcji chemioterapią,
 - leczenie w ramach badań nowych leków lub nowych form przeszczepiania komórek krwiotwórczych;

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

2. u osób starszych lub biologicznie słabych:
 - leczenie w ramach badań klinicznych z użyciem nowych leków,
 - optymalną terapię paliatywną i wspierającą.

Leczenie ostrych białaczek szpikowych nawrotowych

1. W razie nawrotu u chorych w wieku < 60 lat w okresie krótszym niż 6 miesięcy należy rozważyć:
 - allotransplantację od rodzeństwa lub dawcy alternatywnego po cytoredukcji CTH,
 - leczenie w ramach badań.
2. Przy nawrocie u chorych < 60. roku życia w okresie powyżej 6 miesięcy można zastosować:
 - reindukcję za pomocą programu, który spowodował CR1, a następnie allotransplantację od rodzeństwa lub dawcy alternatywnego; jeśli uzyska się dobrą CR2, a brakuje dawcy, można zastosować AHCT,
 - allotransplantację po cytoredukcji chemioterapią.
3. W przypadku nawrotu u chorych ponad 60-letnich w okresie krótszym niż 6 miesięcy możliwości

leczenia są ograniczone:

- terapia w ramach badań klinicznych z użyciem nowych leków,
 - optymalne leczenie paliatywne i wspierające.
4. Przy nawrocie u chorych > 60. roku życia w okresie dłuższym niż 6 miesięcy można zastosować:
 - leczenie w ramach badań klinicznych za pomocą nowych leków,
 - reindukcję z użyciem zestawu, który spowodował CR1,
 - optymalną terapię paliatywną.

W ramach programów badawczych ocenia się skuteczność nowszych leków o ukierunkowaniu molekularnym, koniugaty przeciwciał monoklonalnych i nowe pochodne puryn (klofarabina, kladribina). Rokowanie w postaciach nawrotowych zależy od czasu trwania CR, grupy ryzyka cytogenetycznego przy rozpoznaniu, wcześniejszego zastosowania transplantacji szpiku i od wieku.

Źródło: PUO_2011

Leczenie AML w populacji pediatrycznej

Ogólne zasady terapii zazwyczaj obejmują: cytoredukcję (u pacjentów z liczbą krwinek białych > 50 000/mm³), leczenie indukcyjne, a następnie dwufazową lub blokową konsolidację, intensyfikację leczenia w grupie wyższego ryzyka, zapobieganie białaczce OUN i leczenie podtrzymujące oraz postępowanie wspomagające. Fazę intensyfikacji leczenia niekiedy uzupełnia się lub zastępuje autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. Podstawą leczenia indukcyjnego jest zastosowanie najskuteczniejszych leków w AML, czyli cytarabiny i antracyklin, często z dodatkiem etopozydu i tioguaniny oraz steroidów.

Na uwagę zasługuje uzupełniająca terapia ostrej białaczki promielocytowej (APL) z użyciem kwasu retinowego (tretynoina, ATRA). Tretynoina powoduje różnicowanie blastów w APL, doprowadzając do uzyskania całkowitej remisji (CR, *complete remission*) u 80–90% pacjentów z tym typem białaczki.

Leczenie podtrzymujące

Leczenie podtrzymujące rozpoczyna się przy odpowiednich wartościach leukocytów i płytek krwi 4 tygodnie po zakończeniu bloku intensyfikującego HAE, równocześnie z napromienianiem czaszki. Ten etap terapii trwa 12 miesięcy.

U niemowląt i u dzieci z DS nie przeprowadza się profilaktycznej radioterapii OUN. U dzieci z APL jednocześnie stosuje się ATRA.

Progresja i wznowa AML

W przypadku podejrzenia progresji lub nawrotu choroby minimum badań laboratoryjnych jest podobne jak w przypadku pierwszego rzutu białaczki.

Wznowy AML występują na różnych etapach leczenia, bez względu na metodę terapii. W przypadku wznowy późnej stosuje się chemioterapię opartą na fludarabinie, cytarabinie lub większej liczbie leków (mitoksantron, etopozyd, idarubicyna), co umożliwi uzyskanie remisji w 50–80% przypadków, zwłaszcza u pacjentów niepoddanych przeszczepieniu komórek macierzystych. W typie AML z wysoką ekspresją antygenu CD33 można zastosować przeciwciała anti-CD33 (gemtuzumab ozogamycin) jako monoterapię lub w połączeniu z innymi lekami. Przeszczepienie komórek macierzystych zwykle zaleca się u pacjentów, u których uzyskano drugą remisję, ale wyniki ciągle są niezadowalające (kilkuletni czas wolny od drugiej wznowy — 30%).

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

W przypadku wznowy białaczki promielocytowej zaleca się użycie arszeniku (As₂O₃, trójtlenek arsenu) w dawce 0,15 mg/kg/d., stosowanego aż do uzyskania remisji, maksymalnie przez 60 dni. Arszenik indukuje częściowe różnicowanie i wywołuje apoptozę nowotworowych promielocytów.

U dzieci z AML, u których wystąpiła wczesna wznowa choroby (< rok od rozpoczęcia leczenia), remisję uzyskuje się tylko u około 50%, a w przypadku późniejszego wystąpienia wznowy u ponad 70% chorych. U pacjentów z uzyskaną drugą remisją prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia po przeszczepieniu macierzystych komórek hematopoetycznych wynosi 30–40%.

Źródło: PUO_2011

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Klofarabina jest lekiem przeciwnowotworowym, stosowanym w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą (...).

Klofarabina jest antymetabolitem nukleozydu puryn. Uważa się, że aktywność przeciwnowotworowa klofarabiny wynika z 3 mechanizmów:

- Zahamowanie polimerazy DNA α powodujące zatrzymanie wydłużania łańcucha DNA i (lub) syntezy/naprawy DNA.
- Zahamowanie reduktazy rybonukleotydu 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 niezwalających się.

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione polskie rekomendacje kliniczne i dane NFZ dotyczące finansowania chemioterapii standardowej i niestandardowej u pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej.

Według zaleceń PUO 2011 najczęściej stosowanym schematem u dorośli pacjentów z ostrą białaczką szpikową jest oparty na skojarzeniu antracykliny podawanej przez 3 dni oraz cytarabiny (Ara-C) stosowanej przez 7 dni (tzw. program 3 + 7). W Polsce najczęściej stosuje się program DA 3 + 7 i program DAC-7.

Natomiast jeśli chodzi o leczenie ostrych białaczek szpikowych opornych u chorych w wieku < 60 lat należy rozważyć: leczenie programami z wysokimi dawkami Ara-C w skojarzeniu z antracyklinami, kladrybiną lub fludarabiną (schematy CLAG-M, FLA-G).

W populacji pediatrycznej podstawą leczenia indukcyjnego jest zastosowanie najskuteczniejszych leków w AML, czyli cytarabiny i antracyklin, często z dodatkiem etopozydu i tioguaniny oraz steroidów. W przypadku wznowy późnej stosuje się chemioterapię opartą na fludarabinie, cytarabinie lub większej liczbie leków (mitoksantron, etopozyd, idarubicyna).

Leki wykazane przez NFZ jako zrefundowane w 2013 roku w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem C92.0 to: cytarabina, daunorubicyna, kladrybina, idarubicyna (dane do maja 2013 roku). W ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012 – czerwiec 2013 NFZ finansował azacytydynę, klofarabinę, imatynib, dazatyrib, topotekan, sorafenib (kolejność zgodna z malejącą liczbą pacjentów).

Szczegółowe dane dotyczące finansowania świadczeń zamieszczono w rozdziale 9 Załączniki.

Na podstawie powyższych źródeł można stwierdzić, iż opcjami alternatywnymi najczęściej aktualnie stosowanymi we wnioskowanym wskazaniu są **cytarabina, daunorubicyna, kladrybina, idarubicyna oraz azacydyna**. Skrótowe opisy tych technologii znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 1. Cytarabina - opis technologii alternatywnej w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.

	cytarabina
Kod ATC	L01 BC 01
Grupa farmakoterapeutyczna	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące. Cytostatyki, antymetabolity, analogi pirymidyn.
Postać farmaceutyczna	proszek i rozp. do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

	cytarabina
Zarejestrowane wskazania	CYTOSAR (cytarabina) jest wskazany przede wszystkim do indukcji i podtrzymania remisji w ostrej białaczce szpikowej zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Stwierdzono również jego skuteczność w leczeniu innych białaczek, takich jak ostra białaczka limfoblastyczna i przewlekła białaczka szpikowa (faza blastyczna). Produkt można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Najlepsze wyniki uzyskuje się często po zastosowaniu terapii skojarzonej. Remisje wywołane przez CYTOSAR, o ile nie następowało po nich leczenie podtrzymujące, były krótkotrwałe. CYTOSAR stosowano doświadczalnie w leczeniu wielu chorób nowotworowych. CYTOSAR rzadko był skuteczny u pacjentów z guzami litymi. Uzyskiwano poprawę u dzieci z chłoniakiem nieziarniczym, leczonych produktem CYTOSAR w terapii skojarzonej. Wykazano, że CYTOSAR w dużych dawkach wraz z innymi lekami przeciwnowotworowymi lub w monoterapii, jest skuteczny w leczeniu zle rokującej białaczki, białaczki odpornej na leczenie i w zaostrzeniach (nawrotach) ostrej białaczki.
Informacje dotyczące mechanizmu działania	Cytarabiną, analog nukleozydu pirymidynowego, jest produktem przeciwnowotworowym, który hamuje syntezę kwasu deoksyrybonukleinowego. Cytarabiną wykazuje również właściwości przeciwwirusowe i immunosupresyjne. Szczegółowe badania nad mechanizmem cytotoksyczności <i>in vitro</i> wskazują, że podstawowym działaniem cytarabiny jest hamowanie syntezy deoksycytydyny, chociaż pewną rolę w jej działaniu cytostatycznym i cytobójczym może odgrywać hamowanie kinaz cytydylowych i wbudowywanie się cytarabiny w cząsteczki kwasów nukleinowych.

Źródło: Chpl cytosar

Tabela 2. Fludarabina - opis technologii alternatywnej w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.

	fludarabina
Kod ATC	L01B B05
Grupa farmakoterapeutyczna	preparaty przeciwnowotworowe
Postać farmaceutyczna	koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
Zarejestrowane wskazania	Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej (CLL, ang. Chronic Lymphocytic Leukaemia) u pacjentów z wystarczającą rezerwą szpiku kostnego. Leczenie pierwszego rzutu fludarabiną należy podejmować tylko w przypadkach zaawansowanej choroby w III/IV stopniu wg klasyfikacji Rai (wg klasyfikacji Bineta C) lub I/II stopniu wg klasyfikacji Rai (wg klasyfikacji Bineta A/B), jeśli u pacjenta występują objawy zależne od choroby lub ewidentna progresja choroby.
Informacje dotyczące mechanizmu działania	Fosforan fludarabiny ulega szybkiej defosforylacji do 2F-ara-A, który jest wychwytywany przez komórki, a następnie w ich wnętrzu fosforylowany przez kinazę deoksycytydynową do czynnego trifosforanu 2F-ara-ATP. Wykazano, że metabolit ten hamuje reduktazę rybonukleotydową, polimerazę α/δ i ϵ , primazę DNA i ligazę DNA, hamując w ten sposób syntezę DNA. Ponadto dochodzi do częściowego hamowania polimerazy II RNA, co pociąga za sobą zmniejszenie syntezy białka. Chociaż nie poznano jeszcze w pełni mechanizmu działania 2F-ara-ATP, zakłada się, że jego wpływ na syntezę DNA, RNA i białek przyczynia się do zahamowania podziału komórek, przy czym rolę dominującą odgrywa zablokowanie syntezy DNA. Dodatkowo wykazano w trakcie badań <i>in vitro</i> , że ekspozycja limfocytów CLL na 2F-ara-A powoduje silną fragmentację DNA i śmierć komórek typową dla apoptozy.

Źródło: Chpl Fludarabin-Ebewe

Tabela 3. Idarubicyna - opis technologii alternatywnej w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.

	idarubicyna
Kod ATC	L 01 D B 06
Grupa farmakoterapeutyczna	Antracykliny i związki pochodne
Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

	idarubicyna
Zarejestrowane wskazania	<p>Idarubicyna jest produktem antymitotycznym i cytotoksycznym powszechnie stosowanym w chemoterapii w połączeniu z innymi substancjami.</p> <p>Produkt ZAVEDOS jest wskazany w leczeniu następujących nowotworów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ostra białaczka nieлимfoblastyczna (ANLL; określana również jako ostra białaczka szpikowa [AML]) u dorosłych. Idarubicyna wywołuje remisję zarówno w terapii pierwszego rzutu, jak i u chorych z nawrotami choroby lub nieodpowiadających na terapię. Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) u dorosłych i dzieci, jako lek drugiego rzutu.
Informacje dotyczące mechanizmu działania	<p>Idarubicyna jest antracykliną wbudowującą się w cząsteczkę DNA, wchodzącą w interakcję z enzymem topoizomerazą II, co powoduje hamowanie syntezy kwasów nukleinowych.</p> <p>Zmiana w pozycji 4 cząsteczki antracykliny nadaje związkowi wysoki poziom lipofilności, a w konsekwencji prowadzi do zwiększenia stopnia jego penetracji do komórki w porównaniu do doksorubicyny i daunorubicyny.</p>

Źródło: Chpl zavedos

Tabela 4. Kladrybina - opis technologii alternatywnej w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.

	kladrybina
Kod ATC	L01BB04
Grupa farmakoterapeutyczna	Lek przeciwnowotworowy, cytostatyk, antymetabolit, analog puryn
Postać farmaceutyczna	Roztwór do infuzji
Zarejestrowane wskazania	Białaczka włościakomórkowa w każdym stadium choroby. Przewlekła białaczka limfatyczna i chłoniaki nieziarnicze o małym stopniu złośliwości w przypadkach pierwotnie lub wtórnie opornych na leczenie innymi cytostatykami.
Informacje dotyczące mechanizmu działania	Czynny składnik leku, kladrybina, wskazuje działanie cytotoksyczne na limfocyty. Kladrybina jest antagonistą deoksyadenozyny. Otrzymywana jest poprzez zastąpienie w pierścieniu purynowym wodoru atomem chloru. Wskutek tego cząsteczka kladrybiny nie ulega deaminacji pod wpływem znajdującego się w limfocytach enzymu deaminazy adenozykowej (ADA) i gromadzi się w postaci fosforanów kladrybiny w limfocytach.

Źródło: Chpl biodrin

Tabela 5. Daunorubicyna - opis technologii alternatywnej w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.

	daunorubicyna
Kod ATC	L01D B02
Grupa farmakoterapeutyczna	Antracykliny i związki pochodne
Postać farmaceutyczna	Liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, wlewów dożylnych
Zarejestrowane wskazania	Daunorubicyna jest standardowym lekiem stosowanym w celu uzyskania remisji w przebiegu ostrej białaczki limfocytowej u dorosłych i dzieci oraz ostrej białaczki nieлимfocytowej u dorosłych (białaczka pochodzenia szpikowego, białaczka monocytowa).
Informacje dotyczące mechanizmu działania	Daunorubicyna jest natybiootykiem antracyklinowym o działaniu cytotoksycznym. Mechanizm działania daunorubicyny polega na wytwarzaniu wiązań między parami zasad i modyfikowaniu struktury i funkcji cząsteczki DNA.

Źródło: Chpl Cerubidine

Tabela 6. Azacytydyna - opis technologii alternatywnej w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.

	Azacytydyna
Kod ATC	L01BC07
Grupa farmakoterapeutyczna	Lek przeciwnowotworowy, analogi pirymidyn
Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
Zarejestrowane wskazania	
Informacje dotyczące mechanizmu działania	Azacytydyna jest analogiem cytydyny, co oznacza, że jest wbudowana w materiał genetyczny komórki (RNA lub DNA). Uważa się, że działa poprzez

	Azacytydyna
	zmianę sposobu, w jaki komórka włącza i wyłącza geny, oraz przez zaburzenie wytwarzania nowego RNA i DNA. Te działania mają poprawiać nieprawidłowości związane z dojrzewaniem i wzrostem młodych komórek krwi w szpiku kostnym, które powodują choroby dysplastyczne, i niszczyć komórki rakowe w białaczce.

Źródło: Chpl Vidaza

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Roczna zapadalność na AML wynosi 3-4/100 000 i rośnie wraz z wiekiem z ok. 1/100 000 w wieku 30-35 lat do > 10/100 000 po 65 r.ż.

Źródło: Szczeklik 2013

W tabeli poniżej przedstawiono dane NFZ dotyczące liczby osób z rozpoznaniem C92.0.

Tabela 7. Liczba osób z rozpoznaniem C92.0

Rok	2010	2011	2012	2013 (I kwartał)
Liczba osób	2461	2609	2731	1381

W 2012 r. w ramach chemioterapii niestandardowej leczonych było 10 pacjentów, sub czynną klofarabina we wskazaniu ostra białaczka szpikowa, natomiast w 2013 r. leczonych było 2 pacjentów.

Źródło: Pismo NFZ z dn. 25.09.2013, Pismo MZ z dn 27.11.2013

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

Evoltra® (klofarabina)

Postać farmaceutyczna: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Zarejestrowane dawki: 1 mg/ml.

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi puryn.

Kod ATC: L01 BB 06.

Dawkowanie: Dzieci i młodzież: Zalecana dawka wynosi 52 mg/m² pc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 2 godziny dziennie przez 5 kolejnych dni. Powierzchnię ciała należy obliczyć stosując rzeczywisty wzrost i masę ciała pacjenta przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia. Cykle leczenia należy powtarzać co 2 do 6 tygodni (licząc od pierwszego dnia poprzedniego cyklu) po nastąpieniu poprawy do normalnej hematopoezy (tj. bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. *Absolute Neutrophil Count*, 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, reagujących na leczenie klofarabiną odpowiedź uzyskuje się 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. Dzieci (masa ciała < 20 kg): W celu zredukowania objawów niepokoju i drażliwości oraz w celu uniknięcia niepotrzebnie wysokiego maksymalnego stężenia klofarabiny należy rozważyć wydłużenie czasu wlewu > 2 godziny. Dzieci (< 1 roku): 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. Sposób podawania: Przed podaniem lek Evoltra 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworów do infuzji, należy go 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.

Mechanizm działania

Klofarabina jest antymetabolitem nukleozydu puryn. Uważa się, że aktywność przeciwnowotworowa

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

klofarabiny wynika z 3 mechanizmów:

- 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 niezdelających 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. Klofarabina wykazuje duże powinowactwo do jednego z aktywujących enzymów fosforylujących – kinazy deoksycytydowej, która przekracza powinowactwo naturalnego substratu deoksycytydyny. Ponadto, klofarabina wykazuje większą oporność na rozkład w komórce przez deaminazę adenozynową i mniejszą podatność na rozpad fosforolityczny niż inne substancje aktywne w jej klasie, podczas gdy powinowactwo trifosforanów klofarabiny do polimerazy DNA α i reduktazy rybonukleotydowej jest podobne lub większe niż takie powinowactwo tri fosforanów deoksyadenozyny.

Działanie farmakodynamiczne

Badania *in vitro* wykazały, że klofarabina hamuje wzrost komórek i wykazuje działanie cytotoksyczne wobec różnych szybko proliferujących linii komórek hematologicznych i litego guza. Klofarabina wykazywała również działanie wobec nieaktywnych limfocytów i makrofagów. Ponadto, klofarabina opóźniała wzrost nowotworu i w niektórych przypadkach powodowała regresję nowotworu w przypadku różnych ludzkich i mysich nowotworów przeszczepionych myszom.

Właściwości farmakokinetyczne

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że farmakokinetyka klofarabiny zależy od masy ciała i pomimo, że wskazano na wpływ liczby białych krwinek (WBC) na farmakokinetykę klofarabiny, nie był on wystarczający do indywidualizacji schematu dawkowania u pacjenta na podstawie jego liczby białych krwinek. Wlew dożylny klofarabiny w dawce 52 mg/m² pc. zapewniał równoważną ekspozycję w szerokim zakresie masy ciała. Jednak wartość C_{max} jest odwrotnie proporcjonalna do masy ciała pacjenta, dlatego u małych dzieci wartość C_{max} może być większa pod koniec wlewu niż u dzieci o masie ciała < 20 kg należy rozważyć odpowiednio dłuższy czas trwania wlewu. Klofarabina jest wydalana w wyniku połączonego wydalania przez nerki i wydalania poza nerkowego. Po 24 godzinach około 60% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej w moczu. Wielkość klirensu klofarabiny wydaje się być większa niż wielkość filtracji kłębuszkowej wskazująca filtrację i wydzielanie leku przez kanaliki nerkowe jako mechanizm eliminacji przez nerki. Jednak, ponieważ klofarabina nie jest w wykrywalnym zakresie metabolizowana przez układ enzymów cytochromu P450 (CYP), ścieżki eliminacji poza nerkowej pozostają obecnie nieznanne.

Źródła: CHPL Evoltra

2.3.2. Zagadnienia rejestracyjne

Produkt leczniczy Evoltra® został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą „dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach”. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem tego produktu leczniczego.

W dniu **29 maja 2006 r.** Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie preparatu Evoltra® do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej. Podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest firma Genzyme Europe B.V. Po 5 latach pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przedłużono na kolejnych 5 lat.

Numer (-y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

EU/1/06/334/001 3 fiołki

EU/1/06/334/002 4 fiołki

EU/1/06/334/003 10 fiołek

EU/1/06/334/004 20 fiołek

EU/1/06/334/005 1 fiołka

W dniu **5 lutego 2002 r.** preparat Evoltra® uznano za **lek sierocy** w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (**ALL**), natomiast **8 maja 2003 r.** w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (**AML**).

Źródła: SD EMA; ChPL Evoltra

2.3.3. Wskazania zarejestrowane

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.

2.3.4. Wskazania, których dotyczy wnioszek

Leczenie ostrej białaczki szpikowej

Informacje z EMA

Oryginalny wniosek również dotyczył zarejestrowania leczenia we wskazaniu: pacjenci pediatryczni w wieku ≤ 21 z nawrotem lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową. Podczas oceny wniosku („scientific assessment procedure”) producent wycofał wniosek dla wskazania AML, kiedy CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) stwierdził, że dokumentacja dostarczona przez producenta jest niewystarczająca by potwierdzić kliniczną skuteczność klofarabiny w ocenianej populacji (AML).

Producent postanowił wycofać wskazanie pediatryczne AML z wniosku, po dalszej ocenie danych dotyczących skuteczności klinicznej zebranych z badań CLO-222, ale poinformował CHMP, że planuje w przyszłość złożenie wniosku o rozszerzenie wskazania o leczenie w AML, w oczekiwaniu na wyniki badań prowadzonych u dorosłych pacjentów.

Źródła: SD EMA;

2.3.5. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Na podstawie charakterystyki pacjentów włączonych do badań Kantarjian 2003, Faderl 2005 można wymienić następujące wskazania:

- przewlekła białaczka szpikowa (CML- chronic myeloid leukemia),
- zespoły mielodysplastyczne (MDS – myelodysplastic syndrome).

2.3.6. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Wg danych przekazanych przez Departament Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia w 2012 r. wydano 6 zgód na łączną kwotę 563 605,72 na finansowanie danego leku w wymienionym wskazaniu w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. W pierwszym kwartale 2013 wydano 2 zgody na łączną kwotę 176 736,00 zł. W drugim kwartale 2013 r. nie wydano żadnej zgody na finansowanie klofarabiny w leczeniu ostrej białaczki szpikowej w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Przedmiotowa technologia była już przedmiotem oceny w AOTM. Dnia 14.10.2013 r. Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację dla klofarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.92.0.

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

Tabela 8. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Evoltra (klofarabina) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML)		
Stanowisko RP nr 214/2013 z dn. 10.10.2013	Rekomendacja Prezesa/Stnowisko Rady w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej: klofarabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C92.0.	
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 137/2013 z dn. 14.10.2013	Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: klofarabina w rozpoznaniach	Zalecenia: Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej klofarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.92.0.

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C. 92. 0. Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją klofarabiny w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej do momentu ewentualnego podjęcia decyzji o utworzeniu programu lekowego. Lek w wybranych sytuacjach klinicznych jest jedyną opcją terapeutyczną.	Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadną refundację klofarabiny w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej. Odnalezione dowody naukowe wskazują iż zastosowanie klofarabiny, zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej wiąże się z uzyskaniem korzyści w zakresie odpowiedzi na leczenie (całkowita remisja). Dodatkowo lek ten poszerza spektrum dostępnych interwencji w ostrej białaczce szpikowej. Docelowo zasadne wydaje się utworzeniu programu lekowego obejmującego podanie klofarabiny w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.
Evoltra (klofarabina) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL)		
Stanowisko RP nr 137/2012 z dn. 18.12.2012 Rekomendacja Prezesa Agencji nr 127/2012 z dn. 18.12.2012	Rekomendacja Prezesa/Stnowisko Rady w sprawie zasadności finansowania: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Evoltra (klofarabina) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów. Jednocześnie Rada uważa za zasadne objęcie refundacją leku Evoltra (klofarabina) we wskazaniu w ramach programu lekowego. Do czasu utworzenia programu lek powinien być utrzymany do refinansowania w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.	Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Evoltra we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, do finansowania ze środków publicznych w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.
Stanowisko RK nr 3/2012 z dn. 16.01.2012 Rekomendacja Prezesa Agencji nr 2/2012 z dn. 16.01.2012	Rekomendacja Prezesa/Stnowisko Rady w sprawie zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej „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. Zalecenia: 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.	Zalecenia: 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.
Stanowisko RK nr 41/12/2009 z dn. 08.06.2009	Stanowisko w sprawie finansowania klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży Zalecenia: RK rekomenduje niefinansowanie ze środków	Nie dotyczy.

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	publicznych klofarabiny w leczeniu ALL, w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.	
Vidaza (azacytydyna) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML)*		
Stanowisko RP nr 46/2013 z dn. 25.02.2013 Rekomendacja Prezesa nr 30/2013 z dn. 25.02.2013	<p>Stanowisko Rady/ Rekomendacja Prezesa w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego: podanie azacytydyny (Vidaza) w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową.</p> <p>RP uznaje za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia: podanie azacytydyny w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, CMML, AML.</p> <p>Azacytydyna powinna być umieszczona w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii i wydawana bezpłatnie dla pacjenta, pod warunkiem obniżenia ceny leku poniżej progu efektywności kosztowej.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania azacytydyny w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z: MDS, CMML, AML. W opinii Prezesa Agencji wskazane jest pozostawienie azacytydyny w programie chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku poniżej progu efektywności kosztowej.</p>
Stanowisko RP nr 166/2013 z dn. 12.08.2013 Rekomendacja Prezesa nr 103/2013 z dn. 12.08.2013	<p>Stanowisko Rady/ Rekomendacja Prezesa w sprawie oceny leku Vidaza we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową.</p>	
	<p>Rada uważa za zasadne objęcie refundacją leku Vidaza we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z: zespołami mielodysplastycznymi (MSD) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (IPSS), przewlekłą białaczką mielomonocytową (CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, ostra białaczka szpikową (AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją WHO, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, w celu obniżenia kosztów terapii do poziomu efektywności kosztowej.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Vidaza we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z: zespołami mielodysplastycznymi (MSD) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (IPSS), przewlekłą białaczką mielomonocytową (CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, ostra białaczka szpikową (AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją WHO, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p>

3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do trzech ekspertów. Do momentu zakończenia prac (10.03.2014) na raporcie nie otrzymano odpowiedzi od żadnego eksperta.

Poniżej zostały przedstawione opinie ekspertów dołączone do zlecenia Ministerstwa Zdrowia z dnia 29.11.2013, znak: MZ-PLA-460-19199-60/DJ/13.

Konsultant Krajowy Prof. Dr hab. Wiesław W. Jędrzejczak przedstawił następujące stanowisko:

„Przy tej cenie leku korzyści z jego potencjalnego zastosowania są zbyt małe, aby uzasadnić jego rutynowe refundowanie. Zastosowanie leku może być rozważane i celowe w indywidualnych przypadkach natomiast brak jest danych pozwalających umieścić lek w określonej sytuacji klinicznej w algorytmie postępowania. Należy poczekać, aż zostaną wykonane dalsze badania, w tym, badania bezpośrednio porównujące klofarabinę z innymi lekami o podobnej budowie w rozważanym wskazaniu”.

Stanowisko Stowarzyszenie Polska Grupa Białaczkowa Dorosłych – [REDAKT]

„W czasie ostatniej konferencji PALG 8/9 11 2013 w Warszawie sprawa zasadności zmiany sposobu refundacji leku klofarabina była omawiana w czasie sesji poświęconej leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML), w dyskusji po wykładzie prof. Allana Burnetta oraz na posiedzeniu Zarządu PALG. Wnioski z dyskusji można stwierdzić następująco:

- 1. Klofarabina jest bardzo obiecującym lekiem z grupy analogów puryn, bardzo podobnym w budowie chemicznej do kładrybiny produkowanej i dostępnej w Polsce. Polski program leczenia indukującego remisję – akronim DAC opracowany w wielośrodkowym badaniu PALG u około 2000 pacjentów i opisany we wcześniejszych publikacjach w Leukemia i w Journal of Clinical Investigations 2012 został uznany NCCN w 2013 za program referencyjny leczenia pierwszo-liniowego AML (rekomendacja najwyższej kategorii 1). Klofarabina jest przedmiotem dużego zainteresowania w związku z obiecującymi wynikami wstępnych badań 2 fazy (Nazha A 2013). Obecnie jest w trakcie badań prospektywnych fazy 1/2 między innymi przez grupy EORTC i GIMEMA. Są publikacje przemawiające za użytecznością kładrybiny u osób starszych bez możliwości pełnego leczenia w oparciu o małe grupy chorych (Tran H i wsp 2013). Zatem na ustalenie wskazań w leczeniu pierwszej linii musimy poczekać.*
- 2. Doświadczenia własne ze stosowaniem klofarabiny są w Polsce małe. PALG proponował przeprowadzenie odpowiednich badań i porównania z naszym programem DAC w okresie gdy lekiem dysponował Genzyme. Ostatecznie nie doszło do takich badań, gdyż jak nas poinformowano, prowadzone już były inne badania.*
- 3. Klofarabina jest lekiem skutecznym w leczeniu drugiej linii, co wykazano w kilku badaniach u dzieci z AML, jak również u dorosłych. Opisano zastosowanie w ramach leczenia, kondycjonującego/przygotowawczego przed przeszczepem alogenicznym (Andersson BS -2010, Lookc F 2013). Są zatem argumenty przemawiające za tym, że lek powinien być dostępny w przypadkach opornych na inne leczenie. W Polsce mamy trochę inną sytuację niż w krajach w których stosowane jest pierwszo-liniowe leczenie DA. Polski program DAC zawiera w składzie analog puryn o bardzo podobnej budowie, czyli kładrybinę. Niema jak dotąd dowodów, że w przypadku oporności na DAC program zawierający w składzie pokrewny lek klofarabinę okaże się skuteczny. Wymagało by to odpowiednich badań.”*

Podsumowując w wypowiedziach przedstawionych, w czasie konferencji PALG wskazywano na potrzebę uzyskania wyników prospektywnych badań klofarabiny, co umożliwiło by ustalenie jej pozycji w programach refundacji. Zanim badania takie zostaną przedstawione, wskazane jest aby lek był dostępny w uzasadnionych przypadkach z opornością na programy standardowe. Racjonalne było by wtedy aby w razie oporności na DAC, leczenie drugiej linii programem zawierającym klofarabinę, było prowadzone w ramach obserwacyjnego badania klinicznego. Pozwoliło by to na wstępne ustalenie skuteczności klofarabiny w przypadku oporności na kładrybinę i zależnie od wyniku, podjęcie dalszych decyzji odnośnie refundacji.

Reasumując, obaj eksperci są zgodni, że potrzebne są dalsze badania nad oceną skuteczności i bezpieczeństwa stosowania klofarabiny u pacjentów z AML. Zawróno Prof. dr hab. W. Jędrzejczak jak i [REDAKT] są zdania, że klofarabina powinna być stosowana w uzasadnionych i indywidualnych przypadkach, ponieważ z uwagi na brak danych nie można obecnie umieścić leku w określonym wskazaniu.

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniach 17-19 lutego 2014 roku przeprowadzono aktualizację wyszukiwania rekomendacji klinicznych odnoszących się do leczenia klofarabiny we wskazaniu ostra białaczka szpikowa z użyciem słów kluczowych: *clofarabine, evoltra, acute myeloid leukemia, aml, acute myelogenous leukemia*.

Przeszukano następujące bazy danych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- TRIP Database,
- Guidelines Advisory Committee,
- National Guideline Clearinghouse,
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NIHCE),
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).
- Polska Unia Onkologiczna (PUO)
- National Cancer Institute (NCI)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- National Comprehensive Cancer Network(NCCN)

Wyszukane rekomendacje zweryfikowano pod kątem zgodności z technologią interwencyjną. Informacje na temat zastosowania klofarabiny w leczeniu ostrej białaczki szpikowej przedstawiono w Tabeli poniżej.

Tabela 9. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji	Uwagi			
<p>NCCN 2013 USA</p> <p>Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute Myeloid Leukemia Version 2.2013</p>	<p>Klofarabina jest rekomendowana w leczeniu indukcyjnym pacjentów z nowo zdiagnozowanym AML w wieku ≥ 60 lat z 0 - 2 punktami w skali ECOG z/bez towarzyszących schorzeń (lekozależna AML/MDS/ niekorzystnymi markerami cytogenetycznymi lub molekularnymi) jako jedna z opcji terapii (kategoria rekomendacji 2B). Z uwagi, że lek jest eliminowany z organizmu przez nerki może być stosowany jedynie u pacjentów pomiędzy 60-70 r.ż. z niezaburzonym klirensen nerkowym 60 mL/min. Klofarabina nie jest rekomendowana dla starszych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p>Klofarabina jest rekomendowana jako jedna z opcji chemioterapii ratującej: → klofarabina (25 mg/m² daily for 5 days) + cytarabina (2 g/mdaily for 5 days) + GCSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów)</p> <p>W badaniu klinicznym 2 fazy z MD Anderson Cancer Center po zastosowaniu klofarabiny <i>i.v</i> przez pięć dni w grupie 112 pacjentów, całkowitą odpowiedź otrzymano u 46%, natomiast 30-dniowa śmiertelność wyniosła 10%. Obecnie trwa też 3 faza badania klinicznego porównującego dwie terapie indukcyjne z zastosowaniem samej klofarabiny vs cytarabina/<i>daunorubicyna</i> u pacjentów powyżej 60 r.ż.</p> <p>Pacjenci do 60 roku życia</p> <p>Indukcja: udział w badaniu klinicznym; cytarabina (Ara-C) 100-200 mg/m² we wlewie ciągłym przez 7 dni, idarubicyna 12 mg/m² lub daunorubicyna (DNR) 90 mg/m² przez 3 dni; Ara-C 200 mg/m² we wlewie ciągłym przez 7 dni, DNR 60 mg/m² przez 3 dni, kladrybina 5 mg/m² przez 5 dni; duże dawki Ara-C (HiDAC) 2 g/m² co 12 godzin przez 6 dni lub 3 g/m² co 12 godzin przez 4 dni, idarubicyna 12 mg/m² lub DNR 60 mg/m² przez 3 dni.</p> <p>Konsolidacja po Ara-C w dawkach standardowych</p> <table border="1" data-bbox="343 1910 1257 2074"> <tr> <td data-bbox="343 1910 790 2074">Jeśli znacząca liczba resztkowych komórek blastycznych:schemat HiDAC; Ara-C w dawkach standardowych z idarubicyną/DNR; terapia jak w przypadku</td> <td data-bbox="790 1910 1066 2074">Jeśli znacząca cytoredukcja z niskim odsetkiem resztkowych komórek blastycznych → Ara-C w dawkach</td> <td data-bbox="1066 1910 1257 2074">Jeśli wystąpiła hipoplacja → brak terapii.</td> </tr> </table>	Jeśli znacząca liczba resztkowych komórek blastycznych:schemat HiDAC; Ara-C w dawkach standardowych z idarubicyną/DNR; terapia jak w przypadku	Jeśli znacząca cytoredukcja z niskim odsetkiem resztkowych komórek blastycznych → Ara-C w dawkach	Jeśli wystąpiła hipoplacja → brak terapii.	<p>Rekomendacja wymienia klofarabinę jak opcję terapeutyczną leczenia AML</p>
Jeśli znacząca liczba resztkowych komórek blastycznych:schemat HiDAC; Ara-C w dawkach standardowych z idarubicyną/DNR; terapia jak w przypadku	Jeśli znacząca cytoredukcja z niskim odsetkiem resztkowych komórek blastycznych → Ara-C w dawkach	Jeśli wystąpiła hipoplacja → brak terapii.			

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji			Uwagi
	niepowodzenia indukcji.	standardowych z idarubicyną/DNR.		
	<p>W przypadku uzyskania odpowiedzi całkowitej (CR) → przejście do schematów poremisyjnych.</p> <p>W przypadku braku CR: leczenie w ramach badań klinicznych; przeszczep szpiku/komórek krwiotwórczych z krwi (HSCT); HiDAC (jeśli nie stosowany wcześniej) ± idarubicyna/DNR; najlepsze leczenie wspomagające (BSC); przejście do schematów ratunkowych.</p>			
	Konsolidacja po HiDAC			
	Jeśli znacząca liczba resztkowych komórek blastycznych: leczenie w ramach badań klinicznych; przeszczep szpiku/komórek krwiotwórczych z krwi (HSCT); BSC; przejście do schematów ratunkowych .	<p>Jeśli znacząca cytoredukcja z niskim odsetkiem resztkowych komórek blastycznych lub hipoplazja → brak terapii.</p> <p>W przypadku uzyskania odpowiedzi całkowitej → przejście do schematów poremisyjnych. Jeśli nie udało się osiągnąć odpowiedzi całkowitej: leczenie w ramach badań klinicznych; przeszczepienie szpiku/komórek krwiotwórczych z krwi (HSCT); BSC; przejście do schematów ratunkowych.</p>		
	Schematy poremisyjne			
	Przy ryzyku korzystnym (zgodnie z definicją z rekomendacji): leczenie w ramach badań klinicznych; 3-4 cykle HiDAC 3 g/m ² w 3-godzinny wlew co 12 godzin w dniach 1, 3, 5; 1-2 konsolidacyjne cykle HiDAC, następnie autologiczny HSCT.	Przy ryzyku pośrednim: leczenie w ramach badań klinicznych; HSCT; 3-4 cykle 1,5-3 g/m ² w 3-godzinny wlew co 12 godzin w dniach 1, 3, 5; 1-2 konsolidacyjne cykle HiDAC, następnie autologiczny HSCT.	Przy ryzyku wysokim lub chorobach współwystępujących: leczenie w ramach badań klinicznych; HSCT.	
	<p>Schematy ratunkowe kladrybina, Ara-C, GCSF ± mitoksantron lub idarubicyna; HiDAC (jeśli nie stosowano wcześniej) ± antracyklina; fludarabina, Ara-C, GCSF ± idarubicyna; etopozyd, Ara-C ± mitoksantron; klofarabina + Ara-C + GCSF.</p> <p>U pacjentów nietolerujących powyższych schematów agresywnych → niskie dawki Ara-C lub azacytydyna lub decytabina.</p>			
	<u>Pacjenci powyżej 60 roku życia</u>			
	Indukcja			
	Sprawność (<i>Performance Status, PS</i>) 0-2: leczenie w ramach badań klinicznych; Ara-C 100-200 mg/m ² we wlewie ciągłym przez 7 dni, idarubicyna 12 mg/m ² lub DNR 45-90 mg/m ² (45-60 mg/m ² , jeśli niekorzystne markery molekularne i cytogenetyczne, wcześniejszy MDS, AML związany z terapią) przez 3 dni lub mitoksantron 12 mg/m ² → następnie schematy poindukcyjne ; nisko-intensywna chemioterapia – podskórnie Ara-C, azacytydyna, decytabina; średnio-intensywna chemioterapia – klofarabina .	PS > 2: leczenie w ramach badań klinicznych; nisko-intensywna chemioterapia – podskórnie Ara-C, azacytydyna, decytabina; BSC.	PS 0-3 ze znaczącymi chorobami współwystępującymi: nisko-intensywna chemioterapia – podskórnie Ara-C, azacytydyna, decytabina; BSC.	

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji	Uwagi		
	<p>Schematy poindukcyjne Jeśli wystąpi hipoplazja → brak terapii → przejście do schematów poremisyjnych. Jeśli występują resztkowe komórki blastyczne: leczenie w ramach badań klinicznych; Ara-C w dawkach standardowych, idarubicyna lub DNR lub mitoksantron; nisko-intensywny HSCT, jeśli możliwy; brak terapii; BSC.</p> <p>Po schematach indukcyjnych (i poindukcyjnych) → przejście do schematów poremisyjnych.</p> <table border="1" data-bbox="344 488 1257 752"> <tr> <td data-bbox="344 488 943 752"> Wystąpienie CR: leczenie w ramach badań klinicznych; nisko-intensywny HSCT; 1-2 cykle Ara-C 100-200 mg/m² przez 5-7 dni ± idarubicyna/DNR; 1-2 cykle Ara-C 1-1,5 g/m² przez 4-6 dni (pacjenci z dobrym PS, ryzykiem korzystnym lub normalnym kariotypem z korzystnymi markerami molekularnymi); nisko-intensywna chemioterapia – azacytydina, decytabina co 4-6 tygodni, aż do progresji. </td> <td data-bbox="943 488 1257 752"> Brak CR: leczenie w ramach badań klinicznych; nisko-intensywny HSCT w ramach badań klinicznych; BSC. </td> </tr> </table>	Wystąpienie CR: leczenie w ramach badań klinicznych; nisko-intensywny HSCT; 1-2 cykle Ara-C 100-200 mg/m ² przez 5-7 dni ± idarubicyna/DNR; 1-2 cykle Ara-C 1-1,5 g/m ² przez 4-6 dni (pacjenci z dobrym PS, ryzykiem korzystnym lub normalnym kariotypem z korzystnymi markerami molekularnymi); nisko-intensywna chemioterapia – azacytydina, decytabina co 4-6 tygodni, aż do progresji.	Brak CR: leczenie w ramach badań klinicznych; nisko-intensywny HSCT w ramach badań klinicznych; BSC.	
Wystąpienie CR: leczenie w ramach badań klinicznych; nisko-intensywny HSCT; 1-2 cykle Ara-C 100-200 mg/m ² przez 5-7 dni ± idarubicyna/DNR; 1-2 cykle Ara-C 1-1,5 g/m ² przez 4-6 dni (pacjenci z dobrym PS, ryzykiem korzystnym lub normalnym kariotypem z korzystnymi markerami molekularnymi); nisko-intensywna chemioterapia – azacytydina, decytabina co 4-6 tygodni, aż do progresji.	Brak CR: leczenie w ramach badań klinicznych; nisko-intensywny HSCT w ramach badań klinicznych; BSC.			
GMCCN 2011 hrabstwa Greater Manchester i Cheshire	<p>Klofarabina jest rekomendowana jako opcja leczenia nawrotu AML u pacjentów dorosłych po pierwszej całkowitej remisji trwającej dłużej niż sześć miesięcy. Zaleca się leczenie w ramach badań klinicznych.</p> <p>Indukcja: DNR 50 mg/m² w dniach 1, 3, 5, Ara-C 100 mg/m² co 12 godzin we wlewie dożylnym w dniach 1-10; DNR 50 mg/m² w dniach 1, 3, 5, Ara-C 100 mg/m² co 12 godzin we wlewie dożylnym w dniach 1-10, etopozyd 100 mg/m² w godzinnej infuzji w dniach 1-5.</p> <p>Schematy poindukcyjne: amsakryna 100mg/m² w godzinnej infuzji w dniach 1-5, Ara-C 200mg/m² we wlewie dożylnym w dniach 1-5, etopozyd 100mg/m² w czterogodzinnej infuzji w dniach 1-5; mitoksantron 10mg/m² w godzinnej infuzji w dniach 1-5, Ara-C 1,0g/m² co 12 godzin w dwugodzinnej infuzji w dniach 1-3.</p> <p>Nawrót</p> <table border="1" data-bbox="344 1115 1257 1290"> <tr> <td data-bbox="344 1115 651 1290"> CR < 6 miesięcy: opieka paliatywna lub leczenie w ramach badań klinicznych. </td> <td data-bbox="651 1115 1257 1290"> CR > 6 miesięcy: FLAG/FLAG-IDA - fludarabina 30mg/m² w dniach 2-6, Ara-C 2g/m² przez cztery godziny w dniach 2-6, idarubicyna 8mg/m² w dniach 4-6, G-CSF podskórnie w dniach 1-7, następnie konsolidacja i HSCT; pacjenci z CR > 1 roku – można powtórzyć schematy indukujące. </td> </tr> </table>	CR < 6 miesięcy: opieka paliatywna lub leczenie w ramach badań klinicznych.	CR > 6 miesięcy: FLAG/FLAG-IDA - fludarabina 30mg/m ² w dniach 2-6, Ara-C 2g/m ² przez cztery godziny w dniach 2-6, idarubicyna 8mg/m ² w dniach 4-6, G-CSF podskórnie w dniach 1-7, następnie konsolidacja i HSCT; pacjenci z CR > 1 roku – można powtórzyć schematy indukujące.	Rekomendacja wymienia klofarabinę jako opcję terapeutyczną leczenia AML
CR < 6 miesięcy: opieka paliatywna lub leczenie w ramach badań klinicznych.	CR > 6 miesięcy: FLAG/FLAG-IDA - fludarabina 30mg/m ² w dniach 2-6, Ara-C 2g/m ² przez cztery godziny w dniach 2-6, idarubicyna 8mg/m ² w dniach 4-6, G-CSF podskórnie w dniach 1-7, następnie konsolidacja i HSCT; pacjenci z CR > 1 roku – można powtórzyć schematy indukujące.			
PUO 2011 Polska Źródła finansowania: brak informacji na temat źródła finansowania Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych	<p><u>Leczenie indukujące remisję u dorosłych pacjentów</u> Polichemioterapia indukująca remisję (tab. 14) u chorych z ostrą białaczką szpikową jest zwykle oparta na skojarzeniu antracykliny podawanej przez 3 dni oraz cytarabiny (Ara-C) stosowanej przez 7 dni (tzw. program 3 + 7). Stosuje się różne warianty tego leczenia polegające na: dodaniu trzeciego leku, na przykład 2-CDA, klofarabiny, fludarabiny, etopozydu lub 6-tioguaniny.</p> <p>Leczenie ostrych białaczek szpikowych nawrotowych u dorosłych pacjentów W ramach programów badawczych ocenia się skuteczność nowszych leków o ukierunkowaniu molekularnym, koniugaty przeciwciał monoklonalnych i nowe pochodne puryn (klofarabina, kladribina). Rokowanie w postaciach nawrotowych zależy od czasu trwania CR, grupy ryzyka cytogenetycznego przy rozpoznaniu, wcześniejszego zastosowania przeszczepienia szpiku i od wieku.</p> <p>W zaleceniach PUO 2011 nie wymienia się klofarabiny jako opcji terapeutycznej w leczeniu AML w populacji pediatrycznej.</p> <p>Jeśli jest to możliwe, lepiej prowadzić leczenie w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Dobór programu leczenia zależy od stanu biologicznego pacjenta. U pacjentów do 60. roku życia stosuje się programy zmierzające do wyleczenia; u osób starszych jest to możliwe przy dobrym stanie biologicznym i bez współistniejących innych chorób.</p> <p>Konsolidacja remisji całkowitej Najczęściej stosowane jest podanie 3 (do 4) cykli wysokodawkowanego (HD) Ara-C: Ara-C 2–3 g/m² co 12 godzin w 3-godzinnej infuzji w dniach 1, 3, 5. Podobną wartość konsolidacji ma terapia złożona z jednego cyklu HD Ara-C i jednego z dodaniem mitoksantronu — HAM: Ara-C 2–3 g/m² co 12 godzin w 3-godzinnej infuzji w dniach 1, 3, 5; HAM: Ara-C 1,5 g/m² (infuzja 3-godzinna) (w dniach 1–3) i mitoksantron 10 mg/m² i.v. w dniach 3–5.</p>	Rekomendacja wymienia klofarabinę jako opcję terapeutyczną leczenia AML		

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji	Uwagi
	<p>Postępowanie po leczeniu indukującym remisję</p> <p>Leczenie po indukcji zależy od uzyskania stanu remisji i od grupy ryzyka, do której zalicza się pacjent. Jeżeli uzyska się odpowiedź całkowitą (CR), to zależnie od grupy ryzyka (wg European LeukemiaNet) zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przy ryzyku korzystnym: konsolidację opartą na wysokich dawkach Ara-C (3–4 cykle HD Ara-C lub 1 x HD Ara-C i 1 x HAM). Następnie można brać pod uwagę 3 opcje: 1) leczenie podtrzymujące; 2) autotransplantację szpiku lub komórek krwiotwórczych z krwi (AutoHSCT); 3) leczenie w ramach prospektywnych badań klinicznych; • przy ryzyku pośrednim: 1) alloprzeszczepienie szpiku/komórek krwiotwórczych z krwi (AlloHSCT) od zgodnego dawcy lub w razie braku dawcy 2 cykle konsolidacji i AutoHSC; 2) 3–4 cykle konsolidacyjne; 3) leczenie w ramach prospektywnych badań klinicznych; • przy ryzyku wysokim: 1) AlloHSCT; 2) leczenie najlepiej prowadzić w ramach prospektywnych badań; 3) w razie niemożliwości wykonania opcji 1 i 2 zastosować 2 cykle konsolidacyjne i AutoHSCT. <p>Jeżeli uzyska się remisję częściową (PR) uzasadnione jest powtórzenie tego samego bloku indukującego. Jeżeli nie udaje się uzyskać CR mimo 2-krotnego powtórzenia leczenia indukującego, białaczkę traktuje się jako oporną i stosuje zestawy alternatywne zawierające zwykle wysokie dawki Ara-C oraz inne leki.</p>	
<p>ELN 2010 Europa finansowanie: Unia Europejska, Szósty Program Ramowy</p>	<p><u>Pacjenci w wieku 18-60</u></p> <p>Indukcja - antracyklina (DNR co najmniej 60 mg/m² lub idarubicyna 10-12 mg/m² lub mitoksantron 10-12 mg/m²) przez 3 dni, Ara-C 100-200 mg/m² we wlewie ciągłym przez 7 dni.</p> <p>Schematy por emisyjne: przy ryzyku korzystnym – powtarzane cykle Ara-C 3 g/m² c 12 godzin w dniach 1, 3, 5 (HiDAC); przy ryzyku pośrednim – 3-4 cykle HiDAC, następnie rozważanie allogenicznego HSCT; przy ryzyku niekorzystnym – allogeniczny HSCT.</p> <p>Choroba oporna: HiDAC z/bez antracykliny (jeśli nie używane wcześniej), następnie allogeniczny HSCT; pacjenci z przeciwwskazaniami do HSCT – leczenie w ramach badań klinicznych.</p> <p>Nawrót: HSCT poprzedzone jednym z poniższych schematów: 3 g/m² Ara-C co 12 godzin w dniach 1, 3, 5, 7, DNR 50 mg/m² lub idarubicyna 10 mg/m² w dniach 2, 4, 6; 2-3 g/m² Ara-C co 12 godzin przez 6 dni; mitoksantron 10 mg/m², etopozyd 100 mg/m² przez 5 dni.</p> <p><u>Pacjenci powyżej 60 roku życia</u></p> <p>Indukcja</p> <p>Sprawność (<i>Performance Status</i>) 0-2 i brak chorób współistniejących: DNR 45-60 mg/m² lub inna antracyklina w równoważnej dawce przez 3 dni, Ara-C 100-200 mg/m² we wlewie ciągłym przez 7 dni; redukcja dawki wg indywidualnych wskazań.</p> <p>Schematy poremisyjne</p> <p>Pacjenci bez niekorzystnych czynników cytogenetycznych, z dobrą sprawnością (PS) i bez znaczących chorób współistniejących: standardowa indukcja (antracyklina i Ara-C), następnie konsolidacja w zmniejszonych dawkach.</p> <p>Pacjenci powyżej 75 roku życia (prawdopodobnie także powyżej 65 roku życia), PS 2-3, z chorobami współistniejącymi i niesprawnością narządów: niskie dawki Ara-C 20 mg dwa razy dziennie s.c. przez 10 dni; hydroksymocznik lub BSC.</p> <p>U pacjentów powyżej 75 roku życia, z dobrym PS, bez chorób współistniejących i w zależności od czynników cytogenetycznych oraz typu AML można rozważyć zastosowanie standardowej chemioterapii.</p> <p>Nawrót - można rozważać podanie gemtuzumabu.</p> <p>Zgodnie z informacjami zawartymi w rekomendacji American Society of Hematology opracowanej przez panel ekspertów European LeukemiaNet z 2010 r. klofarabina jest obecnie jedną z badanych terapii mających na celu poprawę skuteczności i efektywności obecnych strategii leczenia indukcyjnego ludzi starszych.</p>	<p>Rekomendacja wymienia klofarabinę jako opcję terapeutyczną leczenia AML</p>
<p>ESMO 2010 Europa</p> <p>Źródła</p>	<p>Jeżeli to możliwe leczenie powinno być prowadzone w ramach badań klinicznych w wyspecjalizowanych ośrodkach.</p> <p>Leczenie indukcyjne (intensywne) powinno składać się z DNR i Ara-C. Nie istnieje standard postępowania postremisyjnego. Pacjenci niekwalifikujący się do</p>	<p>Rekomendacja nie wymienia klofarabiny jako leku</p>

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji	Uwagi
finansowania: brak informacji na temat źródła finansowania	<p>AlloHSCT powinni otrzymać intensywną terapię konsolidacyjną, najlepiej zawierającą wysokie dawki Ara-C. Pacjenci z korzystnym ryzykiem nawrotu ($\leq 35\%$) – niezalecany AlloHSCT w czasie pierwszej remisji. Pacjenci z ryzykiem pośrednim i wysokim – zalecany AlloHSCT, jeśli pozwala na to stan pacjenta. U starszych pacjentów można stosować zmniejszone dawki chemioterapeutyków.</p> <p>Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia intensywnego powinni otrzymać najlepsze leczenie wspomagające (BSC) lub leczenie paliatywne. Pacjenci nieodpowiadający na 1-2 cykle leczenia indukcyjnego – można rozważyć AlloHSCT, ale prawdopodobieństwo powodzenia jest niewielkie. W razie przeciwwskazań BSC lub leczenie paliatywne. U pacjentów ze wznową po remisji można zastosować ponownie leczenie indukcyjne, przy czym im dłuższy czas remisji, tym większe prawdopodobieństwo powodzenia terapii.</p>	stosowanego w AML
AHS 2009 Alberta, Kanada Źródła finansowania: brak informacji na temat źródła finansowania	<p><u>Pacjenci do 65 roku życia</u></p> <p>Indukcja: schemat 7&3 - Ara-C 200 mg/m² dziennie w indukcji ciągłej w dniach 1-7, idarubicyna 12 mg/m² lub DNR 60 mg/m² w dniach 1-3.</p> <p>Reindukcja (jeśli nie osiągnięto CR po jednym cyklu): powtórzenie 7&3; schemat NOVE - mitoksantron 10 mg/m² dziennie w dniach 1-5, etopozyd 100 mg/m² dziennie w dniach 1-5; schemat FLAG-Ida - fludarabina 30 mg/m² dziennie w dniach 1-5, Ara-C 2 g/m² dziennie w dniach 1-5, idarubicyna 10 mg/m² dziennie w dniach 1-3, G-CSF 300 µm s.c. raz dziennie od 7 dnia; schemat HiDAC- Ara-C 3 g/m² co 12 godzin w dniach 1,3 i 5.</p> <p>Konsolidacja (jeśli osiągnięto CR): przy ryzyku korzystnym (zgodnie z definicją ze s. 6 rekomendacji) – 2-3 cykle HiDAC; przy ryzyku pośrednim – mieloablacyjny przeszczep szpiku od spokrewnionego dawcy po jednym cyklu HiDAC; w razie braku dawcy 2-3 cykle HiDAC z jednoczesnym poszukiwaniem dawcy niespokrewnionego – przeszczep można rozważać, jeśli uda się znaleźć dawcę przed 3. cyklem; przy ryzyku wysokim – allogeniczny przeszczep szpiku najszybciej jak to możliwe, od dawcy spokrewnionego lub nie; w czasie poszukiwań dawcy do trzech cykli HiDAC; należy rozważyć przeszczep krwi pępowinowej.</p> <p>Nawrót: reindukcja – jeśli remisja była dłuższa niż 1 rok - 7&3; w przypadku krótszej remisji – NOVE, FLAG-Ida lub HiDAC; przeszczep szpiku/komórek krwiotwórczych po osiągnięciu CR, jeśli nie był przeprowadzony przy pierwszej CR.</p> <p>Opieka paliatywna</p> <p>Jeśli stan pacjenta nie pozwala na agresywne leczenie, nie osiągnięto CR lub wystąpił nawrót (szczególnie po allogenicznym przeszczepie szpiku).</p> <p><u>Pacjenci powyżej 65 roku życia</u></p> <p>Opieka paliatywna</p> <p>Z uwagi na wiek pacjentów i choroby współwystępujące najlepsze leczenie wspomagające (BSC) może być preferowaną formą terapii. W skład BSC może wchodzić podanie hydroksymoczniku lub Ara-C w niskich dawkach, w celu przeciwdziałania skutkom zwiększonej liczby białych krwinek.</p> <p>Indukcja: U pacjentów z ECOG ≤ 2 i o ile choroby współwystępujące na to pozwalają, zaleca się standardowy schemat 7&3.</p> <p>Konsolidacja (jeśli osiągnięto CR): Opinie ws. stosowania kursów konsolidacyjnych w tej grupie pacjentów są niejednoznaczne. Dowody naukowe wskazują na przewagę chemioterapii w niskich dawkach nad chemioterapią intensywną. Pośrednie dawki Ara-C można rozważać u pacjentów dobrze znoszących terapię, z prawidłowo funkcjonującymi nerkami i dobrym lub normalnym kariotypem. U pacjentów z kariotypem wysokiego ryzyka konsolidacja nie przedłuża przeżycia.</p> <p>Nawrót: BSC, o ile nie jest dostępne leczenie w ramach badań klinicznych.</p>	Rekomendacja nie wymienia klofarabiny jako leku stosowanego w AML
ASBMT 2008 USA Źródła finansowania: brak informacji	<p>Rekomendacja dotyczy stosowania przeszczepu szpiku/komórek krwiotwórczych z krwi w przebiegu AML.</p> <p>AutoHSCT nie wykazuje przewagi w stosunku do chemioterapii. AlloHSCT wykazuje przewagę w stosunku do chemioterapii w grupie pacjentów < 55 roku życia z wysokim ryzykiem cytogenetycznym. Brak dowodów pozwalających rekomendować AlloHSCT u pacjentów z ryzykiem pośrednim, ale taką terapię można rozważać.</p>	Rekomendacja nie wymienia klofarabiny jako leku stosowanego w AML

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji	Uwagi
CCO 2008 Ontario, Kanada finansowanie: Ontario Ministry of Health and Long-Term Care	Rekomendacja dotyczy leczenia pacjentów > 55 roku życia. Zalecana jest intensywne chemioterapia, jeśli pozwala na to stan pacjenta i choroby współwystępujące. Nie wykazano przewagi konkretnej antracykliny w fazie indukcji. Brak dowodów do wydania rekomendacji ws. kursów konsolidacyjnych w podgrupie starszych pacjentów. Konsensus <i>Hematology Disease Site Group</i> zaleca co najmniej jeden cykl standardowych lub pośrednich dawek Ara-C, z lub bez antracykliny. W ramach opieki paliatywnej zalecane są niskie dawki Ara-C. Nie zaleca się stosowania G-CSF lub GM-CSF.	Rekomendacja nie wymienia klofarabiny jako leku stosowanego w AML
BSH 2006 Wielka Brytania finansowanie: Leukaemia Research Fund of Great Britain i European LeukemiaNet	O ile to możliwe leczenie powinno być prowadzone w ramach badań klinicznych. Indukcja DNR 45-60 mg/m ² przez 3 dni, Ara-C 200 mg/m ² w bolusie w dwóch dawkach podzielonych lub we wlewie przez 12 godzin przez 7-10 dni; niskie dawki Ara-C u pacjentów, którzy nie zdecydują się na standardową chemioterapię; BSC u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii. Schematy poremisyjne: różne schematy chemioterapii konsolidacyjnej, w tym te wykorzystane do indukcji remisji; autologiczny lub allogeniczny HSCT. Klofarabina wymieniona jest jako jedna z obiecujących strategii leczenia u pacjentów z nawrotem AML.	Klofarabina wymieniona jest jako jedna z obiecujących strategii leczenia u pacjentów z nawrotem AML.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniach 11-12 września 2013 roku przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia. W dniach 17-19 lutego 2014 roku przeprowadzono aktualizację wyszukiwania badań rekomendacji refundacyjnych na stronach:

- CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Kanada);
- DIMDI – German Institute of Medical Documentation and Information (Niemcy);
- HAS - Haute Autorité de Santé (Francja);
- MSAC – Medical Services Advisory Committee (Australia);
- NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence (Wielka Brytania);
- ONTARIO – Ministry of Health and Long-Term Care (Kanada);
- PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Australia);
- PHARMAC – Pharmaceutical Management Agency (Nowa Zelandia);
- PTAC - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (Nowa Zelandia);
- SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Szkocja);
- SMC - Scottish Medicines Consortium (Szkocja);
- TLV- Agency for Pricing and Reimbursement of Drugs (Szwecja)

Tabela 10. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
PTAC (Nowa Zelandia) 2012	Oncology Agents and Immunosuppressants therapeutic group	PTAC rekomenduje finansowanie klofarabiny w opornych na leczenie nawrotach ostrej białaczki szpikowej lub ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów pediatrycznych. PTAC rozważa również rekomendacje finansowania klofarabiny u dorosłych pacjentów w tym samym wskazaniu.
NICE (Wielka Brytania) 2009	Draft scope for the proposed appraisal of clofarabine for the treatment of acute myeloid leukaemia	Przygotowano projekt rekomendacji klofarabiny we wskazaniu AML dla populacji z nieleczoną AML z gorszym rokowaniem dla których intensywne leczenie nie jest odpowiednia. Komparatory ujęte w projekcie: niska dawka cytarabiny, hydroksykarbamid, 6-merkaptopuryna, etopozyd. Punkty końcowe uwzględnione w rekomendacji: całkowity czas przeżycia, czas przeżycia wolny od progresji, odestek odpowiedzi, niekorzystne efekty leczenia, jakość życia. Koszty terapii będą rozliczane z perspektywy płatnika oraz pacjenta.

4.3. Podsumowanie rekomendacji

Tabela 11. Podsumowanie rekomendacji klinicznych i refundacyjnych

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	USA	NCCN 2013	+		Klofarabina jest rekomendowana w leczeniu indukcyjnym pacjentów z nowo zdiagnozowanym AML w wieku ≥ 60 lat Klofarabina jako opcja chemioterapii ratującej
	Wielka Brytania	GMCCN 2011	+		Klofarabina jest rekomendowana jako opcja leczenia nawrotu AML u pacjentów dorosłych po pierwszej całkowitej remisji trwającej dłużej niż sześć miesięcy.
	Polska	PUO 2011	+		Klofarabina jest wymieniana jako wariant w leczeniu skojarzonym w schemacie Ara-C
	Europa	ELN 2010			Klofarabina jest obecnie jedną z badanych terapii mających na celu poprawę skuteczności i efektywności obecnych strategii leczenia indukcyjnego ludzi starszych.
	Europa	ESMO 2010			Rekomendacja nie wymienia klofarabiny jako leku stosowanego w leczeniu AML
	Kanada	AHS 2009			Rekomendacja nie wymienia klofarabiny jako leku stosowanego w leczeniu AML
	USA	ASBMT 2008			Rekomendacja nie wymienia klofarabiny jako leku stosowanego w leczeniu AML
	Kanada	CCO 2008			Rekomendacja nie wymienia klofarabiny jako leku stosowanego w leczeniu AML
	Wielka Brytania	BSH 2006			Klofarabina wymieniona jest jako jedna z obiecujących strategii leczenia u pacjentów z nawrotem AML.
Rekomendacje refundacyjne	Nowa Zelandia	PTAC 2012	+		W opornych na leczenie nawrotach ostrej białaczki szpikowej lub ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów pediatrycznych
	Wielka Brytania	NICE 2009			Draft scope

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 9 dokumentów odnoszących się do rekomendowanych terapii stosowanych w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. Dwie z odnalezionych rekomendacji wymieniało klofarabinę, jako lek stosowany w badaniach klinicznych (European LeukemiaNet 2010 i British Society for Haematology 2006), a 3 spośród nich, NCCN 2013, PUO 2011 oraz Greater Manchester and Cheshire Cancer Network 2011, zalecały stosowanie klofarabiny w leczeniu dorosłych pacjentów z AML.

Odnaleziono także 1 rekomendację refundacyjną – PTAC z 2012 r., która pozytywnie odnosi się do finansowania klofarabiny stosowanej w opornych na leczenie nawrotach ostrej białaczki szpikowej lub ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów pediatrycznych. Odnaleziono również projekt rekomendacji klofarabiny we wskazaniu AML dla populacji z nieleczoną AML z gorszym rokowaniem dla których intensywna terapia nie jest odpowiednia. Komparatory ujęte w projekcie: niska dawka cytarabiny, hydroksykarbamid, 6-merkaptopuryna, etopozyd. Punkty końcowe uwzględnione w rekomendacji: całkowity czas przeżycia, czas przeżycia wolny od progresji, odestek odpowiedzi, niekorzystne efekty leczenia, jakość życia. Koszty terapii będą rozliczane z perspektywy płatnika oraz pacjenta.

5. Finansowanie ze środków publicznych

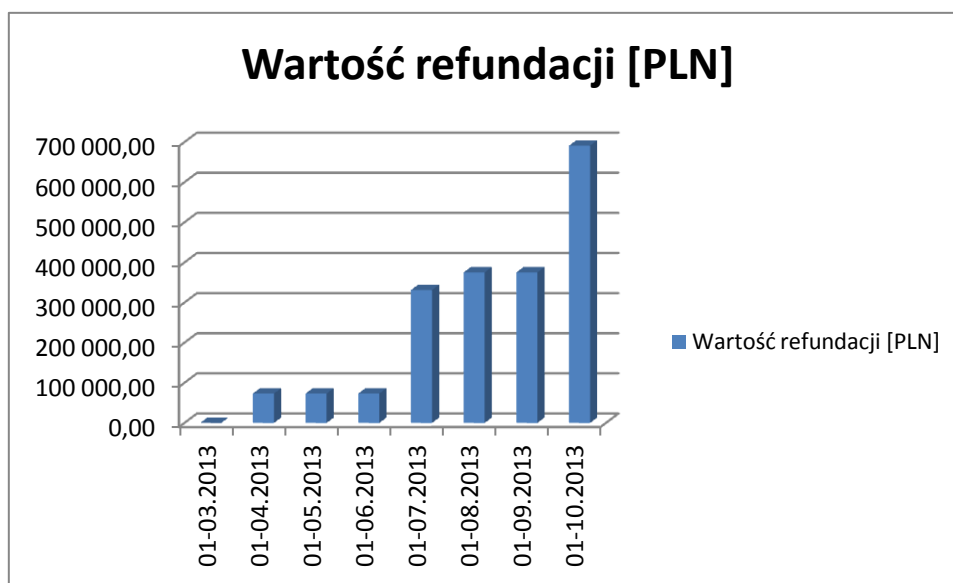
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Chemioterapia standardowa

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ, klofarabina we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporna na leczenie choroba 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, jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach wykazu „C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii.” Lek dostępny jest bezpłatnie, grupa limitowa 1111.0, Klofarabina, UCZ 6 905,52 PLN, wysokość limitu 7 250,80 PLN.

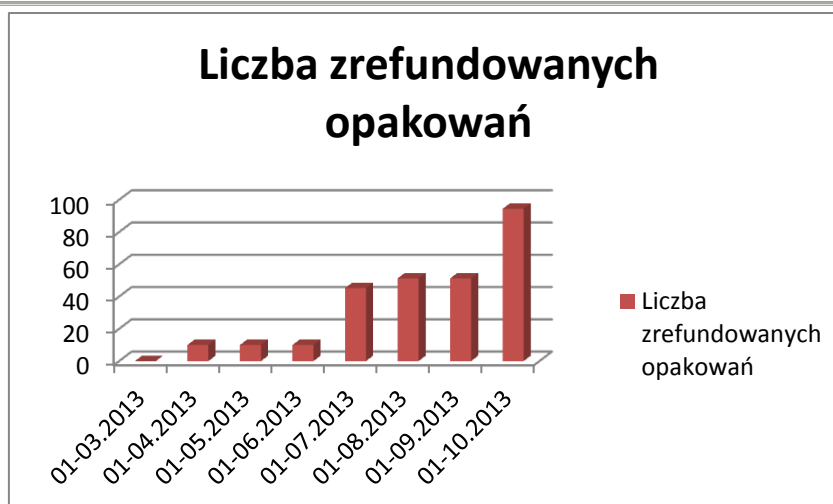
Klofarabina stosowana w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży (...) finansowana jest w ramach chemioterapii od 1 marca 2013 r.

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.



Rysunek 1. Wartość refundacji klofarabiny narastająco od marca do października 2013

Źródło: Komunikaty DGL dotyczących wartości refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php>



Rysunek 2. Liczba zrefundowanych opakowań klofarabiny narastająco od marca do października 2013

Źródło: Komunikaty DGL dotyczących wartości refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php>

Zgodnie z danymi NFZ, do najczęściej stosowanych w okresie 01-06.2013 r. substancji czynnych, finansowanych w ramach chemioterapii we wskazaniu 92.0 należą: cytarabina (liczba pacjentów stosujących n=182), daunorubicyna, kladribina (n=42), idarubicyna (n=33). Szczegółowe informacje wraz z kwotami refundacji zostały przedstawione w załączniku AWA-3 Dane NFZ.

Chemioterapia niestandardowa

Klofarabina stosowana w ostrej białaczce szpikowej (C92.0) jest finansowana w ramach programu lekowego: „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” (zgodnie z zapisami art. 70 Ustawy o refundacji nie dłużej niż do 31 grudnia 2014 r). Leczenie ostrej białaczki szpikowej (C92.0) klofarabiną nie jest ujęte w charakterystyce produktu leczniczego Evoltra.

Tabela 12. Kwoty refundacji substancji czynnej klofarabina, finansowanej w ramach chemioterapii niestandardowej we wskazaniu C92.0

Nazwa subst. czynnej	2011			2012			01-06.2013		
	L. zgód	L. pacjentów	Wartość zgód	L. zgód	L. pacjentów	Wartość zgód	L. zgód	L. pacjentów	Wartość zgód
Clo	4	4	425 730	12	10	1 132 515	2	2	178 736

Zgodnie z danymi NFZ, w 2012 w ramach chemioterapii niestandardowej zgodę na refundację leczenia klofarabiną we wskazaniu 92.0, otrzymało 10 pacjentów, łączny koszt leczenia wynosił 1 132 515 PLN. Wśród tych 10 pacjentów (7 było poniżej 18 rż., natomiast 3 było powyżej 18 rż.). W 2013 klofarabinę otrzymało 2 pacjentów, wszyscy byli powyżej 18 rż.

Ogółem w latach 2011, 2012, I-VI.2013 substancjami czynnymi we wskazaniu C92.0 w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa leczonych było odpowiednio: 39, 57 i 40 pacjentów.

Najczęściej stosowaną sub. czynną w ramach chemioterapii niestandardowej w 2012 we wskazaniu 92.0 była azacytydyna (n=41), klofarabina (n=10) i imatynib (n=4). Szczegółowe informacje wraz z kwotami refundacji zostały przedstawione w załączniku AWA-3 Dane NFZ.

Tabela 13. Koszt schematów stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z AML

Nazwa schematu	Substancja czynna	Dawkowanie	Ilość substancji w mg na dzień	Ilość substancji w mg na cykl	Koszt za 1 mg/mc	Koszt za cykl	Koszt za schemat [PLN]
Schemat z badania CLASSIC I: Ara-C + Clo	Cytarabina (Ara-C)	Ara-C 1 g/m ² przez 5 dni	1791,5	8957,3	0,088	791,8	130 687
	Klofarabina (Clo)	Clo 40 mg/m ² przez 5 dni	71,7	358,3	362,5	129 894,9	
Schemat z badania CLASSIC I: Ara-C	Cytarabina (Ara-C)	Ara-C 1 g/m ² przez 5 dni	1791,5	8957,3	0,088	791,8	792
program DAC-7	daunorubicyna (DNR)	DNR 60 mg/m ² i.v. w dniach 1–3	107,5	322,5	2,9	931,1	3 473
	Cytarabina (Ara-C)	Ara-C 200 mg/m ² c.i.v. w dniach 1–7	358,3	2508,0	0,088	221,7	
	kladribina (2-CDA)	2-CDA 5 mg/m ² infuzja 2-godzinna i.v. w dniach 1–5	9,0	44,8	51,8	2320	
Program CLAG-M	kladribina (2-CDA)	2-CdA 5 mg/m ² w dniach 1–5	9,0	44,8	51,8	2320	6 497
	Cytarabina (Ara-C)	Ara-C 2 g/m ² w dniach 1–5	3582,9	17914,6	0,088	1583,6	
	Filigrastyna (G-CSF)	G-CSF 300 mcg s.c. przez 6 dni	300,0	1800,0	0,4	809,0	
	mitoksantronu	mitoksantronu 10 mg/m ² 1-3 dniu	17,9	53,7	32,7	1755,6	
Program FLAG	Fludarabina	Fludarabina 30 mg/m ² w dniach 1–4	53,7	215,0	8,0	1726,3	3 897
	Cytarabina (Ara-C)	Ara-C 2 g/m ² i.v. w dniach 1–4	3582,9	14331,7	0,088	1266,9	
	Filigrastyna (G-CSF)	"G-CSF 5 mcg/kg przez 6 dni	335,0	2010,0	0,4	903,4	
Program IDA-FLAG	FLAG	jw	-	-	-	3 897	7 791,4
	Idarubicyna	Idarubicyna 12 mg/m ² i.v. w dniach 2–4	21,5	64,5	60,386	3894,4	

Założenia: Powierzchnia ciała została przyjęta na poziomie 1,79 m² na podstawie publikacji Sacco JJ, MacBeth F, Bagust A, Clark P. The average body surface area of adult cancer patients in the UK: A multicentre retrospective study PLoS ONE. 2010; 5(1); Przeliczenia między powierzchnią ciała a masą ciała według wzoru Takahiry: <http://www-users.med.cornell.edu/~spon/picu/calc/bsacalc.htm>; Wang Y, Moss J, Thisted R. Predictors of body surface area. J Clin Anesth. 1992; 4(1):4-10; DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Intern Medicine. 1916; 17:863-71.

Dane kosztowe w oparciu o OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. i Zarządzenie Nr 41/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 sierpnia 2013 r.; Dawkowanie schematów na podstawie zaleceń PUO 2011;

Oszacowane w Tabeli.7 koszty schematów wykorzystywanych w leczeniu AML, uwzględniają jedynie koszt substancji czynnej. Schemat dawkowania klofarabiny przyjęto zgodnie z protokołem badania CLASSIC I tzn. Clo 40 mg/m² + Ara-C 1 g/m² przez 5 dni.

W porównaniu do standardowego leczenia stosowanego w Polsce tzn. programu DAC-7, koszt zastosowania klofarabiny jest 37 razy wyższy. Koszt schematu z wykorzystaniem **klofarabiny** wynosi **130 687 PLN**, natomiast programu **DAC-7 3 473 PLN**. W przypadku porównania kosztu leczenia klofarabiną do programów stosowanych w leczeniu opornych AML, koszt programu **CLAG-M i FLAG** wynosi odpowiednio **6 497 PLN i 3 897 PLN**.

W badaniu CLASSIC I (publikacja Faderl 2012b) porównano klofarabinę skojarzoną z cytarabiną w wysokich dawkach z cytarabiną w wysokich dawkach w monoterapii. Koszt zastosowania **cytarabiny** w wysokich dawkach wynosi **792 PLN**, natomiast klofarabiny **129 895 PLN**.

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Nie odnaleziono informacji na temat finansowania klofarabiny we wskazaniu ostra białaczka szpikowa ze środków publicznych w innych krajach.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

6.1.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie AOTM dokonano przeszukania następujących źródeł informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez PubMed),
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov),
- Centre for Reviews and Dissemination,
- strony wybranych agencji rządowych (EMA, FDA),

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 16 października 2013 roku (patrz załącznik AW-2). Aktualizację wyszukiwania badań włączonych do raportu wykonano w styczniu 2014 br (załącznik AW-1).

6.1.1.2. Kryteria włączenia/ wyłączenia

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu badań.

Cel opracowania	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Kryteria wykluczenia dowodów naukowych	Liczba włączonych dowodów naukowych
Ocena efektywności klinicznej klofarabiny stosowanej u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (C92.0)	<p>Populacja: Pacjenci z ostrą białaczką szpikową (wtórną/oporną, lub wysokim ryzykiem MDS)</p> <p>Interwencja: substancja czynna klofarabina</p> <p>Komparator: dowolny;</p> <p>Punkty końcowe: m.in. czas przeżycia całkowitego, całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie, odsetek pacjentów, u których osiągnięto stan remisji całkowitej, czas pozostawania w stanie remisji, czas do wystąpienia progresji choroby, profil bezpieczeństwa;</p> <p>Rodzaj badań: randomizowane i nierandomizowane badania prospektywne</p> <p>Inne: Brak</p>	<p>Populacja: inni niż AML,</p> <p>Interwencja: brak</p> <p>Komparator: brak</p> <p>Punkty końcowe: brak</p> <p>Rodzaj badań: serie przypadków, badania retrospektywne</p> <p>Inne: badanie opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego, 1 faza badania klinicznego</p>	<p>4 jednoramienne badania kliniczne (Locke 2013, Kantarjian 2003, Burnett 2010, Kantarjian 2010), bez grupy kontrolnej, oceniających zastosowanie klofarabiny w monoterapii u pacjentów z AML;</p> <p>1 randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (Burnett 2013) porównujące zastosowanie klofarabiny vs. cytarabiny w monoterapii u pacjentów z AML;</p> <p>9 jednoramiennych badań klinicznych (Martinez 2014, Nazha 2013, Vigil 2013, Scappini 2012, Faderl 2012a, Agura 2011, Becker 2011, Faderl 2006, Faderl 2005) bez grupy kontrolnej, oceniających zastosowanie klofarabiny w skojarzeniu u pacjentów z AML;</p> <p>2 randomizowane kontrolowane badania kliniczne (Faderl 2008, Faderl 2012b, porównujące zastosowanie klofarabiny vs.</p>

			cytarabiny w skojarzeniu u pacjentów z AML; 2 jenoramienne badanie kliniczne (Jeha 2009, Shukla 2014) bez grupy kontrolnej, oceniające zastosowanie klofarabiny w monoterapii oraz terapii skojarzonej w populacji pediatrycznej z AML.
--	--	--	--

Celem badań włączonych do analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii klofarabiną stosowanej zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym. Populacja włączona do badań to głównie pacjenci z ostrą (wtórną/oporną) białaczką szpikową (AML) lub pacjenci z zaawansowanym zespołem mielodysplastycznym (MDS).

Do przeglądu włączono:

- 4 - jednoramienne badania kliniczne (Locke 2013, Kantarjian 2003, Burnett 2010, Kantarjian 2010), bez grupy kontrolnej, oceniających zastosowanie klofarabiny w monoterapii u pacjentów z AML;
- 1 randomizowane badanie kliniczne z grupa kontrolną (Burnett 2013) porównujące zastosowanie klofarabiny vs. cytarabiny w monoterapii u pacjentów z AML;
- 9 jednoramiennych badań klinicznych (Martinez 2014, Nazha 2013, Vigil 2013, Scappini 2012, Faderl 2012a, Agura 2011, Becker 2011, Faderl 2006, Faderl 2005) bez grupy kontrolnej, oceniających zastosowanie klofarabiny w skojarzeniu u pacjentów z AML;
- 2 ranomizowane kontrolowane badania kliniczne (Faderl 2008, Faderl 2012b, porównujące zastosowanie klofarabiny vs. cytarabiny (w skojarzeniu) u pacjentów z AML;
- 2 jenoramienne badanie kliniczne (Jeha 2009, Shukla 2014) bez grupy kontrolnej, oceniające zastosowanie klofarabiny (zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej) w populacji pediatrycznej z AML;

6.1.1.3. Metodologia badań klinicznych

Tabela 15. Metodyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Interwencja	Cel	Materiał i metoda	Populacja	Kryteria selekcji
Klofarabina stosowana w monoterapii					
Locke 2013	Klofarabina podawana (dożylnie) w dawce 30 mg/m ² /dzień x 5 dni.	Cel: Wpływ klofarabiny na allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (HCT) u pacjentów z nawrotową / oporną białaczką i wysokim ryzykiem zespołu mielodysplastycznego.	Materiał i metoda: Prospektywne badanie jednoramienne II fazy.	Do badania włączono: 29 chorych z nawrotową / oporną białaczką lub zaawansowanym zespołem mielodysplastycznym (MDS) kwalifikujących się do HCT.	Kryteria włączenia: chorzy z nawrotową/oporną białaczką lub zaawansowanym zespołem mielodysplastycznym (MDS) kwalifikujący się do HCT Kryteria wykluczenia: bd
Burnett 2013	Cytarabina 20 mg 2 x na dobę przez 10 dni co 6 tygodni (n=206) lub klofarabina 20 mg/m ² w dniach od 1 do 5 (n=200)	Cel: Porównanie niskich dawek Ara-C (cytarabina) vs klofarabina u nieleczonych wcześniej starszych pacjentów z AML i MDS.	Materiał i metoda: Badanie z randomizacją i grupą kontrolną.	Do badania włączono łącznie 406 pacjentów z nowo rozpoznaną AML (62%), wtórną AML (24%) lub z wysokim ryzykiem MDS (> 10% blastów w szpiku) (15%); mediana wieku wyniosła 74 lata (zakres 51-90).	Kryteria włączenia: rozpoznana AML (62%), wtórna AML (24%) lub z wysokim ryzykiem MDS (> 10% blastów w szpiku) Kryteria wykluczenia: bd
Burnett 2010 (2 badania: UWCM-001, BIOV-121) /Genzyme	UWCM-001, BIOV-121: Clo 30mg/m ² przez 5 dni	Cel: Ocena skuteczności i toksyczności klofarabiny u pacjentów w podeszłym wieku z ostrą białaczką szpikową (AML).	Materiał i metoda: Dwa otwarte badania kliniczne (UWCM-001, BIOV-121), jedno ramienne, bez grupy kontrolnej, podtyp badania IV B	Do badania włączono: 106 nieleczonych pacjentów z AML, średni wiek wyniósł 71 lat, całkowita liczba pacjentów włączona do badania UWCM-001, n=40, a w badaniu BIOV-121 n=66.	Kryteria włączenia: Badanie ForUWCM-001: Wiek > 65 lat, przeciwwskazanie do intensywnej terapii, odpowiednie funkcjonowanie wątroby i nerek, poziom bilirubiny ALT, ALST <2 x górna granica normy (ULN), klirens kreatyniny 60 mL/min. W badaniu BIOV-121: wiek > 70 lat lub 60-69 z stanem PS WHO >2 lub współistniejącymi do intensywnej chemioterapii schorzeniami serca, poziom bilirubiny 1,5 x ULN, AST Or ALT 2 x ULN, klirens kreatyniny 1,7g/dL. Kryteria wykluczenia: ciężka choroba wieńcowa, trą białaczką promielocytową, transformacji blastycznej przewlekła białaczka szpikowa, lub którzy otrzymali wcześniej chemioterapii dla AML
Kantarjia n 2010 (CLASSI C II) /Genzyme	Clo 30mg/m ² przez 5 dni	Cel: Ocena skuteczności i toksyczności klofarabiny u pacjentów w podeszłym wieku z nieleczoną ostrą białaczką szpikową (AML) i co najmniej jednym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym.	Materiał i metoda: Otwarte badanie kliniczne, jedno ramienne, bez grupy kontrolnej, 2 fazy, podtyp badania IV B	Do badania włączono: 116 nieleczonych pacjentów z AML, wiek pacjentów włączanych do badania powyżej 60 lat, ECOG PS 0-2, i przynajmniej jeden źle rokujący czynnik np. >70 lat,	Kryteria włączenia: rozpoznany AML, co najmniej jeden niekorzystny czynnik prognostyczny (wiek >70lat, ECOG PS 2, obecność AHD, lub pośredni lub niekorzystny kariotyp. Kryteria wykluczenia: ostra białaczka promielocytowa, uprzednie leczenie AML czy AHD (oprócz lenalidomid dla AHD), promieniowanie w obrębie miednicy, kliniczne dowody OUN białaczki OUN, niekontrolowanej infekcji lub przed krwiotwórczych komórek macierzystych
Jeha 2009	Clo 52mg/m ² przez 5 dni	Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa klofarabiny u pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie AML.	Materiał i metoda: Otwarte badanie kliniczne, jedno ramienne, bez grupy kontrolnej, 2 fazy, podtyp badania IV B	Do badania włączono 42 pacjentów pediatryczni z oporną i nawrotową AML (mediana wieku 13 lat).	Kryteria włączenia: rozpoznany AML (co najmniej 25% komórek blastycznych w szpiku kostnym), stan sprawności Karnofsky'ego (KPS) co najmniej 50 %, odpowiednie funkcjonowanie narządów, nerek (stężenie kreatyniny 2x górna granica normy(ULN)), wątroby (stężenie bilirubin ≤1,5 x ULN), AST i ALT ≤5xULN Kryteria wykluczenia: ciężkie, niekontrolowane zakażenie, dysfunkcje narządów, zajęcie OUN.

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

Kantarjia n 2003 National Cancer Institute	Clo 40mg/m ² przez 5 dni	Cel: Ocena skuteczności i toksyczności klofarabiny u pacjentów z nawrotową/oporną AML, MDS, ALL i CML-BP w	Materiał i metoda: Otwarte badanie kliniczne, jedno ramienne, bez grupy kontrolnej, 2 fazy, podtyp badania IV B	Do badania włączono: pacjentów z nawrotową/oporną AML, MDS, ALL i CML-BP; całkowita liczba pacjentów włączona do badania n=62, (w tym AML n=31, co stanowi 50% wszystkich pacjentów w badaniu, MDS n=8, ALL n=12, CML-BP n=11);	Kryteria włączenia: wiek > 15rż., ECOG PS 0-2; odpowiednie funkcjonowanie nerek (kreatynina 2 mg / dl lub mniej), wątroby (bilirubina 2 mg / dl lub mniej), oraz serca. Kryteria wykluczenia: bd.
Klofarabina stosowana w leczeniu skojarzonym					
Martínez-Cuadrón 2014	Klofarabina 20 mg/m x 5 dni + niska dawka cytarabiny 20mg/m ² x 14 dni.	Cel: Ocena bezpieczeństwa i skuteczności klofarabiny w połączeniu z małą dawką cytarabiny u pacjentów w podeszłym wieku z ostrą białaczką szpikową (AML).	Materiał i metoda: Prospektywne wieloośrodkowe (6 ośrodków z Hiszpanii) badanie jednoramienne II fazy.	Do badania włączano pacjentów w wieku 60 lat i starszym z nieleczoną lub wtórną AML.	Kryteria włączenia: <2 stopień zaburzeń czynności serca, wątroby, nerek, stan sprawności <3 pkt. wg. ECOG, obecność co najmniej jednego niekorzystnego czynnika prognostycznego (tj. m.in. wieku powyżej 70 lat, choroby hematologicznej, stan sprawności ECOG 2). Ostatecznie do badania włączono 11 pacjentów (mediana wieku 74 lata, zakres 63-87 lat). Kryteria wykluczenia: bd
Shukla 2014	Schemat TVTC (klofarabina 40mg/m ² /dzień IV x 5 dni, topotekan 1mg/m ² /dzień IV x 5dni, winorelbina 10mg/m ² /tydzień IV x 3 tygoicznie, 15mg/m ² /dzień IV x 1 dzień.).	Cel: Ocena skuteczności i toksyczności schematu TVTC (topotekan + winorelbina + tiotepa + klofarabina) u pediatrycznych pacjentów z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) i ostrą białaczką szpikową (AML).	Materiał i metoda: Badanie jednoramienne II fazy.	Do badania włączono: 17 pacjentów z nawrotową lub oporną ALL lub AML. Mediana wieku wynosiła 10 lat (zakres od 8 miesięcy do 24 lat). W większości włączeni pacjenci z AML uprzednio byli leczeni 1 schematem chemioterapii (82%).	Kryteria włączenia: 20% blastów w szpiku kostnym, wiek między 1-29 lat, stan sprawności wg. skali Karnofsky'ego lub Lansky ≥70. Kryteria kwalifikacji pacjentów z AML obejmowały: oporność na leczenie indukcyjne i każdy nawrót choroby. Inne kryteria kwalifikacji obejmowały: zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy ≤2 mg/dl, aminotransferaza asparagianianu i aminotransferaza alaninowa ≤4 x ULN), funkcje nerek (stężenie kreatyniny w surowicy wg wieku lub klirens kreatyniny >60 ml/min na 1,73m ²). Kryteria wykluczenia: obejmowały wcześniejsze leczenie klofarabiną, niekontrolowane zakażenia układowe <14 dni od zakończenia przyjmowania poprzednich leków cytotoksycznych oraz objawy choroby OUN.
Nazha 2013	Klofarabina 22,5 mg/m ² na dzień + idarubicyny 6 mg/m ² + cytarabinę 0,75 g/m ²	Cel Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu CIA (klofarabina + idarubicyna + cytarabina), jako leczenia pierwszego rzutu pacjentów ≤60 lat z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML). Porównanie schematów CIA vs IA (idarubicyna + cytarabina) u pacjentów z AML.	Materiał i metoda Prospektywne, jednoramienne, otwarte, badanie II fazy	Do badania włączono: 59 pacjentów: 41 (70%) miało nowo zdiagnozowaną AML, 18 (30%) miało nawrót AML oraz MDS, 8 (13%) otrzymało wcześniejszą terapię ukierunkowaną na AML. Mediana wieku pacjentów wyniosła 48 lat (zakres 19-60).	Kryteria włączenia: wiek >18-60 lat, nowo rozpoznany AML, odpowiednie funkcjonowanie nerek (stężenie kreatyniny w surowicy krwi <1.0 mg dL ⁻¹), wątroby (stężenie bilirubiny ≤ 1.5 x górna granica normy, aktywność aminotranferaz [SGPT i/lub SGOT] ≤2,5 x ULN, prawidłowe funkcjonowanie serca, ECOG co najmniej 2 Kryteria wykluczenia: Współistniejące choroby, pacjenci z białaczką promielocytową
Vigil 2013	Klofarabina 20 mg/m ² + Daunorubicyna 50 mg/m ²	Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu klofarabina + daunorubicyna, jako leczenia pierwszego rzutu u	Materiał i metoda: Badanie jednoramienne II fazy.	Do badania włączono 21 pacjentów z AML. Średni wiek wyniósł 69 (zakres 60-85) lat, 57% (n=12) stanowiły kobiety. Dziewięciu pacjentów (43%) było w wieku >70 lat. Czternastu pacjentów (67%)	Kryteria włączenia: Nowozdiagnozowani pacjenci z ostrą białaczką szpikową, wiek ≥ 60 lat, ECOG co najmniej 2, Kryteria wykluczenia: pacjenci z ostrą białaczką promielocytową

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

		pacjentów ≥ 60 lat z ostrą białaczką szpikową (AML)		cechowało się niekorzystnym rokowaniem ze względu na wtórną AML oraz obecność złożonego kariotypu.	
Scappini 2012	Clo 22,5 mg/m ² + Ara-C 1 g/m ²	Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa cytarabiny + klofarabiny po chemioterapii wysokodawkowej u pacjentów z nawrotową/ odporną na leczenie AML	Materiał i metoda: Otwarte badanie kliniczne, jedno ramienne, bez grupy kontrolnej, podtyp badania IV B	Do badania włączono 47 pacjentów z nawrotową/ oporną AML po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia.	Kryteria włączenia: stan sprawności ECOG co najmniej 2, odpowiednie funkcjonowanie nerek i wątroby (stężenie kreatyniny w surowicy krwi ≤ 2 , stężenie bilirubin ≤ 2 mg/dL, SGOT lub SGPT w górnej granicy normy, brak poważnych chorób serca, niekontrolowanych infekcji, oraz brak chorób współistniejących. Kryteria wykluczenia: bd
Faderl 2012a	Clo 20 mg/m ² przez 5 dni + Ara-C 20 mg 2x dziennie przez 10 dni Historyczna grupa kontrolna: Clo 20 mg/m ² przez 5 dni + Ara-C 20 mg 2x dziennie przez 14 dni	Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa klofarabiny + niskich dawek cytarabiny vs. Klofarabiny + niskich dawek cytarabiny na przemian z decytabiną u starszych pacjentów z AML.	Materiał i metoda: Badanie kliniczne, jedno ramienne, z historyczną grupą kontrolną, podtyp badania IV B	Do badania włączono pacjentów z nieleczoną AML, całkowita liczba pacjentów włączonych do badania n=60 (w tym AML stanowi 100%) całkowita liczba pacjentów włączonych do historycznej grupy kontrolnej n=79 pacjentów (w tym AML stanowi 95%)	Kryteria włączenia: wiek powyżej 60 lat, rozpoznana wcześniej nie leczona AML, wysokie ryzyko zespołów mielodysplastycznych, stan sprawności ECOG co najmniej 2, odpowiednie funkcjonowanie narządów (stężenie kreatyniny w surowicy krwi ≤ 2 , stężenie bilirubin ≤ 2 mg/dL, aktywność aminotranferaz ≤ 4 x górna granica normy), odpowiednie funkcjonowanie serca Kryteria wykluczenia: bd
Faderl 2012b (CLASSIC I) /Genzyme	Ara-C 1 g/m ² + Clo 40 mg/m ² przez 5 dni vs PLA + Ara-C 1 g/m ² przez 5 dni	Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa Cytarabiny + Klofarabiny vs. Cytarabiny + placebo u starszych pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie AML	Materiał i metoda: Randomizowane badanie kliniczne (RCT), placebo - kontrolowane, podwójnie zaślepienie, 3 faza, podtyp badania II A	Do badania włączono Pacjenci z nawrotową/ oporną AML całkowita liczba pacjentów włączonych do badania n=326 (zrandomizowana ilość pacjentów), w tym ramieniu PLA + Ara-C n=162, natomiast w ramieniu Clo + Ara-C n=158	Kryteria włączenia: nawrotowa, oporna na leczeniu AML, wiek pacjentów > 55 lat EGOG: 0,1, lub 2, odpowiednie funkcjonowanie nerek (szacowane przesączanie kłębuszkowe 60ml/min/1,73 ²), wątroby (stężenie bilirubin $\leq 1,5$ x górna granica normy, AST, ALT, fosfataza alkaliczna $\leq 1,5$ x górna granica normy) Kryteria wykluczenia: bd
Agura 2011	Clo 40 mg/m ² + Ara-C 1 g/m ² przez 5 dni	Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia klofarabiny + cytarabiny u starszych pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie AML oraz wybrani pacjenci z wysokim ryzykiem toksyczności związanej z leczeniem antracyklinami.	Materiał i metoda: Otwarte badanie kliniczne, jedno ramienne, bez grupy kontrolnej, podtyp badania IV B	Do badania włączono 30 pacjentów z nawrotową/ oporną AML oraz pacjenci z nieleczoną AML (wśród nich pacjenci z wysokim ryzykiem wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem antracyklinami z powodu współistniejących chorób serca) 40% pacjentów nie otrzymywało wcześniej leczenia związanego z AML, 43% pacjentów miało zdarzenia kardiologiczne (włączając w to: wszczepienie by-pass, zawał mięśnia sercowego, kardiomiopatie)	Kryteria włączenia: wiek > 18 lat, choroba potwierdzona histologicznie, stan sprawności ECOG 0-2, odpowiednie funkcjonowanie narządów (stężenie kreatyniny < 2 mg/dl, testy wątrobowe: aktywność aminotranferaz asparaginianowej i alaninowej ≤ 5 x górna granica normy, stężenie bilirubin < 2 mg/dL. Kryteria wykluczenia: zakwalifikowanie do przeszczepu, przyjmowana chemioterapia, radioterapia lub immunoterapia, czynne choroby serca (w tym zawał w ciągu ostatnich 3 miesięcy, ciężka choroba niedokrwienna serca).
Becker 2011	Clo 15-25 mg/m ² + Ara-C 2 g/m ² przez 5 dni + G-CSF 5 mcg/ kg mc (GCLAC)	Cel: Określenie maksymalnej tolerowanej dawki, toksyczności i skuteczności klofarabiny w połączeniu z dużą dawką cytarabiny i czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF), inicjacja	Materiał i metoda: Otwarte badanie kliniczne, jedno ramienne, bez grupy kontrolnej, 1 i 2 faza, podtyp badania IV B	Do badania włączono 50 pacjentów z nawrotową/oporną AML.	Kryteria włączenia: wiek 18-70 lat, stężenie kreatyniny $\leq 88,4$ umol/l, stężenie bilirubiny $\leq 33,34$ umol/l, alaninowa i asparaginianowa aminotransferaza, fosfataza alkaliczna $\leq 2,5$ x górna granica normy. Kryteria wykluczenia: bd

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

		(GCLAC), w leczeniu pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie AML.			
Faderl 2008 (2004-0183) /Genzyme	Clo 30mg/m ² przez 5 dni + Ara-C 20 mg/m ² przez 14 dni vs Clo 30mg/m ² przez 5 dni	Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa klofarabiny vs. Klofarabiny + niska dawka cytarabiny w leczeniu pierwszej linii pacjentów w wieku 60 lat i starszych z AML i wysokim ryzykiem MDS.	Materiał i metoda: randomizowane badanie kliniczne (RCT), z aktywną kontrolą, bez informacji o zaślepieniu, podtyp badania II A	Do badania włączono 70 nowo zdiagnozowanych pacjentów z AML i z wysokim ryzykiem MDS, w tym w ramieniu Clo n=16 i ramieniu Clo + Ara-C n=54) pacjenci z AML stanowili 94%;	Kryteria włączenia: stan sprawności ECOG ≤2, odpowiednie funkcjonowanie nerek oraz wątroby (stężenie kreatyniny 2mg/dL, stężenie bilirubin 2mg/dL SGPT oraz SGOT ≤4 x górna granica normy) Kryteria wykluczenia: choroby serca wg. st. 3 lub wyższy New York Heart Association.
Faderl 2006	Clo 40mg/m ² przez 5 dni + Ara-C 1g/m ² przez 5 dni	Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia klofarabiną + cytarabiną u wcześniej nieleczonych pacjentów ≥ 50 lat z AML	Materiał i metoda: Otwarte badanie kliniczne, jedno ramienne, bez grupy kontrolnej, podtyp badania IV B	Do badania włączono Nowo zdiagnozowani pacjenci z AML i z wysokim ryzykiem MDS, całkowita liczba pacjentów włączonych do badania n=60 (w tym AML stanowi 90%).	Kryteria włączenia: rozpoznany AML lub wysokie ryzyko AML, stan sprawności ECOG ≤2, odpowiednie funkcjonowanie wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy ≤ 2mg/dL , aminotransferazy alaninowej [ALT] lub aminotransferazy [AST] ≤4x górna granica normy) i czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy ≤ 2mg/dL), odpowiednia frakcja wyrzutowa serca, brak aktywnych zakażeń oraz chorób współistniejących Kryteria wykluczenia: bd
Faderl 2005	Clo 40mg/m ² w dniach 2-6 + Ara-C 1g/m ² w dniach 2-5	Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa Clo + ara-C u 32 chorych z nawrotową AML, ostra białaczka limfoblastyczna 2 [ALL]), 4 mielodysplastyczne wysokiego ryzyka zespół (MDS) i 1 wie kopiecowego Fazę przewlekła białaczka szpikowa (CML).	Materiał i metoda: Otwarte badanie kliniczne jedno ramienne, bez grupy kontrolnej, 1 i 2 faza, podtyp badania IV B.	Do badania włączono 32 pacjentów z nawrotową/ oporną AML, ALL, CML i z wysokim ryzykiem MDS całkowita liczba pacjentów włączonych do badania 1 fazy n=12 pacjentów (w tym AML=9, MDS=1, ALL=2) całkowita liczba pacjentów włączonych do badania 2 fazy n=20, (w tym AML=16, MDS =3, CML=1);	Kryteria włączenia: dorośli z rozpoznany AML, ALL, CML i wyk oskim ryzykiem MDS, wiek co najmniej 18 lat, stan sprawności ECOG ≤2, odpowiednie funkcjonowanie wątroby(stężenie bilirubiny ≤2, alaninowa i asparaginianowa aminotransferaza ≤4 x górna granica normy), odpowiednie funkcjonowanie nerek (stężenie kreatyniny ≤ 2mg/dL) Kryteria wykluczenia: bd

Bd – brak danych; **PLA** – placebo; **Clo** – kłofarabina; **Ara-C** – cytarabina; **ALL** – acute lymphoblastic leukaemia - ostra białaczka limfoblastyczna; **AML** – acute myeloid leukaemia - ostra białaczka szpikowa; **CML-BP** - chronic myeloid leukemia in blastic phase - przewlekła białaczka szpikowa w fazie blastycznej; **MDS** – myelodysplastyczny zespół - zespół mielodysplastyczny; **CLL** – chronic lymphocytic leukemia – przewlekła białaczka limfatyczna; **PS ECOG** - Performance Status Eastern Cooperative Oncology Group – Skala Sprawności według Europejskiej Kooperatywnej Grupy ds. Onkologii; Podtyp badania zgodnie z wytycznymi AOTM 2009;

W populacji pediatrycznej wykluczono dwa badania (Jeha 2004 i Hijiya 2009), powodem wykluczenia była 1 faza badania klinicznego. Dodatkowo ze względu na retrospektywny charakter analizy wykluczono badanie Becker 2013.

Tabela 16. Rodzaje i definicje punktów końcowych uwzględnionych w przeglądzie.

Punkt końcowy	Interpretacja/definicja
Współczynnik ogólnej remisji (ORR)	(Liczba pacjentów z CR + Liczba pacjentów z CRp) ÷ Liczba pacjentów zakwalifikowanych, którzy otrzymali kłofarabinę
Całkowita remisja (CR)	Pacjenci, którzy spełniają wszystkie poniższe kryteria: – brak dowodów na krążące blasty lub chorobę pozaszpikową; – szpik kostny M1 ($\leq 5\%$ blastów); – poprawa liczby płytek w krwi obwodowej (płytki $\geq 100 \times 10^9/l$ i ANC (bezwzględna liczba neutrofilii) $\geq 1,0 \times 10^9/l$).
Całkowita remisja przy braku całkowitej poprawy płytek (CRp)	Pacjenci którzy spełnili wszystkie kryteria CR z wyjątkiem poprawy liczby płytek do $> 100 \times 10^9/l$ albo ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$;
Przeżycie całkowite (OS)	Definiowany jako czas od randomizacji / rozpoczęcia leczenia do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny;

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

Tabela 17. Wyniki skuteczności klinicznej zastosowania kłofarabiny w populacji pacjentów z AML

Kłofarabina stosowana w monoterapii	
Locke 2013	<ul style="list-style-type: none"> • 52% pacjentów osiągnęło cytoredukcję według wcześniej określonych kryteriów (liczba komórek szpiku kostnego $<20\%$ i blastów $<10\%$). Komórkowość szpiku kostnego ($p < 0,0001$) i % blastów ($p = 0,03$) istotnie zmniejszono. • Odnotowano dopuszczalną toksyczność 3-4 st: przejściowa hiperbilirubinemia (48%) i infekcję 3-4 stopnia (10%). • Łącznie 28/29 pacjentów zostało zakwalifikowanych do przeszczepu; • Po 180 dniach od HCT nie odnotowano nawrotu choroby u 7% (95%CI: 1-21) pacjentów, • Nawrót choroby odnotowano u 29% (95%CI: 13-46) pacjentów, • OS wyniosło 71% (95%CI: 51-85) 2 lata po HCT OS wyniosło 31% (95%CI: 14-48). <p>Wnioski Kłofarabina stosowana przed HCT zmniejsza obraz kliniczny choroby, jest dobrze tolerowana i umożliwia przeprowadzenie HCT u pacjentów z grup wysokiego ryzyka przy dopuszczalnym wskaźniku nawrotu choroby. Późne nawroty są częste, a zatem powinny być realizowane dodatkowe strategie leczenia.</p>
Burnett 2013	<p>Remisja w indukcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR = znacznie lepszy w grupie przyjmującej kłofarabinę (38% vs 19% [OR=5 0.41(0,26-0,62)], $P < 0,0001$) • CR = 22% vs 12%; (OR=0,47(0,28-0,79)], $p=0,005$) • CRI = 16% vs 8% <p>Wyniki po indukcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediana przeżycia całkowitego: gorsze przeżycie w grupie kłofarabiny (107 dni dla Ara-C vs 60 dni dla kłofarabiny HR=1,37(1,06-1,76)]; $p=0,02$), <p>Czas trwania remisji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak różnic w zakresie median czasu trwania remisji/przeżycia wolnego od nawrotu choroby(8% vs 20% po 2 latach; [HR=0,76(0,49-1,19)], $P=0,5$) <p>Przeżycie z nawrotem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cytarabina okazała się skuteczniejsza od kłofarabiny w przypadku przeżycia pacjentów z nawrotem choroby – mediana przeżycia od nawrotu: 40 tygodni ($n=31$, Ara-C) vs 20 tygodni ($n=41$, kłofarabina); [HR=1,91(1,10-3,31)]; $P=0,02$) <p>Całkowite przeżycie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odnotowano brak IS różnic w OS pomiędzy pacjentami otrzymującymi cytarabinę i kłofarabinę (12% vs 13% po 2 latach; [HR=0,96(0,78-1,19)]; $P=0,7$). <p>Toksyczność i wykorzystanie zasobów służby zdrowia Toksyczność przewodu pokarmowego i wątroby w stopniu 3 lub 4 była istotnie wyższa u pacjentów przyjmujących kłofarabinę (nudności, biegunka, incydenty kardiologiczne, zaburzenia wątrobowe). Przypadki wymaganego leczenia podtrzymującego, liczba dni w szpitalu i liczba dni antybiotykoterapii były znacząco częstsze/większe w grupie przyjmującej kłofarabinę.</p> <p>Wnioski U starszych pacjentów z AML, niekwalifikujących się do intensywnego leczenia, kłofarabina podwaja wskaźnik remisji. Kłofarabina nie poprawia przeżycia w porównaniu z małymi dawkami cytarabiny.</p>
Burnett 2010 (2 badania:	<ul style="list-style-type: none"> • ORR = 48%² (32% uzyskało całkowitą remisję, 16% całkowitą remisję z niepełnym odzyskaniem krwi obwodowej) • CR = 32%² • CRp = 16%² • Mediana przeżycia całkowitego [mc]= 4,37 (95%CI 2,99-6,9)²

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

UWCM-001, BIOV-121) /Genzyme	<ul style="list-style-type: none"> Mediana przeżycia całkowitego inne= mediana OS dla pacjentów z CR = 10,8 mc 12 mc przeżycie =50% dla pacjentów >2 kursów, 10% dla pacjentów z 1 kursem 18% badanych zmarło w ciągu 30 dni, W trakcie leczenia schematem BIOV-121 – u 21% wystąpiła posocznica z neutropenią, <p>Wnioski: Klofarabina jest aktywną i ogólnie dobrze tolerowaną terapią w tej grupie pacjentów. Potrzebne są dalsze badania w tym zakresie.</p>
Kantarjian 2010 (CLASSIC II) /Genzyme	<ul style="list-style-type: none"> ORR = 46% CR = 38% CRp = 8% Mediana przeżycia całkowitego [mc]= 9,43 (95%CI 6,44-12,18) Mediana przeżycia całkowitego – inne= mediana całkowitego przeżycia (OS) dla pacjentów z CR 16,55 mc Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (>20%) były: nudności, gorączka neutropeniczna, wymioty, biegunka, wysypka, zmęczenie. <p>Wnioski: Klofarabina jest aktywną terapią z dopuszczalnym profilem toksyczności u pacjentów w wieku 60 lat lub starszych z nieleczoną AML, którzy mają co najmniej jeden niekorzystny czynnik prognostyczny. ORR nie wydaje się wpływać obecność wielu niekorzystnych czynników prognostycznych.</p>
Jeha 2009	<ul style="list-style-type: none"> ORR = 2% (1/42 dla pacjentów z AML) CR = 0% CRp = 2% (1/42) PR = (24%) 13 pacjentów przystąpiło do HSCT Mediana przeżycia całkowitego [mc]= bd Mediana przeżycia całkowitego – inne= bd Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi 3st. były: neutropenia z gorączką (55%), zakażenie związane z cewnikiem (17%), tachykardia (38%), krwawienie z nosa, niedociśnienie, nudności i gorączka (17%), Często występowały zaburzenia funkcjonowania wątroby, podwyższone ALT (43%), podwyższone AST (34%), hiperbilirubinemia (12%). Odnotowano 10 zgonów: 5 pacjentów zmarło w wyniku progresji choroby, 3 w wyniku sepsy, 1 w wyniku wstrząsu i niewydolności wielonarządowej, a 1 w wyn ku zatrzymania krążenia <p>Wnioski: Klofarabina stosowana w monoterapii jest aktywna i dobrze tolerowaną metodą leczenia pacjentów pediatrycznych z nawrotową/oporną na leczenie AML.</p>
Kantarjian 2003 (CLO-221) / National Cancer Institute	<ul style="list-style-type: none"> ORR =55% CR = 42% CRp = 13% Mediana przeżycia całkowitego [mc]= bd Mediana przeżycia całkowitego – inne= bd <p>Zaobserwowano ciężkie odwracalne zaburzenia czynności wątroby u 15% - 25%. Zmiany skórne tj. wysypki, zespół rękostopa odnotowano u 10-15%.</p> <p>Wnioski: Klofarabina ma obiecujące w działaniu w leczeniu ostrej białaczki u dorosłych w dawkach które są dobrze tolerowane.</p>
Klofarabina stosowana w leczeniu skojarzonym	
Martinez-Cuadrón 2014	<ul style="list-style-type: none"> CR = 27% Oporność na leczenie = 27% Zgony podczas leczenia indukcyjnego = 46% Śmiertelność w 4. i 8. tygodniu wyniosła odpowiednio 46% (n=5) i 73 (n=8). 3 pacjentów zmarło przed 14 dniem od rozpoczęcia chemioterapii (tj. 1 z powodu leukostazy, 2 w wyniku zapalenia płuc), 5 chorych zmarło między 27 i 60 dniem (2 w wyniku wieloopornej infekcji bakteryjnej, 2 w wyniku zakażenia grzybiczego, oraz 1 w wyniku krwotoku wewnątrzczaszkowego). Toksyczność (częsta): 7 pacjentów miało toksykodermię, 4 pacjentów miało zapalenie śluzówki jamy ustnej, 1 pacjent miał niewydolność wątroby połączoną z encefalopatią i wtórną niewydolnością nerek. Inne występujące toksyczności: opryszczka wargowa, zapalenie spojówek, biegunka, zaparcia, zakrzepowe zapalenie żył, obrzęk obwodowy, nadciśnienie tętnicze, hipoglikemia, hipofosfatemia, hipokaliemia oraz zaburzenia psychiatryczne (delirium, lęk, bezsenności). <p>Wnioski Terapia indukcyjna złożona z klofarabiny (20 mg/m²) oraz niskich dawek cytarabiny wiązała się z wysoką toksycznością i niedopuszczalną śmiertelnością u starszych pacjentów z AML.</p>
Shukla 2014	<ul style="list-style-type: none"> ORR = 69% CR = 63% CRP = 6% PRa = 12% DP = 19% Spośród 11 pacjentów z CR lub CRP, 9 pacjentów (82%) przystąpiło bezpośrednio do przeszczepu komórek macierzystych (ang. stem cell transplantation, HSCT). Dwóch chorych (12-letnia dziewczynka z nawrotową AML oraz 16-letni chłopiec z nawrotową ALL) uzyskało całkowitą remisję po jednym cyklu TVTC, ale nie byli oni w stanie otrzymywać drugiego cyklu leczenia lub podejść do HSCT z powodu toksyczności. U 94% pacjentów odnotowano przynajmniej 1 epizod toksyczności niehematologicznej st. 3, neutropenię z gorączką obserwowano u 14 (82%) pacjentów, posocznice bakteryjną o etiologii zakaźnej, uwzględniającą zidentyfikowano u 8 (47%) chorych. Odnotowano jeden przypadek zgonu powiązanego z toksycznością po pierwszym cyklu TVTC. <p>Wnioski</p>

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

	<p>Schemat TVTC wykazuje istotną skuteczność u chorych z oporną / nawrotową ostrą białaczką szpikową. Szczególnie u pacjentów z AML: 8/12 (67%) chorych uzyskało CR/CRP.</p>
Nazha 2013	<ul style="list-style-type: none"> • ORR = 79% ORR był większy wśród pacjentów, którzy otrzymywali zmienioną dawkę leków (84%) w porównaniu do dawek pierwotnych (69%), jednak różnica nie była istotna statystycznie ($P=0,06$). • CR = 74% • CRP = 5% • Mediana przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. event-free survival, EFS) = 13,5 miesięcy. • Nie było żadnych istotnych różnic w zakresie odsetka odpowiedzi, OS, EFS, i RFS pomiędzy dwoma schematami dawkowania. <p><u>Działania niepożądane i wczesna śmiertelność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odnotowano toksyczność ≤ 2 stopnia w tym: nudności (47%), wysypka (39%), biegunka (25%), podwyższony poziom aminotransferaz (23%) i podwyższone stężenie bilirubiny (12%). • Toksyczności >2 stopnia uwzględniała zwiększone stężenie bilirubiny (4%) oraz hipokaliemię (2%). Zahamowanie czynności szpiku kostnego było wszechobecne, ale długotrwałe zahamowanie czynności szpiku >42 dni było rzadkie. U 96% odnotowano gorączkę neutropeniczną • 2 pacjentów zmarło w trakcie leczenia <p>Wnioski: Leczenie tym schematem jest uważane za skuteczną terapię z bezpiecznym profilem toksyczności.</p>
Vigil 2013	<ul style="list-style-type: none"> • CR/CRP = 8/21 • ORR = 38,1% • CR = 28,6 % • Trzech/14 pacjentów (21,4%) z niekorzystnym rokowaniem (zdefiniowanym jako wtórne AML, złożony kariotyp) osiągnęło CR / CRP oraz 3/9 (33%) pacjentów z AML w wieku 70 lub powyżej osiągnęło CR po leczeniu. • Mediana przeżycia wolnego od choroby dla ośmiu pacjentów, którzy osiągnęli CR / CRP w indukcji, wyniosła 6,8 (95%CI: 1,1-36,3) miesięcy. • Mediana przeżycia całkowitego dla całej kohorty pacjentów ($n=21$) wyniosła 11,2 (95%CI: 4,2-14,2) miesięcy. • OS osiągnęło 38,1% (95%CI: 18,3%, 57,8) leczonych pacjentów. • Odnotowano toksyczność ≥ 3 stopnia, w tym infekcje ($n=6$, 29%) i przedłużająca się neutropenia i trombocytopenia ($n=3$, 14,3%). • Dwóch pacjentów (9,5%) zmarło w ciągu 30 dni, jeden z powodu toksyczności i jeden z powodu nieokreślonej przyczyny. • Trzech pacjentów (14,3%) zmarło w ciągu 60 dni, jeden z powodu toksyczności i dwóch z powodu postępującej choroby. <p>Wnioski: Badanie wykazało, że kombinacja klofarabina + daunorubicyna jest bezpieczna i dobrze tolerowana u pacjentów ≥ 60 lat z ostrą białaczką szpikową (AML).</p>
Scappini 2012	<ul style="list-style-type: none"> • ORR = 60,5% • CR = 51% • CRp = bd • Spośród 24 pacjentów którzy uzyskali CR, 13 poddano allogenicznej transplantacji szpiku kostnego, • Mediana przeżycia całkowitego [mc]= 6,47 (0,13 – 50,3), • Mediana przeżycia całkowitego – inne= mediana OS dla pacjentów z odpowiedzią 15,7 (1,9 – 50,3), • Odnotowano niehematologiczne objawy toksyczności 2 st.: nudności, wymioty, wysypka, zaburzenia czynności wątroby, niewydolność narządową, neutropenię z gorączką. <p>Wnioski: Schemat klofarabina + cytarabina jest skuteczny w grupie pacjentów z nawrotową/oporna na leczeniu AML, aczkolwiek długoterminowe wyniki nie są wystarczająco zadowalające. Dalsze działania powinny być skierowane na strategię optymalizacji wykorzystania tego obiecującego leku w otoczeniu AML.</p>
Faderl 2012a	<ul style="list-style-type: none"> • ORR = (40/60) 66% vs 67% odpowiednio dla Clo + Ara-C i historycznej grupy kontrolnej; brak różnicy IS • CR = (35/60) 58% vs 62% odpowiednio dla Clo + Ara-C i Hist. grupy kont.; brak różnicy IS • CRp = 40/60) 66% vs 67% odpowiednio dla Clo + Ara-C i historycznej grupy kontrolnej; brak różnicy IS • Mediana przeżycia całkowitego [mc]= 12,7 (95%CI 8,8 - nie ustalone) vs 11,5 (95%CI, 8,4–18,2) Odpowiednio dla Clo + Ara-C i Hist. grupy kont.; brak różnicy IS • Mediana przeżycia całkowitego – inne= mediana OS dla pacjentów z odpowiedzią 24,2 mc (95%CI, 17 -nie ustalone) <p>Wnioski: klofarabina oraz niskie dawki cytarabiny podawane na przemian z decytabiną jest aktywną terapią u starszych pacjentów z nowo rozpoznaną AML. Korzyści z długotrwałej konsolidacji pozostają jednak niepotwierdzone.</p>
Faderl 2012b (CLASSIC I) /Genzyme	<ul style="list-style-type: none"> • ORR = 46,9% vs 22,9% odpowiednio dla Ara-C + Clo i Ara-C + PLA; $p<0,01$ • CR = 35,2% vs 17,8% odpowiednio dla Ara-C + Clo i Ara-C + PLA; $p<0,01$ • CRp = 11,7% vs 5% • Mediana przeżycia całkowitego [mc]= 6,6 vs 6,3 odpowiednio dla Ara-C + Clo i Ara-C + PLA, $p=1,0$ • Mediana przeżycia całkowitego – inne= Okres przeżycia bez nawrotu choroby 7,1 mc vs 1,7 mc odpowiednio dla Ara-C + Clo i Ara-C + PLA, $p=0,04$ • Śmiertelność 30-dniowa 30-dniowa wynosiła 16% i 5% odpowiednio dla Ara-C + Clo i Ara-C + PLA ($p<0,01$); • Odnotowano toksyczność 3 i 4 st, w tym: neutropenia (47% vs. 35%, odpowiednio Ara-C + Clo i Ara-C + PLA), hipokaliemia (18% vs. 11%), małopłytkowość (16% vs. 17%), zapalenia płuc (14% vs 10%, odpowiednio), niedokrwistości (13% vs. 0%, odpowiednio), neutropenia (11% vs. 9%), zwiększenie AST (11% vs. 2%), zwiększenie ALT (10% vs. 3%) <p>Wnioski: Klofarabina w połączeniu cytarabina wykazuje znaczenie lepszą aktywność w stosunku do leczenia samą cytarabiną w zakresie wskaźnika odpowiedzi na leczenie.</p>
Agura 2011	<ul style="list-style-type: none"> • ORR = 53% • CR = 47% • CRp = 7%

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana przeżycia całkowitego [mc]= 6 (0-60) • Mediana przeżycia całkowitego – inne= 12 mc przeżycie = 35% • Śmiertelność 30-dniowa odsetek ten wyniósł 20% (AML, 8%; nawrotowym/oporny AML, 28%). • Spośród 14 pacjentów, którzy uzyskali CR, pół zakwalifikowało się do przeszczepu komórek macierzystych • Odnotowano toksyczność 3/4 st. w tym: zahamowanie czynności szp ku kostnego u wszystkich pacjentów Biegunka (60%) Wysypka (53%) Nudności (40%) Podwyższone stężenie amitotransferaz (33%) Bóle głowy oraz zapalenie błony śluzowej. Migotanie przedsionków (u 10%, w pełni odwracalne) U 13% nastąpił zgon z powodu sepsy z niewydolnością narządów <p>Wnioski: Skuteczność i bezpieczeństwo terapii klofarabiną + cytarabiną jest realną opcją wśród nieleczonych pacjentów z dopuszczalnym profilem śmiertelności. Schemat Clo + Ara-C oferuje obiecujący sposób leczenia wśród pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie AML. Aby potwierdzić skuteczność tego schematu potrzebne są dalsze badania w tym zakresie.</p>
Becker 2011*	<ul style="list-style-type: none"> • ORR = 61% • CR = 46% • CRp = 15% • Mediana przeżycia całkowitego [mc]= 9 (95%CI 5,2 – 13) • Mediana przeżycia całkowitego – inne= bd • Odnotowano 6 zgonów związanych z leczeniem (śmiertelność wyniosła 12%) • W 40% odnotowano zakażenia bakteryjne lub grzybicze • U 46% pacjentów wystąpiły zakażenia płucne <p>Wnioski: Schemat GCLAC jest aktywną terapią w leczeniu pacjentów z oporną/nawrotową AML i może być jakościowo różny od schematów z fludarabiną. Nie zaobserwowano zwiększonej toksyczności związanej z podaniem większych dawek leków.</p>
Faderl 2008 (2004-0183) /Genzyme	<ul style="list-style-type: none"> • ORR = 31% vs. 67% odpowiednio dla Clo i Ara-C + Clo (p=0,012) • CR = 31% vs. 63% (p=0,025) • CRp Rate dla pacjentów z AML (%)= 0 vs. 4% • Nieprowadzenie leczenia: 38% vs. 19% (p=0,046) • Śmiertelność indukcyjna: 31% vs. 19% (p=0,276) • Mediana przeżycia całkowitego [mc]= 11,4 vs 5,8 odpowiednio dla Clo + Ara-C i Clo (brak IS). • Mediana przeżycia całkowitego – inne= przeżycie wolne od zdarzeń = 7,1 vs. 1,7 (p=0,04) • Odnotowano toksyczność 3 i 4 st. m.in.: Migotanie przedsionków w 17% (n=12, odpowiednio Clo = 2, Ara-C + CRo = 9), ostra niewydolność nerek wymagająca tymczasowej hemodializy wystąpiła u 19% leczonych Clo a u 15% leczonych za pomocą kombinacji. Zahamowanie czynności szpiku występowało rzadko, w trakcie leczenia skojarzonego odnotowano 11% incydentów. <p>Wnioski: Badanie wykazało że schemat klofarabina + cytarabina ma podobny profil toksyczności co klofarabina w monoterapii oraz jest skuteczniejszy w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń, aczkolwiek wynik ten w dłuższym czasie obserwacji pozostaje niezadawalający.</p>
Faderl 2006	<ul style="list-style-type: none"> • ORR = 60% • CR = 52% • CRp = 8% • Mediana przeżycia całkowitego [mc]= 18,2 (10,2 – 26,5) • Mediana przeżycia całkowitego – inne= mediana OS dla pacjentów z CR 23,5 mc (1,2 – 26,3+) • 4 pacjentów zmarło w czasie indukcji • Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w trakcie terapii były: biegunka, nudności/wymioty, reakcje skórne, nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby, zahamowanie czynności szp ku kostnego, <p>Wnioski: Schemat Clo + Ara ma skutecznie działanie w leczeniu AML. Osiągnięto dobry współczynnik częściowej odpowiedzi w leczeniu AML, aczkolwiek współczynnik ogólnego przeżycia jest niezadawalający (porównywalny do innych schematów leczenia).</p>
Faderl 2005	<ul style="list-style-type: none"> • ORR = 40%³ (10/25) • CR = 28%³ (7/25) • CRp = 12%³ (3/25) • Mediana przeżycia całkowitego [mc]= 5.5 (0.2 - 15.2 i dłużej)³ • Mediana przeżycia całkowitego – inne= mediana OS dla pacjentów z odpowiedzią 7.9 mc (1.7 - 8.3 i dłużej) • Najczęściej występującymi skutkami ubocznymi, typowymi dla terapii Ara-C + Clo były: nudności/wymioty, biegunka, wysypki skórne (w tym zespół ręka-stop), przemijające zaburzenia w funkcjonowaniu wątroby, gorączka. <p>Wnioski: Schemat Clo + Ara-C jest skuteczną terapią z dopuszczalnym profilem toksyczności. Potrzebna są dalsze badania nad działaniem kombinacjami opartymi na klofarabinie.</p>

Bd – brak danych; **PLA** – placebo; **Clo** – klofarabina; **Ara-C** – cytarabina; **ALL** – acute lymphoblastic leukaemia - ostra białaczka limfoblastyczna; **AML** – acute myeloid leukaemia - ostra białaczka szpikowa; **CML-BP** - chronic myeloid leukemia in blastic phase - przewlekła białaczka szpikowa w fazie blastycznej; **MDS** – myelodysplastic syndrome - zespoły mielodysplastyczne; **CLL** – chronic lymphocytic leukemia – przewlekła białaczka limfatyczna; **OR** – overall response - ogólna odpowiedź; **CR** – complete response - całkowita remisja; **CRp** – CR with incomplete platelets recovery - całkowita remisja bez degradacji płytek krwi; **mc** – miesiąc; 1 mc trwa 4,35 tygodnia; **1** – wartość dla wszystkich pacjentów (z AML, MDS, ALL, CML-BP) włączonych do badania; **2** - wartość dla dwóch badań UWCM-001, BIOV-121; **3** - wartości dla fazy 1 i 2; **4** – wartość dla całej populacji w badaniu, uwzględniająca ramię Clo + Ara-C i Clo; **5** - wartość dla

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

ramienia Ara-C + Clo; 6 - wartość uwzględnia całkowitą populację (AML + MDS), AML stanowił 94% całkowitej populacji;

*Do analizy nie włączono retrospektywnego porównania (Becker 2013) wykorzystano w którym dane z otwartego badania klinicznego opublikowane przez Becker 2011 dotyczące zastosowania klofarabiny + Ara-C 2 g/m² + G-CSF 5 mcg/ kg mc (GCLAC) oraz historyczne dane pacjentów z AML leczonych schematem fludarabina 30 mg/m² + Ara-C 2 g/m² + G-CSF 5 mcg/ kg mc (FLAG) i fludarabina 30 mg/m² + Ara-C 2 g/m² (FA). Wskaźnik CR wyniósł 46% (21/46), 27% (22/81) i 20% (4/20), natomiast OS wyniósł 8,8 mc, 3,8 mc i 3,3 mc odpowiednio dla schematu GCLAC, FLAG i FA. W ramach wielomiarowej analizy wskaźnika CR wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść schematu GCLAC vs FAG/FA [OR = 4,26; p=0,003]. Analiza przeżycia całkowitego wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść schematu GCLAC vs FA [HR=0,39; p<0,0001] oraz na nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w przypadku schematu GCLAC vs FAG [HR=0,58; p=0,09].

W populacji pediatrycznej wykluczono dwa badania (Jeha 2004 i Hijiya 2009). W badaniach tych populacja z AML wynosiła 8 i 5 odpowiednio dla badania Hijiya 2009 i Jeha 2004. CR rate wynosił 13% i 20%, natomiast OR rate 25% i 100% odpowiednio dla badania Hijiya 2009 i Jeha 2004.

6.1.2.1.1. Inne odnalezione informacje

Ziogas et al. A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials of Induction Treatments in Acute Myeloid Leukemia in the Elderly. Clinical Therapeutics 33, 3, 2011

Cel / Metody: W celu oceny rzeczywistej skuteczności terapii indukcyjnej u starszych pacjentów z AML przeprowadzono sieciową meta-analizę badań RCT. Meta analiza sieciowa uwzględnia wyniki bezpośrednich jak i pośrednich porównań włączonych do analizy interwencji. Analizą objęto badania z randomizacją, w których porównywano stosowanie różnych schematów indukcyjnej chemioterapii u starszych pacjentów (> 60 lat) z AML. Do meta-analizy sieciowej włączono 65 badań RCT (15 110 pacjentów).

Terapią referencyjną, do której porównywano wszystkie interwencje był najczęściej stosowany w praktyce klinicznej, schemat daunorubicyna 30 – 60 mg /m² przez 3 dni + cytarabina 100 mg/m² przez 7 – 10 dni. Skuteczność kliniczną oceniano w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR).

Wyniki: W porównaniu z grupą otrzymującą schemat daunorubicyna + cytarabina stwierdzono:

- większe prawdopodobieństwo wystąpienia wyższego wskaźnika CR w grupie pacjentów otrzymujących następujące interwencje: ATRA + idarubicyna + cytarabina [OR(95%CI): 1,93(1,06-3,49), p<0,05], idarubicyna + cytarabina + lomustyna [OR(95%CI): 1,76(1,08-2,88), p<0,05];
- mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia wyższego wskaźnika CR w grupie pacjentów otrzymujących następujące interwencje: brak leczenia [OR(95%CI): 0,01(0,001-0,19), p<0,01], klofarabina [OR(95%CI): 0,15(0,04-0,58), p<0,05], gemtuzumab, daunorubicyna + topotecan [OR(95%CI): 0,03(0,002-0,64), p<0,05];
- w przypadku pozostałych porównań nie osiągnięto istotnej statystycznie różnicy.

Uwagi analityka: Ze względu na datę publikacji wyników meta-analizy (Ziogas 2011) wykorzystano dane tylko z jednego badania typu RCT (Faderl 2008) n=16, tym samym nie uwzględniono wyników badania RCT (Faderl 2012b) n=162, CR rate 35,6%. W badaniu Faderl 2008 CR rate dla pacjentów otrzymujących Clo wyniósł 31,3%, natomiast dla pacjentów otrzymujących Clo w skojarzeniu z niskimi dawkami cytarabiny wyniósł 63%. W meta-analizie sieciowej wykorzystano wartość CR dla ramienia Clo stosowanej w monoterapii.

Zgodnie z wytycznymi AOMT 2009 „w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego”. Wytyczne dopuszczają w uzasadnionych przypadkach zastosowanie meta-analizy sieciowej jako metody wykonywania porównań pośrednich.

6.1.2.2. Bezpieczeństwo

Do analizy bezpieczeństwa włączono badania randomizowane oraz jednoramienne badania dotyczące populacji pediatrycznej w których raportowano działania niepożądane związane ze stosowaniem klofarabiny w monoterapii oraz terapii skojarzonej. W pozostałych badaniach (jednoramienne) autorzy wymieniali niewielką liczbę łagodnych działań niepożądanych (tj. nudności/wymioty, wysypka, zespół ręka-stop, zmęczenie) i/lub wskazywali na dobrą tolerancję na leczenie klofarabiną.

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

W poniższej tabeli zamieszczono dane o bezpieczeństwie pochodzące z badania Burnett 2013, ranodmizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dotyczącego stosowania klofarabiny vs. cytarabiny w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML). Uwzględniono działania niepożądane w stopniach toksyczności od 3 do 4.

Tabela 18. Najczęstsze działania toksyczne 3-4 stopnia w grupie pacjentów leczonych klofarabiną w monoterapii (na podstawie publikacji Burnett 2013).

Toksyczność	Cytarabina % toksyczności 3-4 stopnia (średni stopień toksyczności)	Klofarabina % toksyczności 3-4 stopnia (średni stopień toksyczności)	P
Wlew pierwszy			
Nudności	4% (0,5)	9% (0,9)	<0,0001
Okolicy jamy ustnej	5% (0,5)	7% (0,8)	1.0
Biegunka	0% (0,4)	4% (0,4)	0,0001
Kardiologiczne	6% (0,3)	8% (0,5)	0,005
Wątrobowe (AST)	3% (0,3)	7% (0,6)	0,16
Wątrobowe (ALT)	3% (0,4)	9% (1,0)	0,0001
Bilirubina	3% (0,5)	7% (1,1)	<0,0001
Średnia jednostek krwi	5,9	8,9	<0,0001
Średnia jednostek płytek krwi	3,6	7,2	<0,0001
Średnia liczba dni antybiotykoterapii	7,1	11,6	<0,0001
Średnia liczba nocy w szpitalu	13,4	20,3	<0,0001
Wlew drugi			
Nudności	0% (0,4)	2% (0,7)	0,0004
Okolicy jamy ustnej	2% (0,2)	6% (0,5)	0,02
Biegunka	% (0,4)	1% (0,2)	0,02
Kardiologiczne	1% (0,1)	2% (0,2)	0,4
Wątrobowe (AST)	% (0,2)	12% (0,9)	0,0002
Wątrobowe (ALT)	1% (0,3)	9% (0,9)	<0,0001
Bilirubina	1% (0,3)	1% (0,6)	0,0001
Średnia jednostek krwi	5,4	6,0	0,12
Średnia jednostek płytek krwi	2,7	4,1	0,004
Średnia liczba dni antybiotykoterapii	3,7	6,6	0,002
Średnia liczba nocy w szpitalu	9,2	12,3	0,003

Toksyczność przewodu pokarmowego i wątroby w stopniu 3 lub 4 była istotnie wyższa u pacjentów przyjmujących klofarabinę. Przypadki wymaganego leczenia podtrzymującego, liczba dni w szpitalu i liczba dni antybiotykoterapii były znacząco częstsze / większe w grupie przyjmującej klofarabinę.

Tabela 19. Najczęstsze działania toksyczne 3-4 stopnia (częstotliwość $\geq 5\%$) w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną klofarabina + cytarabina (na podstawie publikacji Faderl 2012b).

Niehematologiczne działania toksyczne	Klofarabina + Cytarabina, n=161		
	Stopień toksyczności 3 n (%)	Stopień toksyczności 4 n (%)	Łącznie n (%)

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

Niehematologiczne działania toksyczne	Klofarabina + Cytarabina, n=161		
	Stopień toksyczności 3 n (%)	Stopień toksyczności 4 n (%)	Łącznie n (%)
Jakiegokolwiek	77 (48)	47 (29)	124 (77)
Neutropenia z gorączką	72 (45)	4 (2)	78 (47)
Hipokaliemia	24 (15)	5 (3)	29 (18)
Małopłytkowość	2 (1)	24 (15)	26 (16)
Zapalenie płuc	19 (12)	3 (2)	22 (14)
Niedokrwistość	18 (11)	3 (2)	21 (13)
Neutropenia	1 (1)	16 (10)	17 (11)
Podwyższone AST	16 (10)	1 (1)	17 (11)
Podwyższone ALT	16 (10)	0	16 (10)
Bakteriemia	12 (7)	3 (2)	15 (9)
Nadciśnienie	13 (8)	1 (1)	14 (9)
Biegunka	13 (8)	0	13 (8)
Zakażenia enterokokowe z bakterią	12 (7)	1 (1)	13 (8)
Leukopenia	0	9 (6)	9 (6)
Zmęczenie	9 (6)	0	9 (6)
Posocznica	4 (2)	4 (2)	8 (5)
Bakteriemia gronkowcowa	10 (6)	0	10 (6)
Hiperglikemia	9 (6)	0	9 (6)
Ostra niewydolność nerek	6 (4)	2 (1)	8 (5)
Hyponatremia	9 (6)	0	9 (6)
Niedociśnienie	7 (4)	3 (2)	10 (6)
Zwiększone stężenie bilirubiny	7 (4)	1 (1)	8 (5)
Podwyższona aktywność lipazy	6 (4)	2 (1)	8 (5)
Hipokalcemia	7 (4)	1 (1)	8 (5)

Wśród najczęstszych (częstość $\geq 10\%$ pacjentów) działań toksycznych w grupie pacjentów w wieku ≥ 55 lat (mediana wieku 67 lat) przyjmujących terapię skojarzoną klofarabina + cytarabina (klofarabina w dawce 40 mg/m^2 dziennie przez 5 dni) w ramach leczenia nawrotowej lub opornej ostrej białaczki szpikowej raportowano:

- Stopień toksyczności 3: neutropenia z gorączką (45%), hipokaliemia (15%), zapalenie płuc (12%), niedokrwistość (11%), podwyższone AST (10%), podwyższone ALT (10%).
- Stopień toksyczności 4: małopłytkowość (15%), neutropenia (10%).

Tabela 20. Działania toksyczne 2-3 stopnia w grupie pacjentów leczonych klofarabiną (na podstawie publikacji Faderl 2008).

Niehematologiczne działania toksyczne	klofarabina, n=16	
	Stopień toksyczności 2 lub niższy n (%)	Stopień toksyczności 3 lub wyższy n (%)
Biegunka	12 (75)	0
Nudności	12 (81)	0
Hiperbilirubinemia	4 (25)	6 (38)
Zapalenie błony śluzowej	2 (13)	1 (6)
Transaminaza glutaminowo-pirogronowa	6 (38)	4 (25)

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

Niehematologiczne działania toksyczne	klofarabina, n=16	
	Stopień toksyczności 2 lub niższy n (%)	Stopień toksyczności 3 lub wyższy n (%)
(AIAT) ↑		
Wysypki skórne	7 (44)	2 (13)
Ból głowy	6 (38)	0
Wymioty	9 (56)	0
Obrzęk	6 (38)	0
Aminotransferaza glutaminowo-szczawiowoocetowa w surowicy (AspAT) ↑	2 (13)	3 (19)
Anoreksja	3 (19)	0
Fosfataza alkaliczna ↑	3 (19)	0
Kreatynina ↑	3 (19)	2 (13)
Ostra niewydolność nerek	0	3 (19)
Zmęczenie	3 (19)	0
Migotanie przedsionków	1 (6)	2 (13)
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół dłoniowo-podeszwy, zespół ręka-stopą)	2 (13)	0
Zaczerwienienie twarzy	1 (6)	0
Świąd	2 (13)	0
Ucisk w klatce piersiowej	0	0

Wśród najczęstszych (częstotliwość $\geq 10\%$ pacjentów) niehematologicznych działań toksycznych w grupie pacjentów w wieku ≥ 60 lat (mediana 71 lat, zakres 60-83 lata) przyjmujących klofarabinę (w dawce 30 mg/m² dziennie przez 5 dni) w ramach I linii leczenia ostrej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych o wysokim ryzyku w skali IPSS (International Prognostic Scoring System) raportowano:

- Stopień toksyczności 2 lub niższy: nudności (81%), biegunka (75%), wymioty (56%), wysypki skórne (44%), wzrost transaminazy glutaminowo-pirogronowej (38%), bóle głowy (38%), obrzęki (38%), hiperbilirubinemia (25%), anoreksja (19%), wzrost fosfatazy alkalicznej (19%), wzrost kreatyniny (19%), zmęczenie (19%), zapalenie błony śluzowej (13%), wzrost aminotransferazy glutaminowo-szczawiowoocetowej w surowicy (13%), zespół ręka-stopą (13%) oraz świąd (13%).
- Stopień toksyczności 3 lub wyższy: hiperbilirubinemia (38%), wzrost transaminazy glutaminowo-pirogronowej (25%), wzrost aminotransferazy glutaminowo-szczawiowoocetowej w surowicy (19%), ostra niewydolność nerek (19%), wysypki skórne (13%), wzrost kreatyniny (13%), migotanie przedsionków (13%).

Dodatkowo zaobserwowano: zapalenie płuc bakteryjne (19%), zapalenie płuc grzybicze (6%), sepsa (38%), gorączka o nieznanym pochodzeniu (25%), skórna infekcja herpes simplex (6%), antygenemia CMV (6%).

Tabela 21. Działania toksyczne w grupie pacjentów pediatrycznych leczonych schematem TVTC (topotekan + winorelbina + tiotepa + klofarabina (na podstawie publikacji Shukla 2014).

Działania niepożądane	Stopień ≥ 3	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5
Neutropenia z gorączką	14 (82%)	14	0	0
Podwyższone ALT	8 (47%)	8	0	0
Zapalenie kątnicze	3 (18%)	2	1	0
Hiperbilirubinemia	2 (11%)	2	0	0
Niedociśnienie	2 (11%)	0	2	0
Podwyższone	2 (11%)	2	0	0
Ból	2 (11%)	2	0	0

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

Banie Shukla 2014 wykazało że u 16 (94%) pacjentów wystąpił przynajmniej 1 epizod toksyczności niehematologicznej stopnia 3 lub wyższego. Neutropenia z gorączką obserwowano u 14 (82%) pacjentów. Posocznice bakteryjne o etiologii zakaźnej, uwzględniającą *Streptococcus viridans*, *Escherichia coli*, *Vancomycin-resistant Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Listeria monocytogenes*, *Coagulase-negative staphylococci*, zidentyfikowano u 8 (47%) chorych.

Dwóch chorych (12-letnia dziewczynka z nawrotową AML oraz 16-letni chłopiec z nawrotową ALL) uzyskało całkowitą remisję po jednym cyklu TVTC, ale nie byli oni w stanie otrzymywać drugiego cyklu leczenia lub podejść do HSCT z powodu toksyczności.

Odnotowano jeden przypadek zgonu powiązanego z toksycznością po pierwszym cyklu TVTC. Był to 25-letni mężczyzna z aplazją szpiku. Pacjent zmarł na nagły atak serca po 45 dniach od przyjęcia TVTC.

Tabela 22. Działania toksyczne w grupie pacjentów pediatrycznych leczonych klofarabiną w monoterapii (na podstawie publikacji Jeha 2009).

Działania niepożądane	Stopień ≥ 3
Neutropenia z gorączką	14 (82%)
Zakażenia związane z cewnikiem	8 (47%)
Tachykardia	3 (18%)
Podwyższone ALT	43%
Podwyższone AST	34%
Hiperbilirubinemia	12%
Krwawienie z nosa	2 (11%)
Niedociśnienie	2 (11%)
Nudności	2 (11%)
Gorączka	2 (11%)

Najczęściej występujące działania niepożądane, 3 stopnia i wyżej, w grupie pacjentów pediatrycznych leczonych klofarabiną w monoterapii to: w 82% neutropenia z gorączką, zakażenia związane z cewnikiem u 47%, zaburzenia wątrobowe w tym: podwyższone ALT i AST (43% i 34%) oraz hiperbilirubinemia w 12%. Ponadto odnotowano 10 zgonów: 5 pacjentów zmarło w wyniku progresji choroby, 3 w wyniku sepsy, 1 w wyniku wstrząsu i niewydolności wielonarządowej, a 1 w wyniku zatrzymania krążenia.

W badaniach RCT (Burnett 2013, Faderl 2008, Faderl 2012b) najczęściej raportowane działania niepożądane (≥ 3) to: nudności, biegunka, hiperbilirubinemia, ostra niewydolność nerek, zaburzenia funkcjonowania wątroby: wzrost transaminaza (ALT) i aminotransferaza (AST), incydenty kardiologiczne, neutropenia z gorączką, trombocytopenia.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych (≥ 3) w otwartych badaniach bez grupy kontrolnej (Locke 2013, Kantarjian 2003, Burnett 2010, Kantarjian 2010, Martinez 2014, Nazha 2013, Vigil 2013, Scappini 2012, Faderl 2012a, Agura 2011, Becker 2011, Faderl 2006, Faderl 2005) związanych z zastosowaniem klofarabiny należą: niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, neutropenia z gorączką, zmęczenie, pancytopenia, biegunka, nudności, gorączka, wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wzrost ALT /AST, hiperbilirubinemia, zapalenie płuc, sepsa.

Działania niepożądane występujące w populacji pediatrycznej (Shukla 2014, Jeha 2009) to najczęściej: neutropenia z gorączką, zakażenia, zaburzenia funkcjonowania wątroby (podwyższone ALT i AST, hiperbilirubinemia, tachykardia, niedociśnienie, nudności, gorączka).

6.1.2.2.1. Inne odnalezione informacje

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),

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),

Charakterystyka Produktu Leczniczego - Evoltra®

Działania niepożądane

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 włóścińców (jedna osoba), posocznica i niewydolność wielonarządowa (jedna osoba) oraz wstrząs septyczny i niewydolność wielonarządowa (jedna osoba).

Raport EMA – SCIENTIFIC DISCUSSION (SD)

Bezpieczeństwo

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.

Sprawozdania FDA dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku

FDA, zwraca uwagę na 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.

Według DODP (The Medical Reviewer, Division of Oncology Drug Products), CDER (Center for Drug Evaluation and Research), FDA, w zgodzie z ODAC (Oncologic Drugs Advisory Committee), wniosek na zastosowanie klofarabiny w populacji pediatrycznej AML nie został zaakceptowany.

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

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

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>

W 2013 FDA (Center for Drug Evaluation and Research (CDER)) dokonał zmiany w charakterystyce produktu leczniczego Clolar (clofarabina) w rozdziale działania niepożądane. Dodano informacje o:

Działań niepożądanych (po wprowadzeniu leku do obrotu):

- Zaburzenia żołądka i jelit: krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym przypadki śmiertelne).
- Odnotowano również inne złuszczające choroby

Interakcji z innymi lekami

Nie przeprowadzono badań in-vivo dotyczących interakcji klofarabiny.

Szczególnych grup pacjentów:

- Pacjenci z niewydolnością nerek

Należy zmniejszyć początkową dawkę Clolar o 50% u pacjentów z klirensiem kreatyniny od 30 do 60 ml / min. Brak jest wystarczających danych, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml / min lub u pacjentów dializowanych.

Farmakokinetykę klofarabiny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i prawidłową czynnością nerek uzyskano z analizy farmakokinetyki populacyjnej trzech badań pediatrycznych i dwóch badań w populacji dorosłych.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny od 60 do mniej niż 90 ml / min (n = 47) i klirensiem kreatyniny 30 do mniej niż 60 ml / min (n = 30), średnia wartość AUC dla klofarabiny wzrosła odpowiednio o 60% i 140%, w stosunku do pacjentów z normalną (N = 66) czynnością nerek (klirens kreatyniny większy niż 90 ml / min).

- Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie badano działania leku Clolar u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm338244.htm>

6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na niewystarczające informacje dotyczące charakterystyki populacji pacjentów leczonych w ramach chemioterapii niestandardowej klofarabiną (w tym brak informacji dotyczącej odsetka osób z nieleczoną bądź z nawrotową postacią AML u której zastosowano klofarabinę – linia leczenia, schematu dawkowania) oraz nieuzyskanie odpowiedzi od żadnego z ekspertów klinicznych odstąpiono od wykonania analizy.

W rozdziale „6.1.2.1 Skuteczność (efektywność) kliniczna” w tabeli 18. „Wyniki skuteczności klinicznej zastosowania klofarabiny w populacji pacjentów z AML” między innymi przedstawiono konsekwencje zdrowotne zastosowania klofarabiny w populacji pacjentów z nawrotową lub oporną AML (wyniki badania

Faderl 2012b (CLASSIC I)) natomiast w rozdziale 5.1 „Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce” w tabeli „14. Koszt schematów stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z AML” przedstawiono koszt zastosowania klofarabiny według schematu opisanego w badaniu CLASSIC I.

6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Ze względu na niewystarczające dane na temat liczebności populacji z rozpoznaniem C92.0 kwalifikującej się do leczenia klofarabiną (w tym brak informacji dotyczącej odsetka pacjentów stosujących klofarabinę w monoterapii bądź w skojarzeniu, schematu dawkowania) oraz niezyskanie odpowiedzi od żadnego z ekspertów klinicznych (między innymi w kwestii liczby pacjentów, u których można zastosować ocenianą technologię w ciągu roku) odstąpiono od wykonania analizy.

W rozdziale 5.1 „Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce” przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentów stosujących chemioterapię niestandardową we wskazaniu C92 oraz aktualnych kosztów jakie ponosi NFZ na refundację substancji czynnej klofarabina we wskazaniu C92.

7. Podsumowanie

7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 29.11.2013 r., znak MZ-PLA-460-19199-60/DJ/13, Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: „klofarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C92.0” – ostra białaczka szpikowa.

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) dnia 27 grudnia 2013 r. pismem znak AOTM-OT-431-38(13)/ACh/2013 wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na wycofanie zlecenia w zakresie oceny ww. tematu przez Agencję z uwagi na fakt, że przedmiotowa ocena wykonana została 3-miesiące wcześniej. Dnia 02.01.2014 r. otrzymano pismo znak MZ-PLS-460-6792-117/MN/13 z adnotacją o podtrzymaniu zlecenia.

Problem zdrowotny

Ostra białaczka szpikowa (AML; acute myeloblastic leukemia) jest nowotworem złośliwym układu białokrwinkowego. Charakteryzuje się obecnością klonu transformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopoezy. Komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach. Klon białaczkowy powstaje w wyniku transformacji komórki macierzystej lub wczesnych komórek progenitorowych. Wskutek zablokowania procesu różnicowania i dojrzewania może on wykazywać dużą różnorodność cech morfocytochemicznych, immunofenotypowych, cytogenetycznych i molekularnych.

Podstawą rozpoznania są cytologiczne i cytochemiczne badania krwi i szpiku oraz badania cytogenetyczne, molekularne i immunologiczne.

AML u dzieci stanowi tylko 15% ostrych białacek, natomiast u dorosłych ~ 80%. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi ~ 65 lat. Białaczki występują częściej u mężczyzn niż u kobiet (3:2). Zapadalność roczna całej populacji wynosi średnio 3-4/100 000 i rośnie. W Polsce każdego roku odnotowuje się ponad 700 nowych zachorowań. W ciągu ostatnich 10 lat odnotowano znaczący wzrost zachorowalności na AML.

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

Na podstawie rekomendacji klinicznych NCCN 2013, PUO 2011, GMCNN 2011, opisanych metod leczenia i aktualnych danych NFZ można stwierdzić, iż opcjami alternatywnymi najczęściej aktualnie stosowanymi we wnioskowanym wskazaniu są cytarabina, daunorubicyna, fludarabina, kladribina i idarubicyna.

Efektywność kliniczna

Siła dowodów naukowych dla większości badań dotyczących klofarabiny stosowanej w populacji pacjentów z AML jest niska. Zgodnie z hierarchią doniesień naukowych w Wytycznych AOTM, większość badań włączonych do przeglądu są badaniami opisowymi, sklasyfikowanymi do grupy IVB (seria przypadków – badanie posttest) uwzględniono też trzy badania RCT, sklasyfikowane jako badania grupy IIA (badania eksperymentalne - poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją).

Celem analizowanych badań była ocena efektywności klinicznej klofarabiny stosowanej u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (C92.0).

Analizowaną populacją byli dorośli pacjenci (większości badań > 60 roku życia) z nawrotową/ oporną na leczenie AML oraz pacjenci z nowo zdiagnozowaną AML. Do przeglądu włączono również dwa badania dotyczące populacji pediatrycznej z nawrotową i oporną na leczenie AML.

W populacji dorosłych pacjentów z AML leczonych klofarabiną w monoterapii

Do analizy włączono 4 jenoramienne badania kliniczne oraz 1 badanie ranodmizowane (RCT) porównujące stosowanie klofarabiny, klofarabiny vs. cytarabiny w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML). W badaniach bez grupy kontrolnej całkowita remisja wynosiła od 32% do 42%, ogólna odpowiedź od 46% do 55%, natomiast mediana OS wynosiła od 4,37 mc do 9,43 mc.

W badaniu RCT wskaźniki odpowiedzi plasowały się następująco: *Remisja w indukcji*: wskaźnik całkowitej odpowiedzi wyniósł(OR): 38% i 19% odpowiednio dla stosowania klofarabiny i cytarabiny (IS), wskaźnik

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

całkowitej remisji wyniósł (CR): 22% vs. 12% (IS), oraz wskaźnik całkowitej remisji bez degradacji płytek krwi (CRI) odpowiednio: 16% vs. 8% dla klofarabiny i cytarabiny. Odnotowano istotnie statystycznie różnicę w medianie przeżycia całkowitego (wyniki po indukcji): 107 dni dla cytarabiny i 60 dni w grupie osób przyjmujących klofarabinę – była ona znacznie korzystniejsza dla pacjentów przyjmujących cytarabinę. Nie odnotowano różnic w zakresie median czasu trwania remisji/przeżycia wolnego od nawrotu choroby (8% vs. 20% po 2 latach). Cytarabina okazuje się skuteczniejsza od klofarabiny w przypadku pacjentów z nawrotem choroby – mediana przeżycia od nawrotu wyniosła 40 tygodni dla cytarabiny i 20 tygodni dla klofarabiny. Nie wykazano różnic w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy pacjentami otrzymującymi cytarabinę i klofarabinę w 2-letnim okresie obserwacji (12% vs 13%).

W populacji pacjentów dorosłych z AML leczonych klofarabiną w skojarzeniu

W badaniu RCT (Faderl 2008 dla ramienia Ara-C + Clo vs. Clo) ogólna odpowiedź na leczenie wyniosła 67% odpowiednio dla Ara-C + Clo a dla Clo 31%. Całkowita remisja wynosiła 63% i 31% (Ara-c + Clo vs. Clo) natomiast mediana przeżycia całkowitego wyniosła 11,4 vs 5,8 odpowiednio dla Clo + Ara-C i Clo (brak IS).

W badaniu RCT Faderl 2012b wykazano istotną statystycznie różnicę w ogólnym odsetku odpowiedzi na leczenie (46,9% vs 22,9% odpowiednio dla Ara-C + Clo i Ara-C + PLA), całkowitej remisji choroby (35,2% vs 17,8% odpowiednio dla Ara-C + Clo i Ara-C + PLA) oraz w okresie przeżycia bez nawrotu choroby (7,1 mc vs 1,7 mc odpowiednio dla Ara-C + Clo i Ara-C + PLA) na korzyść terapii klofarabiną w skojarzeniu z niskimi dawkami cytarabiny. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie całkowitego przeżycia pomiędzy analizowanymi grupami.

W badaniach bez grupy kontrolnej całkowita remisja wynosiła od 27% do 74%, ogólna odpowiedź od 40% do 79%, natomiast mediana OS wynosiła od 5,5 mc do 18,2 mc.

W populacji pediatrycznej

W dwóch włączonych do przeglądu badaniach bez grupy kontrolnej oceniano zastosowanie klofarabiny w monoterapii oraz terapii w skojarzeniu w populacji pediatrycznej. W badaniu Jeha 2009 ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 2% (1/42 pacjentów z AML), całkowita remisja choroby wynosiła 0%, natomiast w przypadku OS nie przedstawiono danych. Ponadto odnotowano 10 zgonów: 5 pacjentów zmarło w wyniku progresji choroby, 3 w wyniku sepsy, 1 w wyniku wstrząsu i niewydolności wielonarządowej, a 1 w wyniku zatrzymania krążenia. W badaniu Shukla 2014 wśród pacjentów pediatrycznych leczonych schematem TVTC (topotekan + winorelbina + tiotepa + klofarabina) ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 69%, 63% uzyskało całkowitą remisję, a spośród pacjentów którzy uzyskali remisję (n=11) 82% przystąpiło bezpośrednio do przeszczepu komórek macierzystych.

Bezpieczeństwo stosowania

Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z zastosowaniem klofarabiny należą: bóle głowy, neutropenia, gorączka, zmiany skórne (wysypka, zespół ręka-stopą), działania niepożądane występujące w obrębie przewodu pokarmowego (biegunka, wymioty, nudności, wymioty, bóle brzucha) oraz zmęczenie i zmiany w stężeniach ALT i AST. Ponadto, klofarabina może spowodować uogólnioną odpowiedź zapalną (SIRS) przejawiającą się wystąpieniem: przyśpieszonego oddechu, tachykardii, niedociśnienia, wstrząsu i niewydolności wielonarządowej. W badaniach randomizowanych (RCT) odnotowano niekorzystny wskaźnik działań niepożądanych stosowania klofarabiny w stosunku do innych leków (m.in. neutropenia z gorączką, nudności, biegunka, incydenty kardiologiczne, zaburzenia funkcjonowania wątroby). Przypadki wymaganego leczenia podtrzymującego, liczba dni w szpitalu i liczba dni antybiotykoterapii były znacząco częstsze/większe w grupie przyjmującej klofarabinę. Niemal u wszystkich pacjentów przyjmujących klofarabinę występuje co najmniej jedno działanie niepożądane, jednak większość występujących dolegliwości cechuje się nasileniem 1/2/3 stopnia.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 9 dokumentów odnoszących się do rekomendowanych terapii stosowanych w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. Dwie z odnalezionych rekomendacji wymieniało klofarabinę, jako lek stosowany w badaniach klinicznych (European LeukemiaNet 2010 i British Society for Haematology 2006), a 3 spośród nich, NCCN 2013, PUO 2011 oraz Greater Manchester and Cheshire Cancer Network 2011, zalecały stosowanie klofarabiny w leczeniu dorosłych pacjentów z AML.

Odnaleziono także 1 rekomendację refundacyjną – PTAC z 2012 r., która pozytywnie odnosi się do finansowania klofarabiny stosowanej w opornych na leczenie nawrotach ostrej białaczki szpikowej lub ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów pediatrycznych.

Status i warunki finansowania w Polsce

Obecnie klofarabina (Evoltra) objęta jest 100% refundacją (lek dostępny bezpłatnie) w ramach chemioterapii we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży (...). Natomiast we wskazaniu ostra białaczka szpikowa, klofarabina jest finansowana w ramach chemioterapii niestandardowej.

Otrzymane dane z NFZ wskazują, iż w latach 2011, 2012 oraz w miesiącach od stycznia do czerwca 2013 roku preparatem Evoltra® (klofarabina) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa (C92.0) w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa leczonych było odpowiednio 4, 10 i 2 pacjentów. Ogółem w latach 2011, 2012, I-VI.2013 substancjami czynnymi we wskazaniu C92.0 w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa leczonych było odpowiednio: 39, 57 i 40 pacjentów.

8. Piśmiennictwo

1. Agura E.Cooper. 2011. Report of a phase II study of clofarabine and cytarabine in de novo and relapsed and refractory AML patients and in selected elderly patients at high risk for anthracycline toxicity. *Oncologist* 16:197-206.
2. Balwierz W. (red), *Ostre białaczki szpikowe. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*, 2011
3. Becker, P. S. K. 2013. Retrospective comparison of clofarabine versus fludarabine in combination with high-dose cytarabine with or without granulocyte colony-stimulating factor as salvage therapies for acute myeloid leukemia. *Haematologica* 98:114-118. Ref ID: 288
4. Burnett, A. K. R. 2013. Clofarabine doubles the response rate in older patients with acute myeloid leukemia but does not improve survival. *Blood* 122:1384-1394. Ref ID: 210
5. Burnett, A. K. R. 2010. European development of clofarabine as treatment for older patients with acute myeloid leukemia considered unsuitable for intensive chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28:2389-2395.
6. Becker et al. Clofarabine with high dose cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) priming for relapsed and refractory acute myeloid leukaemia *British Journal of Haematology*. 2011, 155, 182–189;
7. Becker et al. Retrospective comparison of clofarabine versus fludarabine in combination with high-dose cytarabine with or without granulocyte colony-stimulating factor as salvage therapies for acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2013; 98(1)
8. CHPL _ EVoltra
9. Faderl S. Gandhi. 2005. Results of a phase 1-2 study of clofarabine in combination with cytarabine (ara-C) in relapsed and refractory acute leukemias. *Blood* 105:940-947.
10. Faderl S. Ravandi. 2008. A randomized study of clofarabine versus clofarabine plus low-dose cytarabine as front-line therapy for patients aged 60 years and older with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood* 112:1638-1645.
11. Faderl S.Ravandi. 2012a. Clofarabine plus low-dose cytarabine followed by clofarabine plus low-dose cytarabine alternating with decitabine in acute myeloid leukemia frontline therapy for older patients. *Cancer* 118:4471-7
12. Faderl S.Wetzler. 2012b. Clofarabine plus cytarabine compared with cytarabine alone in older patients with relapsed or refractory acute myelogenous leukemia: Results from the CLASSIC I trial. *Journal of Clinical Oncology* 30:2492-2499. –
13. Faderl, S., S. Verstovsek, J. Cortes, F. Ravandi, M. Beran, G. Garcia-Manero, A. Ferrajoli, Z. Estrov, S. O'Brien, C. Koller, F. J. Giles, W. Wierda, M. Kwari, and H. M. Kantarjian. 2006. Clofarabine and cytarabine combination as induction therapy for acute myeloid leukemia (AML) in patients 50 years of age or older. *Blood* 108 :45-51.
14. Hołowiecki J., Hołowiecka A. *Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych — PALG (red), Ostre białaczki szpikowe. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*, 2011
15. Jeha S. Razzouk. 2009. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 27:4392-4397.
16. Kantarjian, H. G., V. 2003. Phase 2 clinical and pharmacologic study of clofarabine in patients with refractory or relapsed acute leukemia. *Blood* 102:2379-2386.
17. Kantarjian, H. M. E. 2010. Phase II study of clofarabine monotherapy in previously untreated older adults with acute myeloid leukemia and unfavorable prognostic factors. *Journal of Clinical Oncology* 28:549-555.
18. komunikat DGL z dn. 14.08.2013; <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=56>;
19. Locke, F. A. 2013. A novel clofarabine bridge strategy facilitates allogeneic transplantation in patients with relapsed/refractory leukemia and high-risk myelodysplastic syndromes. *Bone Marrow Transplantation* 48:1437-1443. Ref ID: 197
20. Ref ID: 197
21. Martinez-Cuadron, D. M. 2014. Phase II trial to assess the safety and efficacy of clofarabine in combination with low-dose cytarabine in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Annals of Hematology* 93:43-46.
22. Nazha, A., H. Kantarjian, F. Ravandi, X. Huang, S. Choi, G. Garcia-Manero, E. Jabbour, G. Borthakur, T. Kadia, M. Konopleva, J. Cortes, A. Ferrajoli, S. Kornblau, N. Daver, N. Pemmaraju, M. Andreeff, Z. Estrov, M. Du, M. Brandt, and S. Faderl. 2013. Clofarabine, idarubicin, and cytarabine (CIA) as frontline therapy for patients ≤ 60 years with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Am.J.Hematol.* 88:961-966. Ref ID: 28
23. NHSC 2012 Clofarabine for acute myeloid leukaemia in older adults for whom anthracycline-containing combination chemotherapy is inappropriate – first line
24. Obwieszczenie MZ z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września

-
- 2013 r. – załącznik C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym
25. Pession A et al. Use of clofarabine for acute childhood leukemia. *Biologics: Targets & Therapy* 2010;4: 111–118
 26. Raport Evoltra (035_AWA_OT_4350_12_EVOLTRA_ALL_2012.12.07)
 27. Raport Evoltra, klofarabina (230_AWA_431_30_Evoltra_[klofarabina]_2013.10.10)
 28. Scappini et al. Outpatient consolidation treatment with clofarabine in a phase 2 study of older adult patients with previously untreated acute myelogenous leukemia. 2012. *Am.J.Hematol.* 87:1047-1051.
 29. Shukla, N. K. 2014. Phase II trial of clofarabine with topotecan, vinorelbine, and thiotepa in pediatric patients with relapsed or refractory acute leukemia. *Pediatric Blood and Cancer* 61:431-435.
 30. Stephen Tiley and David Claxton. Clofarabine in the treatment of acute myeloid leukemia in older adults. *Ther Adv Hematol* 2013 4(1) 5–13
 31. Szczeklik A red. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2013.* Wydaw. Medycyna Praktyczna 2013.
 32. Tran, H. and D. Yang. 2012. Clofarabine in the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. *Ann.Pharmacother.* 46:89-96.
 33. Ziogas et al. A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials of Induction Treatments in Acute Myeloid Leukemia in the Elderly. *Clinical Therapeutics* 33, 3, 2011
 34. Hołowiecki J., Hołowiecka A. Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych — PALG (red), *Ostre białaczki szpikowe. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*, 2011
 35. Vigil, C. E., W. Tan, G. Deeb, S. N. Sait, A. W. Block, P. Starostik, E. A. Griffiths, J. E. Thompson, J. D. Greene, L. A. Ford, E. S. Wang, and M. Wetzler. 2013. Phase II trial of clofarabine and daunorubicin as induction therapy for acute myeloid leukemia patients greater than or equal to 60 years of age. *Leuk.Res.* 37:1468-1471.

9. Załączniki

AW-1. Strategia wyszukiwania 12 luty 2014 r.

Tabela 23. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie PubMed (data dostępu: 2014.02.12)

Search	Add to builder	Query	Items found
#14	Add	Search (((("Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]) OR Acute myeloid leukemia[Title/Abstract]) OR (((Acute*[Title/Abstract]) AND ((Myeloid OR Myelogenous OR Myeloblastic OR Myelocytic OR Nonlymphoblastic OR Nonlymphocytic[Title/Abstract]))) AND Leukemia*[Title/Abstract]))) AND (("clofarabine" [Supplementary Concept]) OR ((clofarabine OR Cl-F-ara-A OR Clolar OR Evoltra OR Clofarex[Title/Abstract])))	142
#13	Add	Search ("clofarabine" [Supplementary Concept]) OR ((clofarabine OR Cl-F-ara-A OR Clolar OR Evoltra OR Clofarex[Title/Abstract]))	333
#12	Add	Search (clofarabine OR Cl-F-ara-A OR Clolar OR Evoltra OR Clofarex[Title/Abstract])	333
#11	Add	Search "clofarabine" [Supplementary Concept]	223
#9	Add	Search (("Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]) OR Acute myeloid leukemia[Title/Abstract]) OR (((Acute*[Title/Abstract]) AND ((Myeloid OR Myelogenous OR Myeloblastic OR Myelocytic OR Nonlymphoblastic OR Nonlymphocytic[Title/Abstract]))) AND Leukemia*[Title/Abstract])	59588
#8	Add	Search ((Acute*[Title/Abstract]) AND ((Myeloid OR Myelogenous OR Myeloblastic OR Myelocytic OR Nonlymphoblastic OR Nonlymphocytic[Title/Abstract]))) AND Leukemia*[Title/Abstract]	36131
#7	Add	Search Leukemia*[Title/Abstract]	166062
#6	Add	Search (Myeloid OR Myelogenous OR Myeloblastic OR Myelocytic OR Nonlymphoblastic OR Nonlymphocytic[Title/Abstract])	115339
#5	Add	Search Acute*[Title/Abstract]	860797
#4	Add	Search Acute myeloid leukemia[Title/Abstract]	16275
#3	Add	Search "Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]	42154

Tabela 24. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie EMBASE (przez OVID) (data dostępu: 2014.02.12).

	Searches	Results
1	exp acute granulocytic leukemia/	42068
2	Acute myeloid leukemia.ti,ab,kw.	23275
3	"Acute*" .ti,ab,kw.	925251
4	(Myeloid or Myelogenous or Myeloblastic or Myelocytic or Nonlymphoblastic or Nonlymphocytic).ti,ab,kw.	91969
5	"Leukemia*" .ti,ab,kw.	164051
6	3 and 4 and 5	37510
7	1 or 2 or 6	54353
8	exp clofarabine/	1312

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

9	(clofarabine or Cl-F-ara-A or Clolar or Evoltra or Clofarex).ti,ab,kw.	602
10	8 or 9	1356
11	7 and 10	654

Tabela 25. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w Cochrane Library ID Search Hits Edit Delete (data dostępu: 2014.02.12).

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees	218
#2	Acute myeloid leukemia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1653
#3	Myeloid or Myelogenous or Myeloblastic or Myelocytic or Nonlymphoblastic or Nonlymphocytic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2871
#4	Leukemia*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6232
#5	Acute*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	62550
#6	#3 and #4 and #5	2035
#7	#1 or #2 or #6	2065
#8	clofarabine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21
#9	clofarabine or Cl-F-ara-A or Clolar or Evoltra or Clofarex:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21
#10	#8 or #9	21
#11	#7 and #10	13

AW-2. Strategia wyszukiwania z dnia 16.09.2013

Pubmed

Tabela 26. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie PubMed (data dostępu: 2013.09.16)

Search	Query	Items
#33	Search (#21) AND #29 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Clinical Trial, Phase IV	37
#30	Search (#21) AND #29	135
#29	Search (((((#22) OR #23) OR #24) OR #25) OR #26) OR #27) OR #28	315
#28	Search (2-chloro-9-(2-deoxy-2-fluoro-beta-D-arabinofuranosyl)adenine) OR 2-chloro-9-(2-deoxy-2-fluoroarabinofuranosyl)adenine) OR 2-chloro-2'-arabino-fluoro-2'-deoxyadenosine) OR 2-chloro-2'-fluoroarabino-2'-deoxyadenosine[Title/Abstract]	315
#27	Search Clofarex[Title/Abstract]	1
#26	Search Cl-F-ara-A[Title/Abstract]	8
#25	Search Clolar[Title/Abstract]	2
#24	Search Evoltra[Title/Abstract]	2
#23	Search Clofarabine[Title/Abstract]	276
#22	Search "clofarabine" [Supplementary Concept]	212
#21	Search (((#14) OR #15) OR #19) OR #20	62369
#20	Search (AML OR ANLL[Title/Abstract])	20898
#19	Search ((#16) AND #17) AND #18	35272
#18	Search Leukemia*[Title/Abstract]	162979
#17	Search (Myeloid OR Myelogenous OR Myeloblastic OR Myelocytic OR Nonlymphoblastic OR Nonlymphocytic[Title/Abstract])	112642
#16	Search Acute*[Title/Abstract]	841752
#15	Search Acute myeloid leukemia[Title/Abstract]	15610
#14	Search "Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]	41411

EMBASE

Tabela 27. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie EMBASE (przez OVID) (data dostępu: 2014.09.16).

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

Search	Results	Search
1	exp acute granulocytic leukemia/	39652
2	acute myeloid leukemia.ti,ab,kw.	21642
3	"acute".ti,ab,kw.	886255
4	(Myeloid or Myelogenous or Myeloblastic or Myelocytic or Nonlymphoblastic or Nonlymphocytic).ti,ab,kw.	87178
5	"Leukemia".ti,ab,kw.	156986
6	3 and 4 and 5	35439
7	(AML or ANLL).ti,ab,kw.	29906
8	1 or 2 or 6 or 7	58948
9	clofarabine/	1205
10	clofarabine.ti,ab,kw.	540
11	Evoltra.ti,ab,kw.	5
12	Clolar.ti,ab,kw.	6
13	Cl-F-ara-A.ti,ab,kw.	8
14	Clofarex.ti,ab,kw.	1
15	(2 chloro 9 2 deoxy 2 fluoro beta D arbinofuranosyl adenine or 2 chloro 9 2 deoxy 2 fluoroarabinofuranosyl adenine or 2 chloro 2 arabino fluoro 2 deoxyadenosine or 2 chloro 2 fluoroarabino 2 deoxyadenosine).ti,ab,kw.	14
16	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	1257
17	8 and 16	660
18	limit 17 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	210
19	limit 17 to (meta analysis or "systematic review")	7
20	18 or 19	214

Cochrane

Tabela 28. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w Cochrane Library ID Search Hits Edit Delete (data dostępu: 2014.09.16).

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees	142
#2	Acute myeloid leukemia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1545
#3	Acute*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	57329
#4	Myeloid or Myelogenous or Myeloblastic or Myelocytic or Nonlymphoblastic or Nonlymphocytic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2682
#5	Leukemia*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5853
#6	#3 and #4 and #5	1919
#7	AML or ANLL:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1404
#8	#1 or #2 or #6 or #7	2394
#9	Clofarabine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	19
#10	Evoltra:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#11	Clolar:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#12	Cl-F-ara-A:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#13	Clofarex:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#14	#9 or #10 or #11 or #12 or #13	19
#15	#8 and #14	13

AW-3. Dane NFZ

Tabela 29. Refundacja substancji czynnych stosowanych w rozpoznaniu C92.0

Substancja czynna	2010		2011		2012		I kwartał 2013	
	Liczba	Wartość [PLN]	Liczba	Wartość [PLN]	Liczba	Wartość [PLN]	Liczba	Wartość [PLN]
busulfanum	1	660,48						
cisplatinum	1	570,00	1	158,56				
cladribinum	236	557 970,39	173	413 250,9	94	245 999,67		
cyclophosphamidum	18	4 874,39	11	2 280,96	11	4 659,59		
cytarabinum	796	1 616 765,0	651	1 551 680,53	358	927 373,43		
daunorubicinum	359	481 364,87	293	423 292,0	137	338 997,97		
doxorubicinum	75	41 406,61	76	63 707,32	34	21 807,14		
epirubicinum	19	35 394,78	15	39 503,79	23	53 016,67		
etoposidum	119	27 008,62	81	19 385,79	46	9 385,06		
fludarabinum	34	254 817,30	36	230 726,4	15	165 400,16		

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

Substancja czynna	2010		2011		2012		I kwartał 2013	
	Liczba	Wartość [PLN]	Liczba	Wartość [PLN]	Liczba	Wartość [PLN]	Liczba	Wartość [PLN]
				7				
hydroxycarbamidum	69	4 058,60	60	2 847,60	28	2 083,00		
idarubicin	112	1 135 465,6	82	1 017 877,9	63	935 822,33		
interferonum alfa-2A	1	1 510,50						
interferon alfa	1	1 440,00						
interferon alfa			1	2 400,00				
mephalanum					1	583,20		
mesnum	4	330,00	6	1 005,40	2	466,52		
methotrexatum	57	1 504,04	75	1 335,07	39	848,18		
mitoxantronum	181	173 781,44	125	117 444,6	44	75 790,92		
ondanestronum	54	15 127,20	40	11 334,24	19	6 538,32		
pegaspargasum	1	4 056,20	1	4 151,64				
procarbazineum			1	160,00				
rasburicasum	6	34 081,18	6	103 585,1	9	58 411,77		
tioguaninum	145	28 911,38	89	22 097,52	43	7 102,99		
tretinoinum	38	175 577,36	26	148 238,7	19	77 168,00		
vincristinum	13	3 813,88	9	1 840,47	5	893,45		
cyclophosphamidum			1	646,00				
fludarabinum	2	2 541,16	1	2 742,30				
darbepoetin alfa	5	26 250,00	5	56 250,00	1	7 500,00		
ondansetronum	622	113 828,15	526	84 703,42	298	50 604,42		
pegfilgrastim	4	20 266,61	4	72 200,00	1	15 199,96		
etoposidum	5	678,30	1	71,40	1	185,96		
methotrexatum	43	291,53	19	151,56	15	129,13		
mercaptapurinum	40	609,65	15	376,27	13	146,54		
cytarabinum depocyte	3	48 865,60	13	307 155,2	10	160 558,40		
doxorubicinum liposomanum	1	37 749,60						
chemioterapia niestandardowa	17	1 204 626,5	37	393 236,6	33	2631 300,64	11	724 463,46
anagrelidum					1	13 072,00		
imatinib	8	159 772,78	16	169 048,0	2	26 928,00		
nilotinib			1	11 790,00				
asparaginasum					1	653,66		
cladribinum					66	152 711,23	42	99 294,33
cyclophosphamidum (pozajelitowo)					1	839,04	2	237,33
cyclophosphamidum (doustnie)					1	32,80		
cytarabinum					277	361 838,72	181	170 567,96
cytarabinum depocyte					10	175 561,74	1	20 091,24
doxorubicinum					23	11 172,77	8	3 545,96
epirubicini hydrochloridum					5	3 945,68	3	2 314,90
etoposidum					27	5 788,21	12	2 367,56
fludarabini phosphas					22	19 177,83	11	8 615,41
hydroxycarbamidum					34	886,11	14	383,50
idarubicini hydrochloridum					60	561 870,73	33	236 868,78
marcaptapurinum					8	420,40		
mensum					1	20,68		
methotrexatum (pozajelitowo)					10	446,73	2	11,74
methotrexatum (doustnie)					8	93,32	4	16,94
ondansetronum (pozajelitowo)					259	13 930,44	158	6 863,27
ondansetronum (doustnie)					25	1 836,57	31	2 009,85
pegaspargasum					1	2 301,54		
rasburicasum					2	13 625,84		
topotecanum							1	604,80
tretinoinum					17	79 330,09	6	12 981,18
vincristini sulfas					4	993,64	3	341,13
tioguaninum					34	17 645,09	28	13 655,41

Liczba – liczba pacjentów;

Tabela 30. Liczba pacjentów, zgód oraz ich wartość w chemioterapii niestandardowej w rozpoznaniu C 92.0

Substancja czynna	2010		2011		2012		styczeń-czerwiec 2013	
	Liczba pacjentów	Wartość zgód	Liczba pacjentów	Wartość zgód	Liczba pacjentów	Wartość zgód	Liczba pacjentów	Wartość zgód
azacitidine	16	1 103 453,34	30	2 606 628,55	41	2 301 332,80	33	1 442 833,98
bortezomib	1	11 044,26						
clofarabine	5	785 060,36	4	425 730,00	10	1 132 515,82	2	178 736,60
gemtuzumabum	7	155 128,55						
imatinibum	1	53 858,000	1	53 856,00	4	215 010,82	3	136 325,43
arsenic trioxide			1	16 240,00				
dasatinib			1	29 148,00			2	129 780,86
topotecanum			1	1 048,80	1	1 282,44		
vinorelabinum			1	129,60				
sorafenib					1	14 123,20		

Spis tabel

Tabela 1. Cytarabina - opis technologii alternatywnej w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.	12
Tabela 2. Fludarabina - opis technologii alternatywnej w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.	13
Tabela 3. Idarubicyna - opis technologii alternatywnej w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.	13
Tabela 4. Kladyrybina - opis technologii alternatywnej w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.	14
Tabela 5. Daunorubicyna - opis technologii alternatywnej w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.	14
Tabela 6. Azacytydyna - opis technologii alternatywnej w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.	14
Tabela 7. Liczba osób z rozpoznaniem C92.0	15
Tabela 8. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	17
Tabela 9. Rekomendacje kliniczne	21
Tabela 10. Rekomendacje refundacyjne	26
Tabela 11. Podsumowanie rekomendacji klinicznych i refundacyjnych	27
Tabela 12. Kwoty refundacji substancji czynnej klofarabina, finansowanej w ramach chemioterapii niestandardowej we wskazaniu C92.0	29
Tabela 13. Koszt schematów stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z AML	30
Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu badań.	32
Tabela 17. Wyniki skuteczności klinicznej zastosowania klofarabiny w populacji pacjentów z AML	38
Tabela 18. Najczęstsze działania toksyczne 3-4 stopnia w grupie pacjentów leczonych klofarabiną w monoterapii (na podstawie publikacji Burnett 2013).	43
Tabela 19. Najczęstsze działania toksyczne 3-4 stopnia (częstotliwość $\geq 5\%$) w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną klofarabina + cytarabina (na podstawie publikacji Faderl 2012b)	43
Tabela 20. Działania toksyczne 2-3 stopnia w grupie pacjentów leczonych klofarabiną (na podstawie publikacji Faderl 2008)	44
Tabela 21. Działania toksyczne w grupie pacjentów pediatrycznych leczonych schematem TVTC (topotekan + winorelbina + tiotepa + klofarabina (na podstawie publikacji Shukla 2014)	45
Tabela 22. Działania toksyczne w grupie pacjentów pediatrycznych leczonych klofarabiną w monoterapii (na podstawie publikacji Jeha 2009)	46
Tabela 23. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie PubMed (data dostępu: 2014.02.12)	55
Tabela 24. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie EMBASE (przez OVID) (data dostępu: 2014.02.12).	55
Tabela 25. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w Cochrane Library ID Search Hits Edit Delete (data dostępu: 2014.02.12).	56
Tabela 26. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie PubMed (data dostępu: 2013.09.16)	56
Tabela 27. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie EMBASE (przez OVID) (data dostępu: 2014.09.16).	56
Tabela 28. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w Cochrane Library ID Search Hits Edit Delete (data dostępu: 2014.09.16).	57
Tabela 29. Refundacja substancji czynnych stosowanych w rozpoznaniu C92.0	57

Tabela 30. Liczba pacjentów, zgód oraz ich wartość w chemioterapii niestandardowej w rozpoznaniu C 92.0	59
---	----

Spis ilustracji

Rysunek 1. Wartość refundacji klofarabiny narastająco od marca do października 2013	28
Rysunek 2. Liczba zrefundowanych opakowań klofarabiny narastająco od marca do października 2013....	29