



**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-431-30/2014

Warszawa, sierpień 2014

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Sanofi-Aventis Sp. z o.o.)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Sanofi-Aventis Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Sanofi-Aventis Sp. z o.o.)

„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 .....	11
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli .....	11
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych .....	11
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	13
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory .....	13
2.3.1. Interwencje .....	13
2.3.2. Zagadnienia rejestracyjne .....	14
2.3.3. Wskazania zarejestrowane .....	15
2.3.4. Wskazania, których dotyczy wnioski .....	15
2.3.5. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	15
2.3.6. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	15
2.3.7. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną .....	16
3. Opinie ekspertów .....	19
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej .....	20
4.1. Rekomendacje kliniczne .....	20
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	25
4.3. Podsumowanie rekomendacji .....	26
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 .....	42
6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna .....	42
6.1.2.1.1. Inne odnalezione informacje .....	45
6.1.2.2. Bezpieczeństwo .....	46
6.1.2.2.1. Inne odnalezione informacje .....	50
6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych .....	50
6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia .....	58
7. Podsumowanie .....	59
7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	59

---

8. Piśmiennictwo.....	62
9. Załączniki .....	65

## 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<sup>®</sup>)

---

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, EBEWE 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, EBEWE PHARMA, TEVA), **Idarubicin w tym Idarubicin hydrochloridum** (TEVA, EBEWE 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 17 lipca 2014 roku, pismem znak MZ-PLA-460-19199-124/DJJ/14 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”.

Ministerstwo ponowne zlecenie oceny argumentuje: „wysokim kosztem terapii i brakiem określenia kosztu QALY oraz maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych w rekomendacjach Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych o numerach: 137/2013 z dnia 14 października 2013 r., 71/2014 z dnia 10 marca 2014 r. oraz 183/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.”

Źródło: korespondencja MZ

### 2.1. Problem zdrowotny

#### ICD-10: C92 - Białaczka szpikowa

#### C92.0 - Ostra białaczka szpikowa

Nie obejmuje: zaostrzenia 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 mielopozy. 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, wynacznienia, 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\_2013

#### 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)

1.1. AML z t(8;21) (q22;q22); (RUNX1:RUNX1T1)



we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

- 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 $\alpha$ )
- 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

Dobór programu leczenia zależy od stanu biologicznego pacjenta (stan ogólnych chorego oraz choroby współistniejące) i grupy ryzyka uzależnionego od cech białaczki. Przed rozpoczęciem leczenia u chorych na AML, u chorych na AML należy wykonać badania umożliwiające ocenę ich stanu i ryzyka ciężkich powikłań związanych z chemioterapią. Postępowanie terapeutyczne w AML jest uzależnione od czynników prognostycznych, w tym głównie wieku pacjenta oraz ryzyka cytogenetyczno-molekularnego. Standardowe leczenie pacjentów z AML dzieli się na indukcję remisji (indukujące) i leczenie po uzyskaniu remisji (poremisyjne).

### Leczenie AML u chorych poniżej 60 r.ż 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 przyjmowaniu określonych schematów leczenia:

- Daunorubicyna (DNR) 60–90 mg/m<sup>2</sup>/d. dni 1.–3.
- Cytarabina (Ara-C) 100–200 mg/m<sup>2</sup>/d. c.i. dni 1.–7.
- DNR 60 mg/m<sup>2</sup>/d. dni 1.–3.

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

- Ara-C 200 mg/m<sup>2</sup>/d. w 20-godz. wlewie i.v. dni 1.–7.
- Kladrybina (2-CdA) 5 mg/m<sup>2</sup>/d. w 2-godz. infuzji przed
- Ara-C dni 1.–5.
- Idarubicyna (IDA) 10–12 mg/m<sup>2</sup>/d. dni 1.–3.
- Ara-C 100–200 mg/m<sup>2</sup>/d. c.i. dni 1.–7.

Nie wykazano dotychczas, aby podawanie innych antracyklin lub mitoksantronu w równoważnych dawkach było skuteczniejsze od stosowania daunorubicyny lub idarubicyny. Większe dawki Ara-C w leczeniu indukującym również nie mają przewagi nad dawkami standardowymi. Śmiertelność w okresie leczenia indukującego wynosi około 5–10% i jest najczęściej spowodowana infekcją, krwawieniem lub opornością na leczenie.

## 2) leczenie poremisyjne

Celem leczenia poremisyjnego jest eliminacja „choroby resztkowej” i zapobieganie wczesnym nawrotom. Leczenie poremisyjne u chorych na ostre białaczki szpikowe poniżej 60 r.ż. zależne jest od ryzyka cytogenetycznego. Podstawą jest chemioterapia konsolidująca z zastosowaniem dużych dawek Ara-C. Standardowe leczenie konsolidujące składa się z:

- 1–4 cykli cytarabiny w dawce 3 g/m<sup>2</sup> co 12 godzin w 1., 3. i 5. dniu.

Przewlekłe stosowanie chemioterapii o mniejszej intensywności niż leczenie indukujące lub konsolidujące przez okres 2 lat po uzyskaniu remisji ma na celu dalszą redukcję liczby komórek białaczkowych i zapobieganie potencjalnej wznowie choroby. U chorych, którzy otrzymali intensywne leczenie konsolidujące, znaczenie leczenia podtrzymującego jest kontrowersyjne. Intensywność leczenia poremisyjnego zależy od ryzyka cytogenetyczno-molekularnego i stanu ogólnego chorego.

U chorych z grupy niskiego i pośredniego ryzyka cytogenetycznego alternatywną opcją leczenia poremisyjnego może być autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych. Leczenie to jest jednak mało korzystne u osób z niekorzystnym kariotypem. Dla tych i większości chorych na AML allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) pozostaje najlepszą metodą leczenia, związaną z najmniejszym ryzykiem nawrotu. Właściwa selekcja pacjentów i wczesne wykonanie transplantacji mają istotny wpływ na wyniki leczenia. U chorych z grupy wysokiego ryzyka, którzy nie posiadają dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego zgodnego w zakresie antygenów układu HLA, rozważa się allo-HSCT od dawcy alternatywnego, czyli haploidentycznego, lub przeszczepienie komórek macierzystych pochodzących z krwi pępowinowej.

## 3) postępowanie w oporności na leczenie indukujące i nawrocie:

U chorych w częściowej remisji (PR, *partial remission*) po 1 cyklu indukującym zaleca się powtórzenie tego samego cyklu leczenia. U chorych bez odpowiedzi na 1 lub 2 cykle indukujące celowe jest podanie chemioterapii drugiej linii, tak zwanej chemioterapii ratunkowej, zawierającej wysokie (2–3 g/m<sup>2</sup>) lub średnie (1–1,5 g/m<sup>2</sup>) dawki Ara-C. U około 50–70% chorych, u których uzyskano CR, w ciągu 3 lat dochodzi do nawrotu. Czas trwania pierwszej remisji jest najważniejszym czynnikiem rokowniczym dla uzyskania drugiej remisji i przeżycia chorych. U chorych pierwotnie opornych na standardową chemioterapię oraz chorych z wczesnym nawrotem (< 6 miesięcy) rokowanie jest znacznie gorsze niż u chorych, u których pierwsza remisja trwała dłużej. Dotychczas nie opracowano zasad standardowego postępowania w tej grupie pacjentów aczkolwiek poniżej przedstawiono propozycję postępowania w nawrocie choroby:

- Nawrót < 12 mies.: zaleca się udział w badaniach klinicznych lub chemioterapię „ratunkową” + allo-HSCT
- Nawrót > 12 mies.: udział w badaniach klinicznych lub chemioterapię „ratunkową” + allo-HSCT lub chemioterapię indukującą pierwszej linii + allo-HSCT

Źródło: PUO\_2013

## **Leczenie AML u chorych powyżej 60 roku życia:**

Jednym z najważniejszych czynników prognostycznych jest wiek powyżej 60 lat, co wiąże się z gorszym stanem ogólnym pacjenta, współistniejącymi chorobami i gorzej rokującymi anomaliami cytogenetycznymi oraz fenotypem komórek białaczkowych wskazujący na odporność wielolekową. Z uwagi na niezadowolające dotychczasowe wyniki leczenia chorzy powyżej 60. roku życia powinni być w miarę możliwości leczeni w ramach badań klinicznych. Wybór leczenia pierwszej linii zależy od wieku, stanu ogólnego i ryzyka cytogenetyczno-molekularnego. U chorych, którzy po standardowej chemioterapii indukującej uzyskali CR, należy stosować:

- leczenie konsolidujące za pomocą 1–2 cykli średnich dawek cytarabiny
- oraz rozważyć allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem.

## Postępowanie w oporności na leczenie indukujące i nawrocie

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

U chorych u których nawrót wystąpił < 12 mies. zaleca się udział w badaniach klinicznych, BSC, lub chemioterapię „ratunkową” + alloHSCT. U chorych u których doszło do nawrotu powyżej 12 mies. od czasu remisji choroby propozycją postępowania terapeutycznego jest: udział w badaniach klinicznych, chemioterapia indukująca pierwszej linii + alloHSCT lub chemioterapię „ratunkową” a następnie alloHSCT.

Źródło: PUO\_2013

## 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  $\alpha$  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 niedzielących się.

### 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

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

Według zaleceń PUO 2013 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). Dodatkowo zgodnie z opinią Prof. Jerzego Hołowieckiego (Prezes Stowarzyszenia Polska Grupa Białaczkowa) Polski program leczenia indukującego remisję – akronim DAC, został uznany NCCN w 2013 za program referencyjny leczenia pierwszo-liniowego AML.

Natomiast jeśli chodzi o leczenie ostrych białaczek szpikowych opornych u chorych w wieku < 60 lat należy rozważyć: leczenie programami z wysokimi lub średnimi dawkami Ara-C lub można powtórzyć cykl indukujący, za pomocą którego uzyskano pierwszą całkowitą remisję.

W ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012 – czerwiec 2013 NFZ finansował azacytydynę, klofarabinę, imatynib, dazatynib, topotekan, sorafenib (kolejność zgodna z malejącą liczbą pacjentów). Szczegółowe dane dotyczące finansowania świadczeń zamieszczono w rozdziale 11 Załączniki.

Na podstawie powyższych źródeł można stwierdzić, iż opcjami alternatywnymi najczęściej aktualnie stosowanymi we wnioskowanym wskazaniu są **cytarabina, daunorubicyna, kladrybina 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 sporządzenia roztworu do wstrzykiwań

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

	<b>cytarabina</b>
<b>Zarejestrowane wskazania</b>	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.
<b>Informacje dotyczące mechanizmu działania</b>	Cytarabiną, analog nukleozydu pirymidynowego, jest produktem przeciwnowotworowym, który hamuje syntezę kwasu deoksyrybonukleinowego. Cytarabiną wykazuje również właściwości przeciwwirusowe i immunosupresyjne. Szczegółowe badania nad mechanizmem cytotoxyczości <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. Kładrybina - opis technologii alternatywnej w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.

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

Źródło: Chpl biodrin

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

	<b>daunorubicyna</b>
<b>Kod ATC</b>	L01D B02
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	Antracykliny i związki pochodne
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, wlewów dożylnych
<b>Zarejestrowane wskazania</b>	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).
<b>Informacje dotyczące mechanizmu działania</b>	Daunorubicyna jest natybiotykiem antracyklinowym o działaniu cytotoxycznym. Mechanizm działania danunorubicyny polega na wytwarzaniu wiązań między parami zasad i modyfikowaniu struktury i funkcji cząsteczki DNA.

Źródło: Chpl Cerubidine

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

Azacytydyna	
<b>Kod ATC</b>	L01BC07
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	Lek przeciwnowotworowy, analogi pirymidyn
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
<b>Zarejestrowane wskazania</b>	
<b>Informacje dotyczące mechanizmu działania</b>	Azacytydyna jest analogiem cytydyny, co oznacza, że jest wbudowana w materiał genetyczny komórki (RNA lub DNA). Uważa się, że działa poprzez zmianę sposobu, w jaki komórka włącza i wyłącza geny, oraz przez zaburzanie 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 5. 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 substancją czynną klofarabina leczonych było 10 pacjentów, natomiast w 2013 r. leczonych było 2 pacjentów z ostrą białaczką szpikową.

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/m<sup>2</sup> 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



we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

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 klofarabiny wynika z 3 mechanizmów:

- Zahamowanie polimerazy DNA  $\alpha$  powodujące zatrzymanie wydłużania łańcucha DNA i (lub)syntezy/naprawy DNA.
- Zahamowanie reduktazy rybonukleotyduowej wraz z obniżeniem puli komórkowych tri fosforanów deoksyrybonukleotyduowych (dNTP).
- Przerwanie integralności błony mitochondriów z uwolnieniem cytochromu C i innych czynników proapoptotycznych prowadząc do zaprogramowanej śmierci komórek nawet w przypadku limfocytów niezmielających 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 deoksycytydynowej, która przekracza powinowactwo naturalnego substratu deoksycytydyny. Ponadto, klofarabina wykazuje większą oporność na rozkład w komórce przez deaminazę adenyzynową i mniejszą podatność na rozpad fosforolityczny niż inne substancje aktywne w jej klasie, podczas gdy powinowactwo trifosforanów klofarabiny do polimerazy DNA  $\alpha$  i reduktazy rybonukleotyduowej 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/m<sup>2</sup> pc. zapewniał równoważną ekspozycję w szerokim zakresie masy ciała. Jednak wartość C<sub>max</sub> jest odwrotnie proporcjonalna do masy ciała pacjenta, dlatego u małych dzieci wartość C<sub>max</sub> 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 niezmięnionej 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 (data dostępu 07.08.2014)

### 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 (data dostępu 07.08.2014)

### 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 wniosek

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, Q&A:

[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/Medicine\\_QA/2009/12/WC500018395.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500018395.pdf)

### 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

Zgodnie z przekazanymi danymi NFZ, w 2013 roku wydano 2 zgody na leczenie klofarabiną, a łączny koszt tej terapii wyniósł 176 736 zł, natomiast w 2014 w ramach chemioterapii niestandardowej na refundację leczenia klofarabiną we wskazaniu 92.0, w I kwartale: otrzymano 4 zgody a łączny koszt leczenia wyniósł 257 400,18 PLN, natomiast w II kwartale 2014 r. otrzymano 2 zgody na leczenie klofarabiną, a koszt tej terapii wyniósł 130 605,04 zł.

Przedmiotowa technologia była już przedmiotem oceny w AOTM. Dnia 14.10.2013 r. i 10.03.2014 r. Prezes Agencji wydał odpowiednio dwie pozytywne rekomendacje 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 6. 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
<b>Evoltra (klofarabina) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML)</b>		
<b>Stanowisko RP nr 80/2014 z dn. 10.03.2014</b> <b>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 71/2014 z dn. 10.03.2014</b>	<p>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.</p>	
	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie klofarabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C92.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego klofarabinę, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.</p>	<p>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.</p>
<b>Evoltra (klofarabina) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML)</b>		
<b>Stanowisko RP nr 214/2013 z dn. 10.10.2013</b> <b>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 137/2013 z dn. 14.10.2013</b>	<p>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.</p>	
	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: klofarabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C. 92. 0.</p> <p>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.</p>	<p>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.</p>
<b>Evoltra (klofarabina) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL)</b>		
<b>Stanowisko RP nr 137/2012 z dn. 18.12.2012</b> <b>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 127/2012 z dn. 18.12.2012</b>	<p>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.</p>	
	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Evoltra (klofarabina) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.</p> <p>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.</p>	<p>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.</p>



Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>Stanowisko RK nr 3/2012 z dn. 16.01.2012</b> <b>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 2/2012 z dn. 16.01.2012</b>	<p>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.</p> <p>RK uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Podanie klofarabiny we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi” z „programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” i finansowanie go w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, jedynie u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie klofarabiny we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi”, poprzez usunięcie go z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej i podjęcie finansowania tego świadczenia w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, z zastrzeżeniem stosowania go u tych chorych, którzy kwalifikują się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.</p>
<b>Stanowisko RK nr 41/12/2009 z dn. 08.06.2009</b>	<p>Stanowisko w sprawie finansowania klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży</p> <p>RK rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych klofarabiny w leczeniu ALL, w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p>	<p>Nie dotyczy.</p>
<b>Vidaza (azacytydyna) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML)*</b>		
<b>Stanowisko RP nr 46/2013 z dn. 25.02.2013</b> <b>Rekomendacja Prezesa nr 30/2013 z dn. 25.02.2013</b>	<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>
<b>Stanowisko RP nr 166/2013 z dn. 12.08.2013</b> <b>Rekomendacja Prezesa nr 103/2013 z dn. 12.08.2013</b>	<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</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Vidaza we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek</p>

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	<p>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>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 (20.08.2014) 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 – [REDAKTOWANE]

*„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 [REDAKTOWANE] 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 11-12 sierpnia 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 7. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji	Uwagi
USA NCI 2014*	<p><b>Organizacja wymienia 4 typu standardowego leczenia AML u dorosłych:</b> chemioterapia (leki dopuszczone do leczenia AML): adriamycyna PFS, adriamycyna RDF, trójtlenek arsenu, daunorubicyna, cyklofosamid, cytarabina, doksorubicyna, wynkrystyna; radioterapia; przeszczep komórek macierzystych; inna farmakoterapia: arsenik i kwas all-trans retinowego (ATRA) są lekami, które są stosowane w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej; terapia celowana: leczenie przeciwciałami monoklonalnymi. Zalecany jest również udział w badaniach klinicznych.</p> <p><b>U pacjentów nieleczonych zalecane jest stosowanie (indukcja w remisji):</b> kombinacje chemioterapii; wysoko-dawkowa kombinacja chemioterapii; niskodawkowa kombinacja chemioterapii;-kwas all-trans retinowy (ATRA) plus chemioterapia w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej (APL); udział w badaniach klinicznych gdzie podawany jest trójtlenek arsenu i ATRA w kombinacji z chemioterapią w leczeniu APL.</p> <p><b>Dorośli pacjenci z ostrą białaczką szpikową w remisji:</b> kombinacja chemioterapii, wysoko-dawkowa chemioterapia z lub bez radioterapii oraz przeszczep komórek macierzystych; wysoko-dawkowa chemioterapia oraz transplantacja komórek macierzystych.</p> <p><b>Dorośli pacjenci z nawrotem choroby:</b> nie ma standardowego leczenia na nawracające AML dorosłych. Leczenie zależy od podtypu AML i może obejmować następujące czynności: kombinacje chemioterapii, terapię celowaną z monoklonalnymi przeciwciałami, przeszczep komórek macierzystych, terapia z użyciem arseniku.</p>	Rekomendacja nie wymienia klofarabiny jako opcji terapeutycznej w leczeniu AML
NCCN 2014 USA  Clinical Practice Guidelines in Oncology	<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/m daily for 5 days) + cytarabina (2 g/mdaily for 5 days) + GCSF</p>	Rekomendacja wymienia klofarabinę jak opcję terapeutyczną leczenia AML

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji		Uwagi
Acute Myeloid Leukemia Version 2.2014	<p>(czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów) + idarubicyna</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/daunorubicyna u pacjentów <i>powyżej 60 r.ż.</i></p> <p><b>Pacjenci do 60 roku życia</b></p> <p><b>Indukcja:</b> udział w badaniu klinicznym; cytarabina (Ara-C) 100-200 mg/m<sup>2</sup> we wlewie ciągłym przez 7 dni, idarubicyna 12 mg/m<sup>2</sup> lub daunorubicyna (DNR) 90 mg/m<sup>2</sup> przez 3 dni; Ara-C 200 mg/m<sup>2</sup> we wlewie ciągłym przez 7 dni, DNR 60 mg/m<sup>2</sup> przez 3 dni, kladrybina 5 mg/m<sup>2</sup> przez 5 dni; duże dawki Ara-C (HiDAC) 2 g/m<sup>2</sup> co 12 godzin przez 6 dni lub 3 g/m<sup>2</sup> co 12 godzin przez 4 dni, idarubicyna 12 mg/m<sup>2</sup> lub DNR 60 mg/m<sup>2</sup> przez 3 dni.</p> <p><b>Konsolidacja po Ara-C w dawkach standardowych</b></p>		
	<p>Jeśli wystąpi znacząca liczba resztkowych komórek blastycznych:schemat HiDAC; Ara-C w dawkach standardowych z idarubicyną/DNR; terapia jak w przypadku niepowodzenia indukacji.</p>	<p>Jeśli wystąpi znacząca cytoredukcja z niskim odsetkiem resztkowych komórek blastycznych → Ara-C w dawkach standardowych z idarubicyną/DNR.</p>	<p>Jeśli wystąpiła hipoplacja → brak terapii.</p>
	<p>W przypadku uzyskania odpowiedzi całkowitej (CR) → przejście do <b>schematów poremisyjnych</b>.</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 <b>schematów ratunkowych</b>.</p>		
	<p><b>Konsolidacja po HiDAC</b></p>		
	<p>Jeśli wystąpi znacząca liczba resztkowych komórek blastycznych: leczenie w ramach badań klinicznych; przeszczep szpiku/komórek krwiotwórczych z krwi (HSCT); BSC; przejście do <b>schematów ratunkowych</b>.</p>	<p>Jeśli wystąpi znacząca cytoredukcja z niskim odsetkiem resztkowych komórek blastycznych lub hipoplazja → brak terapii.</p> <p>W przypadku uzyskania odpowiedzi całkowitej → przejście do <b>schematów poremisyjnych</b>. Jeśli nie udało się osiągnąć odpowiedzi całkowitej: leczenie w ramach badań klinicznych; przeszczepienie szpiku/komórek krwiotwórczych z krwi (HSCT); BSC; przejście do <b>schematów ratunkowych</b>.</p>	
	<p><b>Schematy poremisyjne</b></p>		
	<p>Przy ryzyku korzystnym (zgodnie z definicją z rekomendacji): leczenie w ramach badań klinicznych; 3-4 cykle HiDAC 3 g/m<sup>2</sup> w 3-godzinym wlewie co 12 godzin w dniach 1, 3, 5; 1-2 konsolidacyjne cykle HiDAC, następnie autologiczny HSCT.</p>	<p>Przy ryzyku pośrednim: leczenie w ramach badań klinicznych; HSCT; 3-4 cykle 1-3 g/m<sup>2</sup> w 3-godzinym wlewie co 12 godzin w dniach 1, 3, 5; 1-2 konsolidacyjne cykle HiDAC, następnie autologiczny HSCT.</p>	<p>Przy ryzyku wysokim lub chorobach współwystępujących: leczenie w ramach badań klinicznych; HSCT.</p>
<p><b>Schematy ratunkowe</b> kladrybina, Ara-C, GCSF ± mitoksantron lub idarubicyna; HiDAC (jeśli nie stosowano wcześniej) ± antracyklina; fludarabina, Ara-C, GCSF ± idarubicyna; etopozyd, Ara-C ± mitoksantron; <b>klofarabina + Ara-C + GCSF</b>.</p> <p>U pacjentów nietolerujących powyższych schematów agresywnych → niskie dawki Ara-C lub azacytydyna lub decytabina.</p>			
<p><u>Pacjenci powyżej 60 roku życia</u></p> <p><b>Indukcja</b></p>			



we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji			Uwagi				
	<p>Sprawność (<i>Performance Status</i>, PS) 0-2: leczenie w ramach badań klinicznych; Ara-C 100-200 mg/m<sup>2</sup> we wlewie ciągłym przez 7 dni, idarubicyna 12 mg/m<sup>2</sup> lub DNR 45-90 mg/m<sup>2</sup> (45-60 mg/m<sup>2</sup>, jeśli niekorzystne markery molekularne i cytogenetyczne, wcześniejszy MDS, AML związany z terapią) przez 3 dni lub mitoksantron 12 mg/m<sup>2</sup> → następnie <b>schematy poindukcyjne</b>; nisko-intensywna chemioterapia – podskórnie Ara-C, azacytydyna, decytabina; <b>średnio-intensywna chemioterapia – klofarabina.</b></p>	<p>PS &gt; 2: leczenie w ramach badań klinicznych; nisko-intensywna chemioterapia – podskórnie Ara-C, azacytydyna, decytabina; BSC.</p>	<p>PS 0-3 ze znaczącymi chorobami współwystępującymi: -nisko-intensywna chemioterapia – podskórnie Ara-C, azacytydyna, decytabina; BSC.</p>					
	<p><b>Schematy poindukcyjne</b> Jeśli wystąpi hipoplazja → brak terapii → przejście do <b>schematów poremisyjnych</b>. 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. Po schematach indukcyjnych (i poindukcyjnych) → przejście do <b>schematów poremisyjnych</b>.</p>							
	<p>Wystąpienie CR: leczenie w ramach badań klinicznych; nisko-intensywny HSCT; 1-2 cykle Ara-C 100-200 mg/m<sup>2</sup> przez 5-7 dni ± idarubicyna/DNR; 1-2 cykle Ara-C 1-1,5 g/m<sup>2</sup> przez 4-6 dni (pacjenci z dobrym PS, ryzykiem korzystnym lub normalnym kariotypem z korzystnymi markerami molekularnymi); nisko-intensywna chemioterapia – azacytydyna, decytabina co 4-6 tygodni, aż do progresji.</p>	<p>Brak CR: leczenie w ramach badań klinicznych; nisko-intensywny HSCT w ramach badań klinicznych; BSC.</p>						
<p><b>PUO 2013</b></p>	<p>Postępowanie terapeutyczne w AML jest uzależnione od czynników prognostycznych, w tym głównie wieku pacjenta oraz ryzyka cytogenetyczno-molekularnego. Standardowe leczenie pacjentów z AML dzieli się na indukcję remisji (indukujące) i leczenie po uzyskaniu remisji (poremisyjne).</p> <p style="text-align: center;"><b>Chorzy poniżej 60. roku życia</b></p> <p><b>Chemioterapia indukująca</b> Podstawą chemioterapii indukującej jest antybiotyk antracyklinowy podawany przez 3 kolejne dni w skojarzeniu z arabinozydem cytozyny stosowanym przez 7 dni. Najczęściej stosowane schematy:</p> <p><u>DA:</u> Daunorubicyna 60–90 mg/m<sup>2</sup>/d. dni 1.–3. Cytarabina 100–200 mg/m<sup>2</sup>/d. c.i. dni 1.–7.</p> <p><u>DAC:</u> Daunorubicyna 60 mg/m<sup>2</sup>/d. dni 1.–3. Cytarabina 200 mg/m<sup>2</sup>/d. w 20-godz. wlewie i.v. dni 1.–7. Kladrybina 5 mg/m<sup>2</sup>/d. w 2-godz. infuzji przed Cytarabina dni 1.–5.</p> <p><u>IA:</u> Idarubicyna 10–12 mg/m<sup>2</sup>/d. dni 1.–3. Cytarabina 100–200 mg/m<sup>2</sup>/d. c.i. dni 1.–7.</p> <p><u>Nie wykazano dotychczas, aby podawanie innych antracyklin lub mitoksantronu w równoważnych dawkach było skuteczniejsze od stosowania daunorubicyny lub idarubicyny.</u></p> <p><b>Leczenie poremisyjne</b> Standardowe leczenie konsolidujące składa się z 1–4 cykli cytarabiny w dawce 3 g/m<sup>2</sup> co 12 godzin w 1., 3. i 5. dniu <i>Rekomendowane schematy w zależności od ryzyka cytogenetyczno-molekularnego według European LeukemiaNet:</i></p> <table border="1" data-bbox="312 1789 1267 1872"> <tr> <td><u>Ryzyko niskie:</u></td> <td><u>Ryzyko pośrednie I:</u></td> <td><u>Ryzyko pośrednie II:</u></td> <td><u>Ryzyko wysokie:</u></td> </tr> </table>			<u>Ryzyko niskie:</u>	<u>Ryzyko pośrednie I:</u>	<u>Ryzyko pośrednie II:</u>	<u>Ryzyko wysokie:</u>	<p><b>Rekomendacja nie wymienia klofarabiny jako opcji terapeutycznej w leczeniu AML</b></p>
<u>Ryzyko niskie:</u>	<u>Ryzyko pośrednie I:</u>	<u>Ryzyko pośrednie II:</u>	<u>Ryzyko wysokie:</u>					

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji				Uwagi																								
	-HiDAC — 3–4 cykle, -HiDAC — 1–2 cykle + auto-HSCT -badania kliniczne -MRD allo-HSCT1	-MRD lub MUD allo-HSCT -HiDAC —3–4 cykle -HiDAC — 1–2 cykle + auto-HSCT -badania kliniczne	-MRD lub MUD allo-HSCT -HiDAC — 3–4 cykle lub -HiDAC — 1–2 cykle + auto-HSCT -badania kliniczne	-badania kliniczne -MRD lub MUD allo-HSCT2 -HiDAC — 1–2 cykle + auto-HSCT																									
<b>Chorzy powyżej 60. roku życia</b>																													
<p>Ze względu na niezadowalające dotychczasowe wyniki leczenia chorzy powyżej 60. roku życia powinni być w miarę możliwości leczeni w ramach badań klinicznych. U chorych, którzy po standardowej chemioterapii indukującej uzyskali odpowiedź całkowitą, należy stosować leczenie konsolidujące za pomocą 1–2 cykli średnich dawek cytarabiny oraz rozważyć allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC, ang. reduced-intensity conditioning).</p> <p>Leczenie chorych w wieku 60-75 lat (stopień sprawności 0-2 wg ECOG) na ostre białaczki szpikowe w zależności od ryzyka według European LeukemiaNet i stanu ogólnego:</p>																													
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="288 775 783 808">Wiek 60-75 lat</th> <th colspan="3" data-bbox="783 775 1289 808">Wiek &gt; 75 lat</th> </tr> <tr> <th colspan="3" data-bbox="288 808 783 831">PS 0-2</th> <th colspan="3" data-bbox="783 808 1289 831">PS &gt; 2</th> </tr> <tr> <th data-bbox="288 831 448 909">Ryzyko niskie:</th> <th data-bbox="448 831 608 909">Ryzyko pośrednie I i II:</th> <th data-bbox="608 831 783 909">•Ryzyko wysokie:</th> <th colspan="3" data-bbox="783 831 1289 909"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="288 909 448 1200">Leczenie indukujące lub niskodawkowa cytarabina lub badania kliniczne</td> <td data-bbox="448 909 608 1200">Badania kliniczne lub leczenie indukujące lub niskodawkowa chemioterapia (cytarabina, decytabina, azacytydyna)</td> <td data-bbox="608 909 783 1200">Badania kliniczne lub niskodawkowa chemioterapia 2 (niskodawkowa cytarabina, decytabina, azacytydyna) lub leczenie indukujące</td> <td data-bbox="783 909 943 1200">Badania kliniczne lub niskodawkowa chemioterapia 2 (niskodawkowa cytarabina, decytabina, azacytydyna) lub BSC.</td> <td data-bbox="943 909 1102 1200">Badania kliniczne lub niskodawkowa chemioterapia 2 (niskodawkowa cytarabina, decytabina, azacytydyna3) lub BSC</td> <td data-bbox="1102 909 1289 1200">BSC lub niskodawkowa chemioterapia 2 (LD-Ara-C, decytabina, azacytydyna)</td> </tr> </tbody> </table>						Wiek 60-75 lat			Wiek > 75 lat			PS 0-2			PS > 2			Ryzyko niskie:	Ryzyko pośrednie I i II:	•Ryzyko wysokie:				Leczenie indukujące lub niskodawkowa cytarabina lub badania kliniczne	Badania kliniczne lub leczenie indukujące lub niskodawkowa chemioterapia (cytarabina, decytabina, azacytydyna)	Badania kliniczne lub niskodawkowa chemioterapia 2 (niskodawkowa cytarabina, decytabina, azacytydyna) lub leczenie indukujące	Badania kliniczne lub niskodawkowa chemioterapia 2 (niskodawkowa cytarabina, decytabina, azacytydyna) lub BSC.	Badania kliniczne lub niskodawkowa chemioterapia 2 (niskodawkowa cytarabina, decytabina, azacytydyna3) lub BSC	BSC lub niskodawkowa chemioterapia 2 (LD-Ara-C, decytabina, azacytydyna)
Wiek 60-75 lat			Wiek > 75 lat																										
PS 0-2			PS > 2																										
Ryzyko niskie:	Ryzyko pośrednie I i II:	•Ryzyko wysokie:																											
Leczenie indukujące lub niskodawkowa cytarabina lub badania kliniczne	Badania kliniczne lub leczenie indukujące lub niskodawkowa chemioterapia (cytarabina, decytabina, azacytydyna)	Badania kliniczne lub niskodawkowa chemioterapia 2 (niskodawkowa cytarabina, decytabina, azacytydyna) lub leczenie indukujące	Badania kliniczne lub niskodawkowa chemioterapia 2 (niskodawkowa cytarabina, decytabina, azacytydyna) lub BSC.	Badania kliniczne lub niskodawkowa chemioterapia 2 (niskodawkowa cytarabina, decytabina, azacytydyna3) lub BSC	BSC lub niskodawkowa chemioterapia 2 (LD-Ara-C, decytabina, azacytydyna)																								
<b>Leczenie nawrotu ostrej białaczki szpikowej:</b>																													
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="288 1267 783 1301">Chorzy &lt; 60 r.ż.</th> <th colspan="2" data-bbox="783 1267 1289 1301">Chorzy &gt; 60 r.ż.</th> </tr> <tr> <th data-bbox="288 1301 544 1323">Nawrót &lt; 12 mies.</th> <th data-bbox="544 1301 783 1323">Nawrót &gt; 12 mies.</th> <th data-bbox="783 1301 1038 1323">Nawrót &lt; 12 mies.</th> <th data-bbox="1038 1301 1289 1323">Nawrót &gt; 12 mies.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="288 1323 544 1626">Badania kliniczne lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)</td> <td data-bbox="544 1323 783 1626">Badania kliniczne lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) lub chemioterapia indukująca pierwszej linii1 + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)</td> <td data-bbox="783 1323 1038 1626">Badania kliniczne lub BSC lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)</td> <td data-bbox="1038 1323 1289 1626">Badania kliniczne lub chemioterapia indukująca pierwszej linii + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) lub BSC</td> </tr> </tbody> </table>						Chorzy < 60 r.ż.		Chorzy > 60 r.ż.		Nawrót < 12 mies.	Nawrót > 12 mies.	Nawrót < 12 mies.	Nawrót > 12 mies.	Badania kliniczne lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)	Badania kliniczne lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) lub chemioterapia indukująca pierwszej linii1 + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)	Badania kliniczne lub BSC lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)	Badania kliniczne lub chemioterapia indukująca pierwszej linii + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) lub BSC												
Chorzy < 60 r.ż.		Chorzy > 60 r.ż.																											
Nawrót < 12 mies.	Nawrót > 12 mies.	Nawrót < 12 mies.	Nawrót > 12 mies.																										
Badania kliniczne lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)	Badania kliniczne lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) lub chemioterapia indukująca pierwszej linii1 + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)	Badania kliniczne lub BSC lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)	Badania kliniczne lub chemioterapia indukująca pierwszej linii + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) lub BSC																										
<b>ESMO 2013</b>  Źródło finansowania: brak informacji	<p>Jeżeli to możliwe, leczenie powinno być prowadzone w ramach badań klinicznych w wyspecjalizowanych ośrodkach, a potencjalni kandydaci do alloSCT muszą być zidentyfikowani na wczesnym etapie diagnozy lub podczas chemioterapii indukcyjnej (poziom IA).</p> <p><b>Leczenie indukcyjne</b></p> <p>Na chemioterapię indukcyjną powinny składać się antracykliny i cytarabina w schemacie „3+7” (poziom IA). Dane na temat poprawy wyników leczenia AML przy zastosowaniu wyższych dawek daunorubicyny są obiecujące, jednak niewystarczające by wydać jednoznaczną rekomendację. W związku z tym wymagana jest dalsza obserwacja (poziom IIC).</p> <p>Hematopoetyczne czynniki wzrostu stanowią dodatkową opcję terapeutyczną podawaną razem z intensywną chemioterapią indukcyjną jednak dane na temat ich udziału w redukcji infekcji (lub redukcji ich ciężkości) podczas aplazji szpiku oraz ich domniemanego udziału w zwiększaniu wrażliwości komórek białczkowych na czynniki cytotoksyczne nie są przekonująca (poziom IIC).</p> <p><b>Leczenie konsolidacyjne</b></p> <p>Rozpoczęcie terapii konsolidacyjnej jest uzasadnione w przypadku, gdy uzyskano u pacjenta kliniczną i hematologiczną odpowiedź na leczenie (poziom IA). Do tej pory nie uzyskano konsensusu i nie wyznaczono standardu leczenia po uzyskaniu remisji.</p> <p>Ze względu na niekorzystny stosunek korzyści do ryzyka, w przypadku pacjentów w pierwszej remisji z</p>				<b>Rekomendacja nie wymienia klofarabiny jako opcji terapeutycznej w leczeniu AML</b>																								

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji	Uwagi		
	<p>ryzykiem nawrotu 35% lub mniejszym nie rekomenduje się alloSCT. Pacjenci ci mogą otrzymać w drugiej remisji terapię ratunkową obejmującą alloSCT.</p> <p>Rekomenduje się, by pacjenci z niskim ryzykiem nawrotu oraz pacjenci, którzy nie kwalifikują się do alloSCT otrzymali co najmniej jeden intensywny cykl chemioterapii konsolidacyjnej zawierającej w swoim składzie pośrednie lub wysokie dawki cytarabiny (poziom IA).</p> <p>Pacjenci w grupie pośredniego lub wysokiego ryzyka nawrotu choroby, dla których zidentyfikowano krewnych o identycznym HLA mogą być kandydatami do alloSCT. Najnowsze dane wskazują, że w przypadku pacjentów z pośrednim ryzykiem nawrotu choroby alloSCT może nie stanowić już terapii obowiązkowej, niemniej dane te wymagają potwierdzenia.</p> <p>Pacjenci ze znanymi chorobami towarzyszącymi oraz osoby starsze niekwalifikujące się do intensywnej terapii AML powinny otrzymać najlepsze leczenie wspomagające (BSC) lub paliatywne leczenie systemowe, które może obejmować terapię niskimi dawkami cytarabiny, decytabiny lub 5-azacydyny (poziom II B).</p> <p>U pacjentów z pierwszą wznową po remisji można zastosować ponownie leczenie indukcyjne, przy czym im dłuższy czas remisji, tym większe prawdopodobieństwo powodzenia terapii. Pacjenci pozostający w drugiej lub kolejnych remisjach nadal mogą być kandydatami do alloSCT.</p>			
<b>GMCCN 2011</b> <b>hrabstwa Greater Manchester i Cheshire</b>	<p>Klofarabina jest rekomendowana jako opcja leczenia nawrotu AML u pacjentów dorosłych po pierwszej całkowitej remisji trwającej dłużej niż sześć miesięcy.</p> <p>Zaleca się leczenie w ramach badań klinicznych.</p> <p><b>Indukcja:</b> DNR 50 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1, 3, 5, Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup> co 12 godzin we wlewie dożylnym w dniach 1-10; DNR 50 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1, 3, 5, Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup> co 12 godzin we wlewie dożylnym w dniach 1-10, etopozyd 100 mg/m<sup>2</sup> w godzinnej infuzji w dniach 1-5.</p> <p><b>Schematy poindukcyjne:</b> amsakryna 100mg/m<sup>2</sup> w godzinnej infuzji w dniach 1-5, Ara-C 200mg/m<sup>2</sup> we wlewie dożylnym w dniach 1-5, etopozyd 100mg/m<sup>2</sup> w czterogodzinnej infuzji w dniach 1-5; mitoksantron 10mg/m<sup>2</sup> w godzinnej infuzji w dniach 1-5, Ara-C 1,0g/m<sup>2</sup> co 12 godzin w dwugodzinnej infuzji w dniach 1-3.</p> <p><b>Nawrót</b></p> <table border="1" data-bbox="304 1021 1273 1205"> <tr> <td data-bbox="304 1021 791 1205">CR &lt; 6 miesięcy: opieka paliatywna lub leczenie w ramach badań klinicznych.</td> <td data-bbox="791 1021 1273 1205">CR &gt; 6 miesięcy: FLAG/FLAG-IDA - fludarabina 30mg/m<sup>2</sup> w dniach 2-6, Ara-C 2g/m<sup>2</sup> przez cztery godziny w dniach 2-6, idarubicyna 8mg/m<sup>2</sup> w dniach 4-6, G-CSF podskórnie w dniach 1-7, następnie konsolidacja i HSCT; pacjenci z CR &gt; 1 roku – można powtórzyć schematy indukcyjne.</td> </tr> </table>	CR < 6 miesięcy: opieka paliatywna lub leczenie w ramach badań klinicznych.	CR > 6 miesięcy: FLAG/FLAG-IDA - fludarabina 30mg/m <sup>2</sup> w dniach 2-6, Ara-C 2g/m <sup>2</sup> przez cztery godziny w dniach 2-6, idarubicyna 8mg/m <sup>2</sup> w dniach 4-6, G-CSF podskórnie w dniach 1-7, następnie konsolidacja i HSCT; pacjenci z CR > 1 roku – można powtórzyć schematy indukcyjne.	<b>Rekomendacja wymienia klofarabinę jak opcję terapeutyczną leczenia AML</b>
CR < 6 miesięcy: opieka paliatywna lub leczenie w ramach badań klinicznych.	CR > 6 miesięcy: FLAG/FLAG-IDA - fludarabina 30mg/m <sup>2</sup> w dniach 2-6, Ara-C 2g/m <sup>2</sup> przez cztery godziny w dniach 2-6, idarubicyna 8mg/m <sup>2</sup> w dniach 4-6, G-CSF podskórnie w dniach 1-7, następnie konsolidacja i HSCT; pacjenci z CR > 1 roku – można powtórzyć schematy indukcyjne.			
<b>ELN 2010</b> <b>Europa</b> finansowani e: Unia Europejska, Szósty Program Ramowy	<p>Pacjenci w wieku 18-60</p> <p><b>Indukcja</b> - antracyklina (DNR co najmniej 60 mg/m<sup>2</sup> lub idarubicyna 10-12 mg/m<sup>2</sup> lub mitoksantron 10-12 mg/m<sup>2</sup>) przez 3 dni, Ara-C 100-200 mg/m<sup>2</sup> we wlewie ciągłym przez 7 dni.</p> <p><b>Schematy por emisyjne:</b> przy ryzyku korzystnym – powtarzane cykle Ara-C 3 g/m<sup>2</sup> 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><b>Choroba oporna:</b> HiDAC z/bez antracykliny (jeśli nie używane wcześniej), następnie allogeniczny HSCT; pacjenci z przeciwwskazaniami do HSCT – leczenie w ramach badań klinicznych.</p> <p><b>Nawrót:</b> HSCT poprzedzone jednym z poniższych schematów: 3 g/m<sup>2</sup> Ara-C co 12 godzin w dniach 1, 3, 5, 7, DNR 50 mg/m<sup>2</sup> lub idarubicyna 10 mg/m<sup>2</sup> w dniach 2, 4, 6; 2-3 g/m<sup>2</sup> Ara-C co 12 godzin przez 6 dni; mitoksantron 10 mg/m<sup>2</sup>, etopozyd 100 mg/m<sup>2</sup> przez 5 dni.</p> <p><u>Pacjenci powyżej 60 roku życia</u></p> <p><b>Indukcja</b></p> <p>Sprawność (<i>Performance Status</i>) 0-2 i brak chorób współistniejących: DNR 45-60 mg/m<sup>2</sup> lub inna antracyklina w równoważnej dawce przez 3 dni, Ara-C 100-200 mg/m<sup>2</sup> we wlewie ciągłym przez 7 dni; redukcja dawki wg indywidualnych wskazań.</p> <p><b>Schematy poremisyjne</b></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><b>Nawrót</b> - można rozważyć podanie gemtuzumabu.</p> <p>Zgodnie z informacjami zawartymi w rekomendacji <b>American Society of Hematology</b> opracowanej przez panel ekspertów <b>European LeukemiaNet</b> z 2010 r. klofarabina jest obecnie jedną z badanych terapii mających na celu poprawę skuteczności i efektywności obecnych strategii leczenia indukcyjnego ludzi starszych.</p>	<b>Rekomendacja wymienia klofarabinę jak opcję terapeutyczną leczenia AML</b>		
<b>AHS 2009</b>	<u>Pacjenci do 65 roku życia</u>	<b>Rekomendacja</b>		



we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji	Uwagi
<p>Alberta, Kanada Źródła finansowani a: brak informacji na temat źródła finansowani a</p>	<p><b>Indukcja:</b> schemat 7&amp;3 - Ara-C 200 mg/m<sup>2</sup> dziennie w indukcji ciągłej w dniach 1-7, idarubicyna 12 mg/m<sup>2</sup> lub DNR 60 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-3.</p> <p><b>Reindukcja (jeśli nie osiągnięto CR po jednym cyklu):</b> powtórzenie 7&amp;3; schemat NOVE - mitoksantron 10 mg/m<sup>2</sup> dziennie w dniach 1-5, etopozyd 100 mg/m<sup>2</sup> dziennie w dniach 1-5; schemat FLAG-Ida - fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> dziennie w dniach 1-5, Ara-C 2 g/m<sup>2</sup> dziennie w dniach 1-5, idarubicyna 10 mg/m<sup>2</sup> dziennie w dniach 1-3, G-CSF 300 µm s.c. raz dziennie od 7 dnia; schemat HiDAC- Ara-C 3 g/m<sup>2</sup> co 12 godzin w dniach 1,3 i 5.</p> <p><b>Konsolidacja (jeśli osiągnięto CR):</b> 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><b>Nawrót:</b> reindukcja – jeśli remisja była dłuższa niż 1 rok - 7&amp;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><b>Opieka paliatywna</b> Jeśli stan pacjenta nie pozwala na agresywne leczenie, nie osiągnięto CR lub wystąpił nawrót (szczególnie po allogenicznym przeszczepie szpiku). <u>Pacjenci powyżej 65 roku życia</u></p> <p><b>Opieka paliatywna</b> 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><b>Indukcja:</b> U pacjentów z ECOG ≤ 2 i o ile choroby współwystępujące na to pozwalają, zaleca się standardowy schemat 7&amp;3.</p> <p><b>Konsolidacja (jeśli osiągnięto CR):</b> 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><b>Nawrót:</b> BSC, o ile nie jest dostępne leczenie w ramach badań klinicznych.</p>	<p>ja nie wymienia klofarabiny jako leku stosowanego w AML</p>
<p>ASBMT 2008 USA Źródła finansowani a: brak informacji</p>	<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 &lt; 55 roku życia z wysokim ryzykiem cytogenetycznym. Brak dowodów pozwalających rekomendować AlloHSCT u pacjentów z ryzykiem pośrednim, ale taką terapię można rozważać.</p>	<p>Rekomendacja nie wymienia klofarabiny jako leku stosowanego w AML</p>
<p>CCO 2008 Ontario, Kanada finansowanie: Ontario Ministry of Health and Long-Term Care</p>	<p>Rekomendacja dotyczy leczenia pacjentów &gt; 55 roku życia.</p> <p>Zalecana jest intensywna 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.</p>	<p>Rekomendacja nie wymienia klofarabiny jako leku stosowanego w AML</p>
<p>BSH 2006 Wielka Brytania finansowanie: Leukaemia Research Fund of Great Britain i European LeukemiaNet</p>	<p>O ile to możliwe leczenie powinno być prowadzone w ramach badań klinicznych.</p> <p><b>Indukcja</b> DNR 45-60 mg/m<sup>2</sup> przez 3 dni, Ara-C 200 mg/m<sup>2</sup> w bolusie w dwóch dawkach podzielonych lub we wlewie przez 12 godzin przez 7-10 dni; niskie dawki Ara-C u pacjentów, którzy nie zdecydowali się na standardową chemioterapię; BSC u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii.</p> <p><b>Schematy poremisyjne:</b> różne schematy chemioterapii konsolidacyjnej, w tym te wykorzystane do indukcji remisji; autologiczny lub allogeniczny HSCT.</p> <p>Klofarabina wymieniona jest jako jedna z obiecujących strategii leczenia u pacjentów z nawrotem AML.</p>	<p>Klofarabina wymieniona jest jako jedna z obiecujących strategii leczenia u pacjentów z nawrotem AML.</p>

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultAML/Patient>

#### 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 8. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<b>PTAC (Nowa Zelandia) 2012</b>	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.
<b>NICE (Wielka Brytania) 2009</b>	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 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.

#### 4.3. Podsumowanie rekomendacji

Tabela 9. Podsumowanie rekomendacji klinicznych i refundacyjnych

	Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	USA	NCI 2014				Rekomendacja nie wymienia klofarabiny jako leku stosowanego w leczeniu AML
	USA	NCCN 2014	+			Klofarabina jest rekomendowana w leczeniu indukcyjnym pacjentów z nowo zdiagnozowanym AML w wieku $\geq 60$ lat Klofarabina jako opcja chemioterapii ratującej
	Polska	PUO 2013				Rekomendacja nie wymienia klofarabiny jako leku stosowanego w leczeniu AML

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Europa	ESMO 2013				Rekomendacja nie wymienia klofarabiny jako leku stosowanego w leczeniu AML
Wielka Brytania	GMCCN 2011	+			Klofarabina jest rekomendowana jako opcja leczenia nawrotu AML u pacjentów dorosłych po pierwszej całkowitej remisji trwającej dłużej niż sześć miesięcy.
Europa	ELN 2010		+		Klofarabina jest obecnie jedną z badanych terapii mających na celu poprawę skuteczności i efektywności obecnych strategii leczenia indukcyjnego ludzi starszych.
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 10 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 2 spośród nich, NCCN 2014 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, odsetek odpowiedzi, niekorzystne efekty leczenia, jakość życia. Koszty terapii będą rozliczane z perspektywy płatnika oraz pacjenta.

## 5. Finansowanie ze środków publicznych

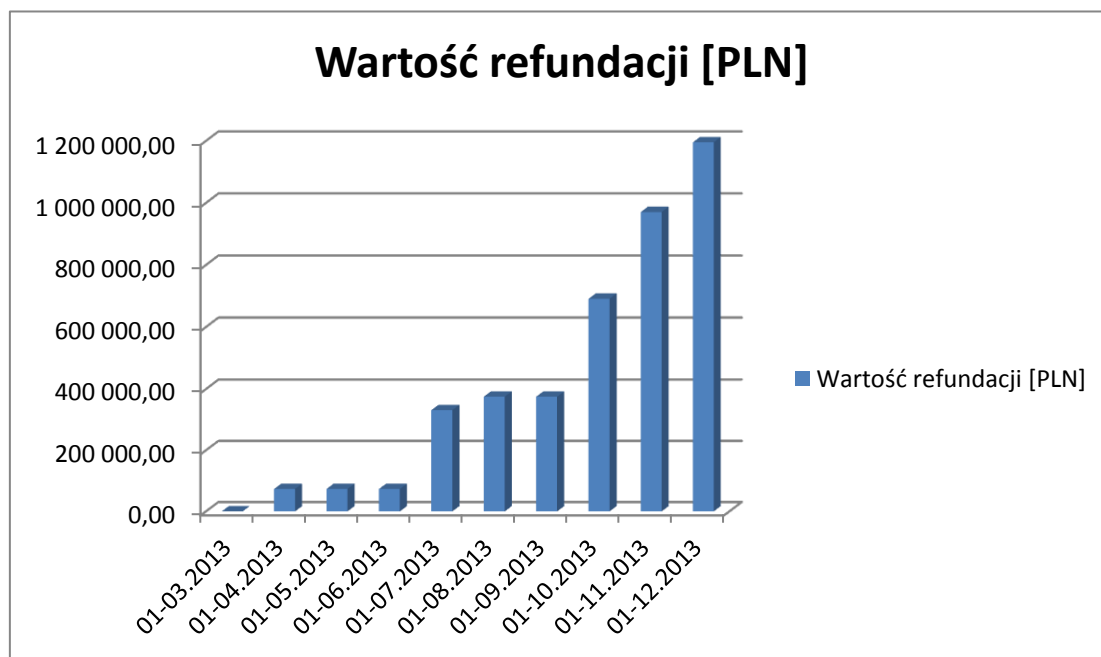
### 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

#### **Chemioterapia standardowa**

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ, klofarabina we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną 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.

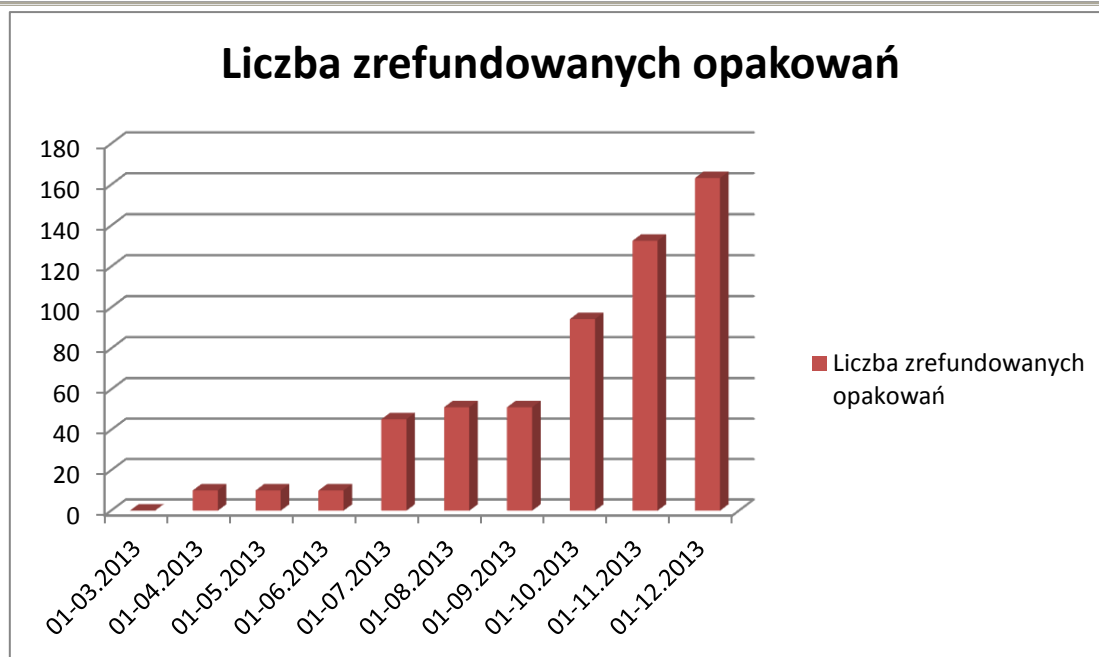
Klofarabina stosowana w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży (...) finansowana jest w ramach chemioterapii od 1 marca 2013 r.

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r.



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

Źródło: Komunikaty DGL dotyczące 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 grudnia 2013**

Źródło: Komunikaty DGL dotyczące 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>

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-4 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 10. Kwoty refundacji substancji czynnej klofarabina, finansowanej w ramach chemioterapii niestandardowej we wskazaniu C92.0 w I i II kwartale 2014 r.**

Nazwa subst. czynnej	2013			2014 (styczeń-maj)		
	L.pacjentów	L. zgód	Wartość zgód	L.pacjentów	L.zgód	Wartość zgód
Clo	3	2	176 736,6	5	6	388 005,58

Zgodnie z przekazanymi danymi NFZ, w 2013 roku w ramach chemioterapii niestandardowej na refundację leczenia klofarabiną we wskazaniu 92.0 zgodę otrzymało 2 pacjentów, a łączny koszt leczenia wynosił 176 736,6 PLN natomiast w 2014 roku leczenie otrzymało 5 pacjentów (w tym dwóch poniżej 18 r.ż.), a łączny koszt leczenia wyniósł 388 005,58.

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-4 Dane NFZ.

Tabela 11. 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]
<b>Schemat z badania CLASSIC I: Ara-C + Clo</b>	Cytarabina (Ara-C)	Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> przez 5 dni	1791,5	8957,3	0,088	791,8	<b>130 687</b>
	Klofarabina (Clo)	Clo 40 mg/m <sup>2</sup> przez 5 dni	71,7	358,3	362,5	129 894,9	
<b>Schemat z badania CLASSIC I: Ara-C</b>	Cytarabina (Ara-C)	Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> przez 5 dni	1791,5	8957,3	0,088	791,8	<b>792</b>
<b>program DAC-7</b>	daunorubicyna (DNR)	DNR 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. w dniach 1–3	107,5	322,5	2,9	931,1	<b>3 473</b>
	Cytarabina (Ara-C)	Ara-C 200 mg/m <sup>2</sup> c.i.v. w dniach 1–7	358,3	2508,0	0,088	221,7	
	kladribina (2-CDA)	2-CDA 5 mg/m <sup>2</sup> infuzja 2-godzinna i.v. w dniach 1–5	9,0	44,8	51,8	2320	
<b>Program CLAG-M</b>	kladribina (2-CDA)	2-CdA 5 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1–5	9,0	44,8	51,8	2320	<b>6 497</b>
	Cytarabina (Ara-C)	Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 1-3 dniu	17,9	53,7	32,7	1755,6	
<b>Program FLAG</b>	Fludarabina	Fludarabina 30 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1–4	53,7	215,0	8,0	1726,3	<b>3 897</b>
	Cytarabina (Ara-C)	Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> 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	
<b>Program IDA-FLAG</b>	FLAG	jw	-	-	-	3 897	<b>7 791,4</b>
	Idarubicyna	Idarubicyna 12 mg/m <sup>2</sup> i.v. w dniach 2–4	21,5	64,5	60,386	3894,4	

Założenia: Powierzchnia ciała została przyjęta na poziomie 1,79 m<sup>2</sup> 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.11 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/m<sup>2</sup> + Ara-C 1 g/m<sup>2</sup> 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-3). Kolejne wyszukiwanie badań włączonych do raportu wykonano w styczniu 2014 br (załącznik AW-2). Aktualizację wyszukiwania badań włączonych do raportu wykonano w sierpniu 2014 r. (załącznik AW-1).

##### 6.1.1.2. Kryteria włączenia/ wyłączenia

Tabela 12. 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><b>Populacja:</b> Pacjenci z ostrą białaczką szpikową (wtórną/oporną, lub wysokim ryzykiem MDS)</p> <p><b>Interwencja:</b> substancja czynna klofarabina</p> <p><b>Komparator:</b> dowolny;</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> 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><b>Rodzaj badań:</b> randomizowane i nierandomizowane badania prospektywne</p> <p><b>Inne:</b> Brak</p>	<p><b>Populacja:</b> inni niż AML,</p> <p><b>Interwencja:</b> brak</p> <p><b>Komparator:</b> brak</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> brak</p> <p><b>Rodzaj badań:</b> 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>11 jednoramiennych badań klinicznych (Chevallier 2014, Abbi 2014, 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,</p>



			<p>Faderl 2012b, porównujące zastosowanie klofarabiny vs. cytarabiny w skojarzeniu u pacjentów z AML;</p> <p>1 randomizowane badanie kliniczne (Andersson BS 2010) oceniające zastosowanie klofarabiny na allogeniczny przeszczep komórek macierzystych u pacjentów z AML oraz CML (przewlekła białaczka szpikowa).</p> <p>3 jednoramienne badanie kliniczne (Cooper 2014, Jeha 2009, Shukla 2014) bez grupy kontrolnej, oceniające zastosowanie klofarabiny w monoterapii oraz terapii skojarzonej w populacji pediatrycznej z AML.</p>
--	--	--	--

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 grupą kontrolną (Burnett 2013, ) porównujące zastosowanie klofarabiny vs. cytarabiny w monoterapii u pacjentów z AML;
- 11 jednoramiennych badań klinicznych (Chevallier 2014, Abbi 2014, 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 randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (Faderl 2008, Faderl 2012b, porównujące zastosowanie klofarabiny vs. cytarabiny (w skojarzeniu) u pacjentów z AML;
- 1 randomizowane badanie kliniczne (Andersson BS 2010) oceniające wpływ zastosowania klofarabiny na allogeniczny przeszczep komórek macierzystych u pacjentów z AML oraz CML (ostra białaczka szpikowa oraz przewlekła białaczka szpikowa).
- 3 jednoramienne badania kliniczne (Cooper 2014, 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 13. Metodyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Interwencja	Cel	Materiał i metoda	Populacja	Kryteria selekcji
<b>Klofarabina stosowana w monoterapii</b>					
Locke 2013	Klofarabina podawana (dożylnie) w dawce 30 mg/m <sup>2</sup> /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 <sup>2</sup> 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 z 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 wysokie ryzyko MDS (> 10% blastów w szpiku) Kryteria wykluczenia: bd
Burnett 2010 (2 badania: UWCM-001, BIOV-121) /Genzyme	UWCM-001, BIOV-121: Clo 30mg/m <sup>2</sup> 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 funkcjonowania 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
Kantarjian 2010 (CLASSIC II) /Genzyme	Clo 30mg/m2 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 przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych
Jeha 2009	Clo 52mg/m2 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 bilirubiny $\leq 1,5 \times$ ULN), AST i ALT $\leq 5 \times$ ULN Kryteria wykluczenia: ciężkie, niekontrolowane zakażenie, dysfunkcje narządów, zajęcie OUN.
Kantarjian 2003 National Cancer Institute	Clo 40mg/m2 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.
<b>Klofarabina stosowana w leczeniu skojarzonym</b>					
Cooper TM 2014	W I fazie badania (ustalania dawki) klofarabinę podawano w dawce 40 mg/m <sup>2</sup> /dzień w dniach	Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa klofarabiny w skojarzeniu z cytarabiną w populacji pediatrycznej z nawrotem ostrej białaczki szpikowej	Materiał i metoda: Prospektywne badanie I/II fazy, jednoramiennie, bez grupy kontrolnej	Do badania włączono: pacjentów z nawrotową / oporną AML. Całkowita liczba pacjentów włączona do badania: n=49	Kryteria włączenia: histologicznie potwierdzony AML, wiek od 1 do 21 r.ż., z pierwszym nawrotem/opornością na leczenie, $\geq 5\%$ blastów w szpiku kostnym, stężenie bilirubiny w surowicy $\leq 1,5$ krotność górnej granicy normy, transaminaza alaninowa (ALT) $\leq 2,5$ krotność górnej granicy normy, odpowiednie funkcjonowanie nerek, serca i wątroby, stan sprawności Karnofsky'ego co

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

	2-6 w skojarzeniu z cytarabiną (1g/m <sup>2</sup> /dzień w dniami 1-5)  W II fazie (skuteczności), zarówno klofarabinę (52mg/m <sup>2</sup> (2) /dzień) i jak i cytarabinę podawano w dniami od 1 do 5.				najmniej 50 %.  Kryteria wykluczenia: aktywne i niekontrolowane zakażenia, przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych w ciągu ostatnich 12 miesięcy.
Chevallier 2014	Klofarabina 30 mg / 2/dzień przez 4 dni + busulfan 3,2 mg /kg/ dzień przez 2 dni + globulina antytymocyto- wawca 2,5 mg/kg /dzień przez 2 dni	Cel:  Wpływ klofarabiny w skojarzeniu z busulfanem i globuliną antytymocyto- waną na allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (HCT) u pacjentów z nawrotową / oporną AML, ALL zespołem mielodysplastycznym oraz ostrej białaczki o mieszanym fenotypie)	Materiał i metoda:  Prospektywne badanie II fazy	Do badania włączono: pacjentów z nawrotową / oporną AML, ALL oraz zespołem mielodysplastycznym), całkowita liczba pacjentów włączona do badania: n=30 (AML=11, ALL=13, ML=5, BL=1), mediana wieku: 59 lat	Kryteria włączenia:  pacjenci kwalifikujący się do allo-SCT, w wieku pomiędzy 18 a 65 lat, z wysokim ryzykiem białaczki lub z białaczką, nieleczeni lub po przebytej chemioterapii,  stan sprawności według punktacji Karnofsky'ego >= 70%, choroby współistniejące <3 według Sorrer et al.
Abbi 2014	Klofarabina 20 lub 25 mg/m <sup>2</sup> na dobę przez 5 dni (dni 2-6) z etopozydem 100 mg/m <sup>2</sup> , od 1 do 5 dnia oraz mitoksantron 8 mg / m <sup>2</sup> od 1-3 dnia	Cel:  Głównym celem było ustalenie toksyczności, toksyczności ograniczającej dawkę (DLT) i maksymalnej tolerowanej dawki zalecanej dla fazy II stosowania klofarabiny w połączeniu z etopozydem i mitoksantronem w leczeniu nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki szpikowej.  Drugim celem była obserwacja odpowiedzi na leczenie tymi	Materiał i metoda:  Prospektywne badanie I/II fazy, jednoramiennie, bez grupy kontrolnej	Do badania włączono: 22 pacjentów pacjentów z nawrotową/ oporną AML (n=18), ALL (n=4).  Średni wiek wynosił 57 lat (zakres 25- 69 lat).	Kryteria włączenia:  Wiek od 18 do 70 r.ż, zdiagnozowana oporna/nawrotowa ostra białaczka szpikowa, stężenie kreatyniny w surowicy ≤ 1.0 mg/dL lub oszacowane szybkość filtracji kłębuszkowej > 60 ml / min, stężenie bilirubiny w surowicy ≤1,5 krotność górnej granicy normy, transaminaza asparaginianowa (AST) i / lub transaminazy alaninowej (ALT) ≤ 2,5rotność górnej granicy normy, frakcja wyrzutowa lewej komory serca ≥ 50%, stan sprawności od 0 do 2, w skali Eastern Cooperative Oncology Group. Pacjentki w wieku rozrodczym muszą mieć negatywny wynik testu ciążowego z surowicy w ciągu 2 tygodni przed

		środkami.			włączeniem do badania. Kryteria wykluczenia: bd.
Martínez - Cuadrón 2014	Klofarabina 20 mg/m <sup>2</sup> x 5 dni + niska dawka cytarabiny 20mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> /dzień IV x 5 dni, topotekan 1mg/m <sup>2</sup> /dzień IV x 5dni, winorelbina 10mg/m <sup>2</sup> /tydzień IV x 3 tygodnie, 15mg/m <sup>2</sup> /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 asparaginianu i aminotransferaza alaninowa ≤4 x ULN), funkcje nerek (stężenie kreatyniny w surowicy wg wieku lub klirens kreatyniny >60 ml/min na 1,73m <sup>2</sup> ). 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 <sup>2</sup> na dzień + idarubicyny 6 mg/m <sup>2</sup> + cytarabinę 0,75 g/m <sup>2</sup>	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	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 <sup>-1</sup> ), 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:

		schematów CIA vs IA (idarubicyna + cytarabina) u pacjentów z AML.			Współistniejące choroby, pacjenci z białaczką promielocytową
Vigil 2013	Klofarabina 20 mg/m <sup>2</sup> + Daunorubicyna 50 mg/m <sup>2</sup>	Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu klofarabina + daunorubicyna, jako leczenia pierwszego rzutu u pacjentów ≥60 lat z ostrą białaczką szpikową (AML)	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%) cechowało się niekorzystnym rokowaniem ze względu na wtórną AML oraz obecność złożonego kariotypu.	Kryteria włączenia: Nowozdiagnozowani pacjenci z ostrą białaczką szpikową, wiek ≥ 60 lat, ECOG co najmniej 2, Kryteria wykluczenia: pacjenci z ostrą białaczką promielocytową
Scappini 2012	Clo 22,5 mg/m <sup>2</sup> + Ara-C 1 g/m <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup> przez 5 dni + Ara-C 20 mg 2x dziennie przez 10 Historyczna grupa kontrolna: Clo 20 mg/m <sup>2</sup> przez 5 dni + Ara-C 20 mg 2x dziennie przez 14	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 aminotransferaz ≤4 x górna granica normy), odpowiednie funkcjonowanie serca Kryteria wykluczenia: bd
Faderl 2012b (CLASSIC I) /Genzym	Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> + Clo 40 mg/m <sup>2</sup> przez 5 dni vs PLA + Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> przez 5 dni	Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa Cytarabiny + Klofarabiny vs. Cytarabiny + placebo u starszych pacjentów z nawrotową/oporną na	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	Kryteria włączenia: nawrotowa, oporna na leczeniu AML, wiek pacjentów >55 lat EGOG: 0,1, lub 2, odpowiednie funkcjonowanie nerek (szacowane przesączanie kłębuszkowe 60ml/min/1,732), wątroby (stężenie bilirubin ≤1,5 x górna granica normy, AST, ALT, fosfataza



we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

e		leczenie AML		Clo + Ara-C n=158	alkaliczna $\leq 1,5$ x górna granica normy) Kryteria wykluczenia: bd
Andersson BS 2010	Ramię I) Flu 30 mg/m <sup>2</sup> /day + Clo 10 mg/m <sup>2</sup> /dzien Ramię II) Flu 20 mg/m <sup>2</sup> /day + Clo 20 mg/m <sup>2</sup> /dzien Ramię III) Flu 10 mg/m <sup>2</sup> /day + Clo 30 mg/m <sup>2</sup> /dzien Ramię IV) Clo w moniterapii w dawce 40 mg/m <sup>2</sup> /dzien	Cel: Wpływ klofarabiny na allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (HCT) u pacjentów z AML lub CML (przewlekła białaczka szpikowa).	Materiał i metoda: Randomizowane badanie kliniczne, 4 ramienne, podtyp badania II A	Do badanie włączono: Pacjenci z rozpozną AML, całkowita liczba pacjentów włączonych do badania n=51 (K: n=19, M: n=32), (AML: N=42, CML: n=9), Mediana wieku: 45 lat,  w tym ramieniu PLA + Ara-C n=162, natomiast w ramieniu Clo + Ara-C n=158	Kryteria włączenia: Pacjenci z rozpozną chorobą, prawidłowe funkcje nerek (kreatynina $\leq 1,5$ mg%) oraz z prawidłową czynność wątroby bilirubina, AlAT $\leq 3$ razy górna granica normy, stan sprawności ZUBROD $< 2$ , ujemne serologiczne wirusowego zapalenia wątroby typu B i C oraz HIV, LVEF $\geq 45\%$ , FEV1, FVC i DLCO $\geq 50\%$ , braku niekontrolowanych zakażeń, chemioterapia w terminie powyżej 30 dni przed rozpoczęciem badania.
Agura 2011	Clo 40 mg/m <sup>2</sup> + Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> 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 otrzymało 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 aminotransferaz asparaginianowej i alaninowej $\leq 5$ 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 <sup>2</sup> + Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> 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	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

		(G-CSF), inicjacja (GCLAC), w leczeniu pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie AML.			
Faderl 2008 (2004-0183) /Genzyme	Clo 30mg/m <sup>2</sup> przez 5 dni + Ara-C 20 mg/m <sup>2</sup> przez 14 dni vs Clo 30mg/m <sup>2</sup> 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, 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 <sup>2</sup> przez 5 dni + Ara-C 1g/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> w dniach 2-6 + Ara-C 1g/m <sup>2</sup> 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 wielkopiecowego 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 – 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; PS ECOG - Performance Status Eastern Cooperative Oncology Group – Skala Sprawności według Europejskiej Kooperatywnej Grupy ds. Onkologii; Podtyp badania zgodnie z wytycznymi AOTM 2009; DLT - dose-limiting toxicity - toksyczność ograniczająca dawkę;

Ograniczenia:

1. 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.
2. Do analizy nie włączono również randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (Willemze 2014) w którym oceniano maksymalną tolerowaną dawkę klofarabiny w skojarzeniu z cytarabiną oraz idarubicyną. Powodem wykluczenia była I faza badania

Tabela 14. 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 klofarabinę
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 15. Wyniki skuteczności klinicznej zastosowania klofarabiny w populacji pacjentów z AML

Klofarabina stosowana w monoterapii	
<u>Locke 2013</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>52% pacjentów osiągnęło cytoredukcję</b> według wcześniej określonych kryteriów (liczba komórek szpiku kostnego <math>&lt;20\%</math> i blastów <math>&lt;10\%</math>). Komórkowość szpiku kostnego (<math>p &lt; 0,0001</math>) i % blastów (<math>p = 0,03</math>) istotnie zmniejszono.</li> <li>• Łącznie 28/29 pacjentów zostało zakwalifikowanych do przeszczepu;</li> <li>• Po 180 dniach od HCT nie odnotowano nawrotu choroby u 7% (95%CI: 1-21) pacjentów,</li> <li>• Nawrót choroby odnotowano u 29% (95%CI: 13-46) pacjentów,</li> <li>• OS wyniosło 71% (95%CI: 51-85) 2 lata po HCT OS wyniosło 31% (95%CI: 14-48).</li> </ul>
<u>Burnett 2013</u>	<p>Remisja w indukcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ORR</b> = znacznie lepszy w grupie przyjmującej klofarabinę (38% vs 19% [OR=5 0.41(0,26-0,62)], <math>P &lt; 0,0001</math>)</li> <li>• <b>CR</b> = 22% vs 12%; (OR=0,47(0,28-0,79)], <math>p=0,005</math>)</li> <li>• <b>CRI</b> = 16% vs 8%</li> </ul> <p>Wyniki po indukcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana przeżycia całkowitego: gorsze przeżycie w grupie klofarabiny (107 dni dla Ara-C vs 60 dni dla klofarabiny HR=1,37(1,06-1,76)]; <math>p=0,02</math>),</li> </ul> <p>Czas trwania remisji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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)], <math>P=0,5</math>)</li> </ul> <p>Przeżycie z nawrotem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cytarabina okazała się skuteczniejsza od klofarabiny w przypadku przeżycia pacjentów z nawrotem choroby – mediana przeżycia od nawrotu: 40 tygodni (<math>n=31</math>, Ara-C) vs 20 tygodni (<math>n=41</math>, klofarabina); [HR=1,91(1,10-3,31)]; <math>P=0,02</math>)</li> </ul> <p>Całkowite przeżycie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odnotowano brak IS różnic w OS pomiędzy pacjentami otrzymującymi cytarabinę i klofarabinę (12% vs 13% po 2 latach; [HR=0,96(0,78-1,19)]; <math>P=0,7</math>).</li> </ul>
Burnett 2010 (2 badania: UWCM-001, BIOV-121) /Genzyme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ORR</b> = 48%<sup>2</sup> (32% uzyskało całkowitą remisję, 16% całkowitą remisję z niepełnym odzyskaniem krwi obwodowej)</li> <li>• <b>CR</b> = 32%<sup>2</sup></li> <li>• <b>CRp</b> = 16%<sup>2</sup></li> <li>• Mediana przeżycia całkowitego [mc]= 4,37 (95%CI 2,99-6,9)<sup>2</sup></li> <li>• Mediana przeżycia całkowitego inne= mediana OS dla pacjentów z CR = 10,8 mc 12 mc przeżycie =50% dla pacjentów <math>&gt;2</math> kursów, 10% dla pacjentów z 1 kursem</li> <li>• 18% badanych zmarło w ciągu 30 dni</li> </ul>
Kantarjian 2010 (CLASSIC II) /Genzyme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ORR</b> = 46%</li> <li>• <b>CR</b> = 38%</li> <li>• <b>CRp</b> = 8%</li> <li>• Mediana przeżycia całkowitego [mc]= 9,43 (95%CI 6,44-12,18)</li> <li>• Mediana przeżycia całkowitego – inne= mediana całkowitego przeżycia (OS) dla pacjentów z CR 16,55 mc</li> </ul>
Jeha 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ORR</b> = 2% (1/42 dla pacjentów z AML)</li> <li>• <b>CR</b> = 0%</li> </ul>

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CRp</b> = 2% (1/42)</li> <li>• <b>PR</b> = (24%)</li> <li>• 13 pacjentów przystąpiło do HSCT</li> <li>• Mediana przeżycia całkowitego [mc]= bd</li> <li>• Mediana przeżycia całkowitego – inne= bd</li> <li>• 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 krążeni.</li> </ul>
<b>Kantarjian 2003 (CLO-221) / National Cancer Institute</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ORR</b> =55%</li> <li>• <b>CR</b> = 42%</li> <li>• <b>CRp</b> = 13%</li> <li>• Mediana przeżycia całkowitego [mc]= bd</li> <li>• Mediana przeżycia całkowitego – inne= bd</li> </ul>
<b>Klofarabina stosowana w leczeniu skojarzonym</b>	
<b>Cooper TM 2014 2014</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ORR</b> = 45.7%</li> <li>• <b>CR</b> = 34% (16/46)</li> <li>• <b>CRp</b> = 11% (5/46)</li> <li>• <b>Stabilna choroba</b> - 30% (14/46)</li> <li>• <b>Progresja choroby</b> - 23% (11/46)</li> <li>• Nie odnotowano zgonów wśród pacjentów z AML w ciągu 30 dni leczenia.</li> </ul>
<b>Chevallier 2014</b>	<p>W wyniku stosowania klofarabiny w skojarzeniu, u wszystkich pacjentów włączonych do badania, wykonano allogeniczny przeszczep komórek macierzystych, dzięki któremu odnotowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mediana czasu przeżycia:</b> 23 miesiące</li> <li>• <b>OS (1 rok)</b> = 63±9%,</li> <li>• <b>LFS (przeżycie wolne od białaczki, 1 rok)</b> = 57±9%</li> <li>• <b>RI (nawrót choroby)</b>= 40±9%,</li> <li>• <b>OS (2 lata)</b> = 58±10%,</li> <li>• <b>LFS (przeżycie wolne od białaczki, 2 lata)</b> = 53±9%</li> <li>• <b>RI (nawrót choroby)</b>= 43±9%</li> <li>• W 1 roku, 12 pacjentów miało nawrót (40%) w średnim czasie 3,5 (zakres 2.3-11.6) miesięcy po allo-SCT.</li> <li>• Jeden dodatkowy nawrót wystąpił w 13,1 miesiący.</li> <li>• Jedenastu pacjentów zmarło w ciągu pierwszego roku.</li> <li>• Odnotowano 14 zgonów w tym 13 (11 w wyniku nawrotu choroby, 2 w wyniku choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, i 1 w w wyniku zakażenia sepsą).</li> </ul>
<b>Abbi 2014</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ORR</b> = 36%,</li> <li>• <b>CR</b> = 23% (3/22 pacjentów),</li> <li>• <b>CRp</b> = 13% (3/22 pacjentów).</li> <li>• Mediana całkowitego czasu przeżycia: 167 dni (139 dni u pacjentów z AML).</li> <li>• Dla 2 pacjentów schemat ten umożliwił allogeniczny przeszczep komórek macierzystych</li> </ul>
<b>Martínez-Cuadrón 2014</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CR</b> = 27%</li> <li>• Oporność na leczenie = 27%</li> <li>• Zgony podczas leczenia indukcyjnego = 46%</li> <li>• Śmiertelność w 4. i 8. tygodniu wyniosła odpowiednio 46% (n=5) i 73 (n=8).</li> <li>• 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).</li> </ul>
<b>Shukla 2014</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ORR</b> = 69%</li> <li>• <b>CR</b> = 63%</li> <li>• <b>CRP</b> = 6%</li> <li>• <b>PRa</b> = 12%</li> <li>• <b>DP</b> = 19%</li> <li>• Spośród 11 <b>pacjentów</b> z CR lub CRP, 9 pacjentów (82%) przystąpiło bezpośrednio do przeszczepu komórek macierzystych (ang. stem cell transplantation, HSCT).</li> <li>• 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.</li> <li>• Odnotowano jeden przypadek zgonu powiązanego z toksycznością po pierwszym cyklu TVTC.</li> </ul>
<b>Nazha 2013</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ORR</b> = 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).</li> <li>• <b>CR</b> = 74%</li> <li>• <b>CRP</b> = 5%</li> <li>• Mediana przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. event-free survival, EFS) = 13,5 miesiący.</li> <li>• Nie było żadnych istotnych różnic w zakresie odsetka odpowiedzi, OS, EFS, i RFS pomiędzy dwoma schematami dawkowania.</li> <li>• 2 pacjentów zmarło w trakcie leczenia</li> </ul>
<b>Vigil 2013</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CR/CRP</b> = 8/21</li> <li>• <b>ORR</b> = 38,1%</li> <li>• <b>CR</b> = 28,6 %</li> <li>• 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.</li> <li>• Mediana przeżycia wolnego od choroby dla ośmiu pacjentów, którzy osiągnęli CR / CRP w indukcji, wyniosła 6,8 (95%CI: 1,1-36,3) miesiący.</li> </ul>

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana przeżycia całkowitego dla całej kohorty pacjentów (n=21) wyniosła 11,2 (95%CI: 4,2-14,2) miesięcy.</li> <li>OS osiągnęło 38,1% (95%CI: 18,3%, 57,8) leczonych pacjentów.</li> <li>Dwóch pacjentów (9,5%) zmarło w ciągu 30 dni, jeden z powodu toksyczności i jeden z powodu nieokreślonej przyczyny.</li> <li>Trzech pacjentów (14,3%) zmarło w ciągu 60 dni, jeden z powodu toksyczności i dwóch z powodu postępującej choroby.</li> </ul>
<b>Scappini 2012</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ORR = 60,5%</li> <li>CR = 51%</li> <li>CRp = bd</li> <li>Spośród 24 pacjentów którzy uzyskali CR, 13 poddano allogenicznej transplantacji szpiku kostnego,</li> <li>Mediana przeżycia całkowitego [mc]= 6,47 (0,13 – 50,3),</li> <li>Mediana przeżycia całkowitego – inne= mediana OS dla pacjentów z odpowiedzią 15,7 (1,9 – 50,3),</li> </ul>
<b>Faderl 2012a</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ORR = (40/60) 66% vs 67% dpowiednio dla Clo + Ara-C i historycznej grupy kontrolnej; brak różnicy IS</li> <li>CR = (35/60) 58% vs 62% odpowiednio dla Clo + Ara-C i Hist. grupy kont.; brak różnicy IS</li> <li>CRp = 40/60) 66% vs 67% odpowiednio dla Clo + Ara-C i historycznej grupy kontrolnej; brak różnicy IS</li> <li>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</li> <li>Mediana przeżycia całkowitego – inne= mediana OS dla pacjentów z odpowiedzią 24,2 mc (95%CI, 17 -nie ustalone)</li> </ul>
<b>Faderl 2012b (CLASSIC I) /Genzyme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ORR = 46,9% vs 22,9% odpowiednio dla Ara-C + Clo i Ara-C + PLA; p&lt;0,01</li> <li>CR = 35,2% vs 17,8% odpowiednio dla Ara-C + Clo i Ara-C + PLA; p&lt;0,01</li> <li>CRp = 11,7% vs 5%</li> <li>Mediana przeżycia całkowitego [mc]= 6,6 vs 6,3 odpowiednio dla Ara-C + Clo i Ara-C + PLA, p=1,0</li> <li>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</li> <li>Śmiertelność 30-dniowa 30-dniowa wynosiła 16% i 5% odpowiednio dla Ara-C + Clo i Ara-C + PLA (p&lt;0,01);</li> </ul>
<b>Andersson BS 2010</b>	<p>W wyniku stosowania klofarabiny w skojarzeniu, u wszystkich pacjentów włączonych do badania, wykonano allogeniczny przeszczep komórek macierzystych, <b>dzięki któremu</b> odnotowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CR = 85% (mediana obserwacji 14 miesięcy)</li> <li>OS (2 lata) = 47%</li> <li>PFS (2 lata) = 41%</li> <li>Mediana całkowitego przeżycia: 23 miesiące</li> <li>W ciągu 100 dni jeden pacjent zmarł w wyniku zapalenia płuc</li> <li>U 1 pacjenta wystąpiła GVHD (choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi)</li> </ul>
<b>Agura 2011</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ORR = 53%</li> <li>CR = 47%</li> <li>CRp = 7%</li> <li>Mediana przeżycia całkowitego [mc]= 6 (0-60)</li> <li>Mediana przeżycia całkowitego – inne= 12 mc przeżycie = 35%</li> <li>Śmiertelność 30-dniowa odsetek ten wyniósł 20% (AML, 8%; nawrotowym/oporny AML, 28%).</li> <li>Spośród 14 pacjentów, którzy uzyskali CR, pół zakwalif kowało się do przeszczepu komórek macierzystych</li> </ul>
<b>Becker 2011*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ORR = 61%</li> <li>CR = 46%</li> <li>CRp = 15%</li> <li>Mediana przeżycia całkowitego [mc]= 9 (95%CI 5,2 – 13)</li> <li>Mediana przeżycia całkowitego – inne= bd</li> <li>Odnotowano 6 zgonów związanych z leczeniem (śmiertelność wyniosła 12%)</li> <li>W 40% odnotowano zakażenia bakteryjne lub grzybicze</li> <li>U 46% pacjentów wystąpiły zakażenia płucne</li> </ul>
<b>Faderl 2008 (2004-0183) /Genzyme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ORR = 31% vs. 67% odpowiednio dla Clo i Ara-C + Clo (p=0,012)</li> <li>CR = 31% vs. 63% (p=0,025)</li> <li>CRp Rate dla pacjentów z AML (%)= 0 vs. 4%</li> <li>Niepowodzenie leczenia: 38% vs. 19% (p=0,046)</li> <li>Śmiertelność indukcyjna: 31% vs. 19% (p=0,276)</li> <li>Mediana przeżycia całkowitego [mc]= 11,4 vs 5,8 odpowiednio dla Clo + Ara-C i Clo (brak IS).</li> <li>Mediana przeżycia całkowitego – inne= przeżycie wolne od zdarzeń = 7,1 vs. 1,7 (p=0,04)</li> </ul>
<b>Faderl 2006</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ORR = 60%</li> <li>CR = 52%</li> <li>CRp = 8%</li> <li>Mediana przeżycia całkowitego [mc]= 18,2 (10,2 – 26,5)</li> <li>Mediana przeżycia całkowitego – inne= mediana OS dla pacjentów z CR 23,5 mc (1,2 – 26,3+)</li> <li>4 pacjentów zmarło w czasie indukcji</li> </ul>
<b>Faderl 2005</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ORR = 40%<sup>3</sup> (10/25)</li> <li>CR = 28%<sup>3</sup> (7/25)</li> <li>CRp = 12%<sup>3</sup> (3/25)</li> <li>Mediana przeżycia całkowitego [mc]= 5.5 (0.2 - 15.2 i dłużej)<sup>3</sup></li> <li>Mediana przeżycia całkowitego – inne= mediana OS dla pacjentów z odpowiedzią 7.9 mc (1.7 - 8.3 i dłużej)</li> </ul>

**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

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

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

#### Ograniczenia:

1. W analizie klinicznej uwzględniono 2 badania oceniające wpływ klofarabiny stosowanej w skojarzeniu na allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (Chevallier 2014 oraz Andersson 2010). W obu badaniach wszyscy pacjenci zostali zakwalifikowani do HSCT, aczkolwiek analizowane punkty końcowe odnotowane po co najmniej roku, dodatkowo wynikały z przeszczepu komórek macierzystych.
2. Do analizy nie włączono randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (Willemze 2014) w którym oceniano maksymalną tolerowaną dawkę klofarabiny w skojarzeniu z cytarabiną oraz idarubicyną. Powodem wykluczenia była I faza badania. Pierwszorzędownym punktem końcowym było bezpieczeństwo terapii, drugim zaś remisja choroby. Zaobserwowano 5 przypadków nietolerancji dawki: Ramię A: 1 przy dawce mg, 3 przy dawce 15mg, Ramię B: 1 przy dawce 15mg). 3 pacjentów otrzymujących 15mg/dzień zostało wycofanych z badania z powodu działań niepożądanych. CR + z niepełną całkowitą remisją uzyskano u 21 chorych (11/12 (92%) otrzymujących klofarabinę 10 mg/m<sup>2</sup> / dzień, oraz u 10/13 (77%) otrzymujących klofarabinę 15 mg/m<sup>2</sup> / dzień). Maksymalna tolerowana dawka klofarabiny połączeniu z cytarabiną i idarubicyną wynosi 5 x 10 mg/m<sup>2</sup>/ dzień (schemat ten zapewnia wysoki wskaźnik remisji choroby, 92%).
3. 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/m<sup>2</sup> + G-CSF 5 mcg/ kg mc (GCLAC) oraz historyczne dane pacjentów z AML leczonych schematem fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> + Ara-C 2 g/m<sup>2</sup> + G-CSF 5 mcg/ kg mc (FLAG) i fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> + Ara-C 2 g/m<sup>2</sup> (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].
4. 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 /m<sup>2</sup> przez 3 dni + cytarabina 100 mg/m<sup>2</sup> 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. Jedno badanie RCT zostało wykluczone z analizy bezpieczeństwa z uwagi na ocenę punktów końcowych analizowanych w badaniu, a mianowicie analizę odsetka odpowiedzi na leczenie, wykonano po przeszczepie komórek macierzystych (mało istotny wpływ stosowania klofarabiny). W pozostałych badaniach (jednoramienne) autorzy wymieniali niewielką liczbę łagodnych działań niepożądanych (tj. nudności/wymioty, wysypka, zespół ręka-stopa, zmęczenie) i/lub wskazywali na dobrą tolerancję na leczenie klofarabiną.

W poniższej tabeli zamieszczono dane o bezpieczeństwie pochodzące z badania Burnett 2013, randomizowanego 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 16. 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
<b>Wlew pierwszy</b>			
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
Billirubina	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
<b>Wlew drugi</b>			
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



we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

Toksyczność	Cytarabina % toksyczności 3-4 stopnia (średni stopień toksyczności)	Klofarabina % toksyczności 3-4 stopnia (średni stopień toksyczności)	P
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 17. 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 (%)
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 (częstotliwość  $\geq 10\%$  pacjentów) działań toksycznych w grupie pacjentów w wieku  $\geq 55$  lat (mediana wieku 67 lat) przyjmujących terapię skojarzoną klofarabina + cytarabina (klofarabina w dawce

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

40 mg/m<sup>2</sup> 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 18. 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 (AlAT) ↑	6 (38)	4 (25)
Wysypki skórne	7 (44)	2 (13)
Ból głowy	6 (38)	0
Wymioty	9 (56)	0
Obrzęk	6 (38)	0
Aminotransferaza glutaminowo-szczawiwooctowa 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 ≥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/m<sup>2</sup> 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-szczawiwooctowej 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-szczawiwooctowej 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 19. Działania toksyczne w grupie pacjentów pediatrycznych leczonych klofarabiną w skojarzeniu z cytarabiną (na podstawie publikacji Cooper 2014).**

Działania niepożądane	Cykl I n=49	Cykl II n=31
Neutropenia z gorączką	20 (41%)	9 (29%)
Zakażenia pasożytnicze	23 (47%)	13 (42%)
Hipokalemia	10 (20%)	10 (32%)
Anoreksja	7 (14%)	2 (6%)
Biegunka	6 (12%)	3 (10%)
Nudności	6 (12%)	2 (6%)
Hiperglikemia	6 (12%)	2 (6%)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	6 (12%)	6 (19%)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	4 (8%)	3 (10%)

W badaniu Cooper 2014 najczęstszymi objawami toksyczności niehematologicznej w cyklu I: zakażenia pasożytnicze (47%), neutropenia z gorączką (41%), hipokalemia (20%), anoreksja (14%), nudności/wymioty (12%), hiperglikemia (12%) oraz zaburzenia wątrobowe (ASPAT i ALAT). Podobnie kształtowały się wyniki u pacjentów otrzymujących II cykl leczenia: najczęściej obserwowano zakażenia pasożytnicze (42%), neutropenię z gorączką (29%), hipokalemię (32%) oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Nie odnotowano zgonów w ciągu 30 dni od leczenia.

**Tabela 20. Działania toksyczne w grupie pacjentów pediatrycznych leczonych schematem TVTC (topotekan + winorelbina + tiotepa + klofarabina (na podstawie publikacji Shukla 2014).**

Działania niepożądane	Stopień $\geq 3$	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

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

Działania niepożądane	Stopień $\geq 3$
Neutropenia z gorączką	14 (82%)
Zakażenia związane z cewnikiem	8 (47%)
Tachykardia	3 (18%)

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

<b>Podwyższone ALT</b>	43%
<b>Podwyższone AST</b>	34%
<b>Hiperbilirubinemia</b>	12%
<b>Krwawienie z nosa</b>	2 (11%)
<b>Niedociśnienie</b>	2 (11%)
<b>Nudności</b>	2 (11%)
<b>Gorączka</b>	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 ( $\geq 3$ ) to: nudności, biegunka, hiperbilirubinemia, ostra niewydolność nerek, zaburzenia funkcjonowania wątroby: wzrost transaminaza (AlAT) i aminotransferaza (AspAT), incydenty kardiologiczne, neutropenia z gorączką, trombocytopenia.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych ( $\geq 3$ ) 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 (Cooper 2014, Shukla 2014, Jeha 2009) to najczęściej: neutropenia z gorączką, zakażenia pasożytnicze, zaburzenia funkcjonowania wątroby (podwyższone ALT i AST) hiperbilirubinemia, tachykardia, niedociśnienie, nudności, wymioty 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  $\leq 21$  lat) z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) lub z ostrą białaczką szpikową (AML) otrzymało przynajmniej jedną zalecaną dawkę klofarabiny 52 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> na dobę jeden pacjent odstąpił od leczenia ze względu na hiperbilirubinemię 4. stopnia nasilenia, która została uznana za związaną ze stosowaniem klofarabiny. Trzech pacjentów zmarło wskutek następujących zdarzeń niepożądanych uznanych przez badacza jako związane z leczeniem klofarabiną: niewydolność oddechowa, uszkodzenie komórek wątrobowych i zespół przesiąkania włósniczek (jedna osoba), posocznica i niewydolność wielonarządowa (jedna osoba) oraz wstrząs septyczny i niewydolność wielonarządowa (jedna osoba).

#### **Raport EMA – SCIENTIFIC DISCUSSION (SD)**

##### Bezpieczeństwo

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

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/m<sup>2</sup> 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](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%20medicsum.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4210b_02_04_clofarabine%20medicsum.pdf)

W 2008 FDA podkreśliło, 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/m<sup>2</sup>) w połączeniu z etopozydem (100 mg/m<sup>2</sup>) i cyklofosfamidem (440 mg/m<sup>2</sup>). 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 przerwało 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 Clofar (clofarabina) w rozdziale działania niepożądane. Dodano informacje o:

Działaniach niepożądanych (po wprowadzeniu leku do obrotu):

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

**Interakcji z innymi lekami**

Nie przeprowadzono badań in-vivo dotyczących interakcji klofarabiny.

Szczególnych grup pacjentów:

- Pacjenci z niewydolnością nerek

Należy zmniejszyć początkową dawkę Clofar 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 Clofar u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

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



## 7. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

### 7.1. Metodyka i model analizy ekonomicznej

#### Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie opłacalności stosowania chemioterapii skojarzonej klofarabina+cytarabina w porównaniu do cytarabiny stosowanej w monoterapii u pacjentów >55 roku życia z oporną lub nawrotową ostrą białaczką szpikową.

#### Porównane interwencje

W ramach przeglądu analizy klinicznej odnaleziono 4 randomizowane badania w tym jedno badanie (Faderl\_2012b) oceniające skuteczność klofarabiny w skojarzeniu z cytarabiną w populacji starszych pacjentów z oporną lub nawrotową oraz dwa badania (Faderl 2008, Burnett 2013) oceniające skuteczność klofarabiny stosowanej w monoterapii/ w skojarzeniu z cytarabiną w populacji nieleczonych pacjentów z AML oraz jedno badanie randomizowane oceniające wpływ klofarabiny na allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (Andersson BS 2010).

Wybrano badanie CLASSIC I (Faderl\_2012b) oceniające klofarabina + cytarabina (ARA-C) vs cytarabina (ARA-C) + placebo. Badanie CLASSIC I jest badaniem o najwyższej wiarygodności spośród odnalezionych randomizowanych badań, jedynym badaniem 3 fazy RCT podwójnie zaślepionym z opisaną metodą zaślepienia.

#### Efekty zdrowotne

Efekty porównywanych interwencji przedstawiono zgodnie z danymi włączonymi do analizy klinicznej.

W badaniu CLASSIC I (Faderl\_2012b) wykazano istotną statystycznie przewagę schematu klofarabina + ARA-C nad ARA-C + placebo dla: mediany czasu przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń medycznych (EFS), wskaźnika obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR), wskaźnik całkowitej remisji (CR), natomiast nie wykazano istotnej statystycznie przewagi dla mediany czasu przeżycia całkowitego (OS). W analizie ekonomicznej wykorzystano obliczenia własne Agencji dla średniej OS i EFS.

#### Technika analityczna

Wykonano analizę kosztów-użyteczności.

#### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), która jest perspektywą tożsamą z perspektywą wspólną – płatnika i świadczeniobiorcy, ze względu na brak dopłaty pacjenta do świadczeń realizowanych w ramach chemioterapii.

#### Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania kosztów ani efektów zdrowotnych, z uwagi na fakt, że mediana czasu trwania leczenia w badaniu była krótsza niż jeden rok, a wszystkie koszty leczenia ponoszone są w tym okresie.

#### Horyzont czasowy

Analiza została wykonana w horyzoncie czasowym badania klinicznego CLASSIC I (Faderl\_2012b).

#### Model

Obliczenia przeprowadzono w arkuszu Excel. Analizę przeprowadzono na podstawie badania randomizowanego CLASSIC I (Faderl\_2012b) włączonego do analizy klinicznej.

W analizie ekonomicznej wykorzystano obliczenia własne Agencji dla średniej OS i EFS. Na podstawie wykresu dla OS i EFS przedstawionego w publikacji Faderl 2012b, Agencja przeprowadziła obliczenia

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

średniej OS, EFS z wykorzystaniem programu PlotDigitizer. Prześledzono krzywe wykresu wskazując poszczególne punkty, a następnie na podstawie pól powierzchni pod krzywymi obliczono średnie OS i EFS dla klofarabina + Ara-C i Ara-C które wyniosły odpowiednio OS: około 10,048 mies. i około 9,158 mies. i dla EFS: około 6,551 mies. i około 2,811 mies.

W modelu wyróżniono dwa stany: „stan bez progresji choroby” i „progresja choroby”, którym przypisano odnalezione wartości użyteczności oraz koszty związane z leczeniem klofarabiną i cytarabiną.

### Użyteczność

W celu przypisania wartości użyteczności związanej ze zdrowiem do poszczególnych stanów uwzględnionych w analizie ekonomicznej (stan bez progresji, stan po progresji choroby), przeprowadzono wyszukiwanie – szczegóły zamieszczono w załączniku nr AWA-5.

W niniejszej analizie oparto się na wartościach użyteczności opisanych w publikacji Sung L 2002 i All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report Nelarabine (Atriance®) – April 2009.

Publikacja Sung L 2002 jest analizą strategii terapeutycznych (przeszczep szpiku i intensywna chemioterapia) pod kątem maksymalizacji QALY u pacjentów z AML, natomiast AWMSG Nelarabina 2009 jest analizą weryfikacyjną raportu HTA dla leku Atriance stosowanego u pacjentów z ALL, wykonaną przez All Wales Medicines Strategy Group.

**Tabela 22. Wartości użyteczności uwzględnione w modelu.**

Stan modelu	Wartość	Źródło wartości użyteczności
<b>Wariant podstawowy</b>		
Progresja choroby	0,64	AWMSG Nelarabina 2009
Stan bez progresji choroby	0,78	Sung L 2002 i AWMSG Nelarabina 2009

### Koszty

W niniejszej analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne, tj. koszty leków, który uznano za decydujący koszt różniący całkowite koszty porównywanych terapii.

**Tabela 23. Cena preparatu Evoltra.**

Produkt leczniczy	Zawartość	Zawartość	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu refundacji	Koszt za 1 mg
<b>Evoltra</b>	Evoltra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml – fiolka a 20ml	20 mg	6394	6905,52	7250,8	7250,8	362,5

**Tabela 24. Przyjęte schemat dawkowania na podstawie badania CLASSIC I.**

Nazwa schematu	Substancja czynna	Dawkowanie	Ilość substancji w mg na dzień	Ilość substancji w mg na cykl
<b>Schemat z badania CLASSIC I: Ara-C + Clo</b>	Cytarabina (Ara-C)	Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> przez 5 dni	1791,5	8957,3
	Klofarabina (Clo)	Clo 40 mg/m <sup>2</sup> przez 5 dni	71,7	358,3
<b>Schemat z badania CLASSIC I: Ara-C</b>	Cytarabina (Ara-C)	Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> przez 5 dni	1791,5	8957,3

Powierzchnia ciała została przyjęta na poziomie 1,79 m<sup>2</sup> 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).

Schemat dawkowania klofarabiny i cytarabiny został przyjęty na podstawie schematu zastosowanego w badaniu CLASSIC I (Faderl 2012b). Ze względu na brak dokładnej informacji jaki % pacjentów otrzymywał

kolejne cykle leczenia (w badaniu przedstawiono informację, że użykano medianę pacjentów, którzy otrzymali jeden cykl leczenia, natomiast drugi cykl rozpoczęło 29% pacjentów) w analizie założono, że podano tylko jeden cykl leczenia cytarabiny i klofarabiny.

**Tabela 25. Koszt schematów stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z AML na podstawie badania CLASSIC I.**

Nazwa schematu	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	8957,3	0,088	791,8	130 687
	358,3	362,5	129 894,9	
Schemat z badania CLASSIC I: Ara-C	8957,3	0,088	791,8	792

Koszt za jeden mg klofarabiny i cytarabiny ustalono w oparciu o OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r.

### Ograniczenia

- 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) **nie wiemy czy charakterystyka pacjentów z badania CLASSIC I odpowiada charakterystyce pacjentów leczonych w ramach chemioterapii niestandardowej.**

**Niniejsza analiza nie szacuje użyteczności kosztowej klofarabiny zastosowanej w populacji pediatrycznej oraz w populacji dorosłych w leczeniu pierwszo-liniowego AML.**

- Dodatkowo niniejsza analiza nie szacuje użyteczności kosztowej klofarabiny zastosowanej w populacji osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.**

**Pomimo** istnienia w wytycznych PUO 2013 algorytmów leczenia pacjentów z ostrą białaczką szpikową, zalecających przeprowadzenie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, nie uwzględniono w analizie ekonomicznej wyników badań opisujących zastosowanie klofarabiny w ramach leczenia kondycjonującego/przygotowawczego przed przeszczepem alogenicznym (Andersson BS 2010, Lookc F 2013).

- Dodatkowym ograniczeniem wykorzystania badania CLASSIC 1, jest sytuacja na którą zwrócił uwagę prof. Jerzy Hołowiecki Prezes Stowarzyszenia Polska Grupa Białaczkowa Dorosłych: „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 kładrybine. Niema jak dotąd dowodów, że w przypadku oporności na DAC program zawierający w składzie pokrewny lek klofarabine okaże się skuteczny. Wymagało by to odpowiednich badań**”.
- Założono brak modyfikacji dawki w czasie podawanego leczenia. Jest to podejście konserwatywne. Ponadto przyjęto stałe i niezmiennie w czasie compliance pacjentów dotyczące przyjmowanych leków.
- Założono, że różniące są jedynie koszty leków, zaś pozostałe rodzaje kosztów nie mają wpływu na wyniki analizy, tym samym nie uwzględniono między innymi kosztów związanych z wystąpieniem działań niepożądanych oraz kosztów związanych z podaniem leku.

### Dodatkowe obliczenia

- Schemat dawkowania klofarabiny przyjęto na podstawie badania CLASSIC I (tj. 40 mg/m<sup>2</sup>), ze względu na brak danych na temat schematu dawkowania klofarabiny stosowanej w ramach chemioterapii niestandardowej, dużej rozbieżności w dawkowaniu klofarabiny w odnalezionych badaniach klinicznych (20 mg/m<sup>2</sup> – 50 mg/m<sup>2</sup>) oszacowane koszty mogą różnić się od rzeczywistych kosztów stosowania klofarabiny.

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

Przy przyjęciu minimalnej dawki klofarabiny wynoszącej 20 mg/m<sup>2</sup> przez 5 dni, **wartość ICUR spadła do wartości 712 925 PLN/QALY**, natomiast przy maksymalnych dawkach klofarabiny wynoszących 50 mg/m<sup>2</sup> przez 5 dni, **wartość ICUR wzrosła 1 782 312 PLN/QALY**.

7. W badaniu CLASSIC I mediany OS dla klofarabiny podawanej w skojarzeniu z Ara-C i Ara-C **nie różniły się istotnie statystycznie**.

W obliczeniach wykorzystano uzyskane z programu PlotDigitizer średnie wartości OS wynoszące około 10,048 mies. i około 9,158 mies. odpowiednio dla ramienia klofarabina + Ara-C i Ara-C. Nie testowano czy średnie wartości różnią się istotnie statystycznie, natomiast przyjmując alternatywnie brak różnicy w średnich OS między klofarabina + Ara-C i Ara-C, obserwowano **wzrost wartości ICUR do 2 976 965 PLN/QALY**. **Cena progowa (urzędowa cena zbytu) przy tej wartości ICUR wynosi 258,37 PLN**.

8. Użyteczność wybrano przede wszystkim na podstawie raportu AWMSG oceniającego preparat Nelarabina stosowany w **ostrej białaczce limfoblastycznej (ALL)**. Według AWMSG w ocenianym raporcie, dla stanu „progresja choroby” przypisana wartość była nie do zweryfikowania oraz najprawdopodobniej pochodziła z bazy danych Health Outcomes Data Repository (HODaR). HODaR była bazą służącą do zbierania danych na temat jakości życia i użyteczności pacjentów z białaczką limfoblastyczną.

**Przypisanie alternatywnych wartości dla użyteczności, na podstawie wartości opisanych w analizie ekonomicznej** (*Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych w warunkach polskich. Analiza ekonomiczna.*

████████████████████ Kraków, kwiecień 2012 r. -  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/035/AW/035\\_AW\\_OT\\_4350\\_12\\_EVOLTRA\\_AE\\_2012.12.07.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/035/AW/035_AW_OT_4350_12_EVOLTRA_AE_2012.12.07.pdf)) **powodowało wzrost wartości ICUR do 2 937 691 PLN/QALY**. **Cena progowa (urzędowa cena zbytu) przy tej wartości ICUR wynosi 261,82 PLN**.

W przytoczonej powyżej analizie ekonomicznej dla preparatu Evoltra użyteczności zostały określone na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród onkologów. Wartości przedstawiono w Tabeli poniżej.

**Tabela 26. Alternatywne wartości użyteczności.**

Wariant alternatywny	
Progresja choroby	████████████████████
Stan bez progresji choroby	████████████████████

### Analiza progowa

Z uwagi na fakt, że lek byłby finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej, w którym płatnik publiczny zwraca świadczeniodawcy koszty leku, zasadnym jest wskazanie maksymalnego poziomu finansowania, do którego NFZ będzie pokrywał wydatki szpitala na zakup produktu leczniczego Evoltra.

Dla porównania klofarabina + Ara-C vs Ara-C, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 111 381 zł, cena progowa (w tym wypadku urzędowa cena zbytu) produktu leczniczego Evoltra (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml – fiolka a 20ml) z perspektywy NFZ wyniosła **539,43 PLN**.

W scenariuszu zakładającym alternatywne wartości użyteczności cena progowa z perspektywy NFZ wyniosła 261,82 PLN, natomiast zakładając brak różnicy w średnich wartościach OS między porównywanymi terapiami, cena progowa z perspektywy NFZ wyniosła 258,37 PLN.

**Należy podkreślić, że ICUR w analizie podstawowej został obliczony w oparciu o dane z badania CLASSIC I, oceniającego stosowania chemioterapii skojarzonej klofarabina+cytarabina w porównaniu do cytarabiny stosowanej w monoterapii u pacjentów >55 roku życia z oporną lub nawrotową ostrą białaczką szpikową.**

## 7.2. Wyniki analizy ekonomicznej

Tabela 27. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych i kosztów dla porównania terapii klofarabina + Ara-C z Ara-C, w rocznym horyzoncie czasowym w populacji pacjentów >55 roku życia z oporną lub nawrotową AML.

Efekty zdrowotne	Klofarabina + Ara-C vs Ara-C + Placebo	
	Klofarabina + Ara-C	Ara-C + Placebo
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	0,61	0,52
Perspektywa NFZ		
Koszty całkowite	130 686,7	791,80
w tym koszt klofarabiny	129 894,9	-

Tabela 28. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania terapii klofarabina + Ara-C z Ara-C, w rocznym horyzoncie czasowym w populacji pacjentów >55 roku życia z oporną lub nawrotową AML.

Parametr	vs Ara-C
Różnica wyników zdrowotnych	QALYG: 0,0911
Perspektywa NFZ	
Różnica kosztów [PLN]	129 894,90
ICUR [PLN/QALYG]	1 425 850

## 7.3. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności wykonaną w horyzoncie czasowym badania RCT CLASSIC I, dla porównania terapii: klofarabina w skojarzeniu z Ara-C vs Ara-C u pacjentów >55 roku życia z oporną lub nawrotową ostrą białaczką szpikową.

W analizie ekonomicznej wykorzystano obliczenia własne Agencji dla średniej OS i EFS przeprowadzone przy pomocy programu PlotDigitizer, na podstawie wykresu dla OS i EFS przedstawionego w badaniu CLASSIC I (Faderl 2012b). W analizie uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne, tj. koszty leków, które uznano za decydujący koszt różniący całkowite koszty porównywanych terapii.

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość w wyniku zastosowania klofarabiny w skojarzeniu z Ara-C w porównaniu z Ara-C z perspektywy NFZ wynosi: 1 425 850 PLN/QALY. W scenariuszu zakładającym alternatywne wartości użyteczności, ICUR z perspektywy NFZ wzrastał do wartości 2 937 691 PLN/QALY, natomiast zakładając brak różnicy w średnich wartościach OS między porównywanymi terapiami, ICUR z perspektywy NFZ wzrastał do 2 976 965 PLN/QALY.

Przy wartości ICUR wynoszącej 1 425 850 PLN/QALY i proggu opłacalności wynoszącym 111 381 zł, cena progowa (urzędowa cena zbytu) produktu leczniczego Evoltra z perspektywy NFZ wyniosła 539,43 PLN, natomiast przy wartościach ICUR wynoszących 2 937 691 PLN/QALY i 2 976 965 PLN/QALY cena progowa wynosiła odpowiednio 261,82 PLN i 258,37 PLN.

Ze względu na niewystarczające informacje dotyczące charakterystyki populacji pacjentów leczonych w ramach chemioterapii niestandardowej klofarabiną nie wiemy czy charakterystyka pacjentów z badania CLASSIC I odpowiada charakterystyce pacjentów leczonych w ramach chemioterapii niestandardowej.

**Należy mieć na uwadze, że oszacowany współczynnik ICUR odnosi się do jednej z populacji, w której jest możliwość zastosowania klofarabiny a ze względu na liczne ograniczenia, jakim podlega niniejsza analiza, obarczony jest dużą niepewnością.**

## **8. 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 C92.0 oraz aktualnych kosztów jakie ponosi NFZ na refundację substancji czynnej klofarabina we wskazaniu C92.0.



## 9. Podsumowanie

### 9.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17.07.2014 r., znak MZ-PLA-460-19199-124/DJ/14, 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.).

Ministerstwo ponownie zlecenie oceny argumentuje: „wysokim kosztem terapii i brakiem określenia kosztu QALY oraz maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych w rekomendacjach Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych o numerach: 137/2013 z dnia 14 października 2013 r., 71/2014 z dnia 10 marca 2014 r. oraz 183/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.”

#### 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 NCI 2014, NCCN 2014, PUO 2013, ESMO 2014, GMCNN 2011 i innych, 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 cztery randomizowane badania kliniczne.

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 trzy 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 randomizowane (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 całkowitej remisji wyniósł (CR): 22% vs. 12% (IS), oraz wskaźnik całkowitej remisji bez degradacji płytek krwi

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

(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 innym 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 badaniu Andeersson 2010 oceniano zastosowanie klofarabiny na allogeniczny przeszczep komórek macierzystych u pacjentów z AML oraz CML (ostra białaczka szpikowa oraz przewlekła białaczka szpikowa). Wśród pacjentów włączonych do badania, u wszystkich wykonano HSCT, aczkolwiek analizowane punkty końcowe (OS, CR, PFS) odnotowane po co najmniej roku, wynikały z przeszczepu komórek macierzystych a nie ze stosowania klofarabiny.

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 trzech 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. W badaniu Cooper 2014 gdzie oceniono klofarabinę stosowaną w skojarzeniu z cytarabiną całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 46%, remisję choroby odnotowano u 34% pacjentów, stabilizację choroby zaobserwowano u 30% a progresję u 23% analizowanych pacjentów. Nie odnotowano zgonów wśród pacjentów z AML w ciągu 30 dni od leczenia.

### **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.

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

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności wykonaną w horyzoncie czasowym badania RCT CLASSIC I, dla porównania terapii: klofarabina w skojarzeniu z Ara-C vs Ara-C u pacjentów >55 roku życia z oporną lub nawrotową ostrą białaczką szpikową.

W analizie ekonomicznej wykorzystano obliczenia własne Agencji dla średniej OS i EFS przeprowadzone przy pomocy programu PlotDigitizer, na podstawie wykresu dla OS i EFS przedstawionego w badaniu

CLASSIC I (Faderl 2012b). W analizie uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne, tj. koszty leków, które uznano za decydujący koszt różniący całkowite koszty porównywanych terapii.

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość wyniku zastosowania klofarabina w skojarzeniu z Ara-C w porównaniu z Ara-C z perspektywy NFZ wynosi: 1 425 850 PLN/QALY. W scenariuszu zakładającym alternatywne wartości użyteczności, ICUR z perspektywy NFZ wzrastał do wartości 2 937 691 PLN/QALY, natomiast zakładając brak różnicy w średnich wartościach OS między porównywanymi terapiami, ICUR z perspektywy NFZ wzrastał do 2 976 965 PLN/QALY.

Przy wartości ICUR wynoszącej 1 425 850 PLN/QALY i proggu opłacalności wynoszącym 111 381 zł, cena progowa (urzędowa cena zbytu) produktu leczniczego Evoltra z perspektywy NFZ wyniosła 539,43 PLN, natomiast przy wartościach ICUR wynoszących 2 937 691 PLN/QALY i 2 976 965 PLN/QALY cena progowa wynosiła odpowiednio 261,82 PLN i 258,37 PLN.

Ze względu na niewystarczające informacje dotyczące charakterystyki populacji pacjentów leczonych w ramach chemioterapii niestandardowej klofarabiną nie wiemy czy charakterystyka pacjentów z badania CLASSIC I odpowiada charakterystyce pacjentów leczonych w ramach chemioterapii niestandardowej.

Należy mieć na uwadze, że oszacowany współczynnik ICUR odnosi się do jednej z populacji, w której jest możliwość zastosowania klofarabiny i ze względu na liczne ograniczenia, jakim podlega niniejsza analiza obarczony jest dużą niepewnością.

### **Rekomendacje kliniczne i refundacyjne**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 10 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 2 spośród nich, NCCN 2014 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.

Zgodnie z przekazanymi danymi NFZ, w 2013 roku w ramach chemioterapii niestandardowej na refundację leczenia klofarabiną we wskazaniu 92.0 zgodę otrzymało 2 pacjentów a łączny koszt leczenia wyniósł 176 736, 6 PLN natomiast w 2014 roku leczenie otrzymało 5 pacjentów (w tym dwóch poniżej 18 r.ż.), a łączny koszt leczenia wyniósł 388 005,58. 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.

## 10. Piśmiennictwo

1. Abbi KK, Rybka W, Ehmann WC, Claxton DF. Phase I/II Study of Clofarabine, Etoposide, and Mitoxantrone in Patients With Refractory or Relapsed Acute Leukemia. *Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014 Jun 11
2. Agnieszka Wierzbowska. Ostra białaczka szpikowa. *Polska Unia Onkologii* 2013
3. 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.
4. Balwierz W. (red), *Ostre białaczki szpikowe. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*, 2011
5. 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;
6. 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)
7. 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
8. Borje S. Andersson, Benigno C. Valdez, Marcos de Lima, Xuemei Wang, Peter F. Thall, Laura L. Worth, Uday Popat, Timothy Madden, Chitra Hosing, Amin Alousi, Gabriela Rondon, Partow Kebriaei, Elizabeth J. Shpall, Roy B. Jones, and Richard E. Champlin. Clofarabine±Fludarabine with Once Daily IV Busulfan as Pretransplant Conditioning Therapy for Advanced Myeloid Leukemia and MDS. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011 June ; 17(6): 893–900. doi:10.1016/j.bbmt.2010.09.022.
9. 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.
10. 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
11. Chevallier P, Labopin M, Socié G, Tabrizi R, Furst S, Lioure B,Guillaume T, Delaunay J, Peffault de la Tour R, Vigouroux S, El-Cheikh J, Blaise D, Michallet M, Bilger K, Milpied N, Moreau P, Mohty M). Results from a clofarabine-busulfan containing reduced-toxicity conditioning regimen prior to allogeneic stem cell transplantation: the phase II prospective CLORIC trial. *Haematologica*. 2014 Jun 20. pii: Haematol.2014.108563.
12. Chpl Evoltra
13. Cooper TM, Alonzo TA, Gerbing RB, Perentesis JP, Whitlock JA, Taub JW, Horton TM, Gamis AS, Meshinchi S, Loken MR, Razzouk BI. AAML0523: A report from the Children's Oncology Group on the efficacy of clofarabine in combination with cytarabine in pediatric patients with recurrent acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2014 Aug 15;120(16):2482-9. doi: 10.1002/cncr.28674. Epub 2014 Apr 25.
14. 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.
15. 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.
16. 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
17. 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. –
18. 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.
19. Hołowiecki J., Hołowiecka A. *Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych — PALG (red), Ostre białaczki szpikowe. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*, 2011



20. Hołowiecki J., Hołowiecka A. Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych — PALG (red), Ostre białaczki szpikowe. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2011
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. komunikat DGL z dn. 14.08.2013; <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=56>;
25. Lillian Sung et al. Treatment Options for Patients with Acute Myeloid Leukemia with a Matched Sibling Donor. *A Decision Analysis. Cancer* 2003;97:592-600.
26. 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.
27. M. F. Fey & C. Buske, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group, Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
28. 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.
29. [REDACTED] Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania produktu leczniczego Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych) w warunkach polskich. Analiza ekonomiczna. [REDACTED] Kraków, kwiecień 2012 r.
30. National Cancer Institute (NCI). Adult Acute Myeloid Leukemia Treatment
31. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2014
32. 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  $\leq 60$  years with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Am.J.Hematol.* 88:961-966. Ref ID: 28
33. NHSC 2012 Clofarabine for acute myeloid leukaemia in older adults for whom anthracycline-containing combination chemotherapy is inappropriate – first line
34. Obwieszczenie MZ z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r. 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
35. Pession A et al. Use of clofarabine for acute childhood leukemia. *Biologics: Targets & Therapy* 2010:4 111-118
36. Raport 230\_RPT\_OT\_431\_30\_klofarabina\_bialaczka\_2013.10.16Evoltra, klofarabina (230\_AWA\_431\_30\_Evoltra\_[klofarabina]\_2013.10.10)
37. Raport 343\_RPT\_OT\_431\_38\_klofarabina\_C92.0\_2014.03.11
38. Raport Evoltra (035\_AWA\_OT\_4350\_12\_EVOLTRA\_ALL\_2012.12.07)
39. Ref ID: 197
40. Rekomendacja All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Report Nelarabine (Atriance) for the treatment of T-cell acute lymphoblastic leukaemia and T-cell lymphoblastic lymphoma. Advice No: 0909 – April 2009
41. 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.
42. 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.
43. Stephen Tiley and David Claxton. Clofarabine in the treatment of acute myeloid leukemia in older adults. *Ther Adv Hematol* 2013 4(1) 5-13
44. Szczekliak A red. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2013. Wydaw. Medycyna Praktyczna 2013.
45. Tran, H. and D. Yang. 2012. Clofarabine in the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. *Ann.Pharmacother.* 46:89-96.
46. 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.

47. 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



## 11. Załączniki

### AW-1. Strategia wyszukiwania 08 sierpień 2014 r.

Tabela 29. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie PubMed (data dostępu: 2014.08.08)

Search	Add to builder	Query	Items found
#16	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]))) Filters: Publication date from 2014/02/12 to 2014/08/08	11
#15	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])))	149
#14	Add	Search ((clofarabine[Supplementary Concept]) OR ((clofarabine OR Cl-F-ara-A OR Clolar OR Evoltra OR Clofarex[Title/Abstract])))	350
#13	Add	Search ((clofarabine OR Cl-F-ara-A OR Clolar OR Evoltra OR Clofarex[Title/Abstract]))	350
#12	Add	Search clofarabine[Supplementary Concept]	238
#11	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]))	60914
#10	Add	Search ((Acute*[Title/Abstract]) AND ((Myeloid OR Myelogenous OR Myeloblastic OR Myelocytic OR Nonlymphoblastic OR Nonlymphocytic[Title/Abstract]))) AND Leukemia*[Title/Abstract]	37184
#9	Add	Search Leukemia*[Title/Abstract]	169836
#8	Add	Search (Myeloid OR Myelogenous OR Myeloblastic OR Myelocytic OR Nonlymphoblastic OR Nonlymphocytic[Title/Abstract])	118571
#7	Add	Search Acute*[Title/Abstract]	885259
#6	Add	Search Acute myeloid leukemia[Title/Abstract]	17095
#5	Add	Search "Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]	42984

Tabela 30. Aktualizacja wyszukiwania badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie EMBASE (przez OVID) (data dostępu: 2014.08.08).

	Searches	Results
1	exp acute granulocytic leukemia/	42875
2	Acute myeloid leukemia.ti,ab,kw.	23453
3	"Acute*".ti,ab,kw.	926360

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

4	(Myeloid or Myelogenous or Myeloblastic or Myelocytic or Nonlymphoblastic or Nonlymphocytic).ti,ab,kw.	91500
5	"Leukemia*".ti,ab,kw.	162028
6	3 and 4 and 5	37411
7	1 or 2 or 6	54504
8	exp clofarabine/	1389
9	(clofarabine or Cl-F-ara-A or Clolar or Evoltra or Clofarex).ti,ab,kw.	627
10	8 or 9	1426
11	7 and 10	701

**Tabela 31. Aktualizacja wyszukiwania badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w Cochrane Library ID Search Hits Edit Delete (data dostępu: 2014.08.08).**

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees	847
#2	Acute myeloid leukemia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1706
#3	Myeloid or Myelogenous or Myeloblastic or Myelocytic or Nonlymphoblastic or Nonlymphocytic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2969
#4	Leukemia*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6385
#5	Acute*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	65400
#6	#3 and #4 and #5	2088
#7	#1 or #2 or #6	2174
#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	0

## AW-2. Strategia wyszukiwania z dnia 12.02.2014

**Tabela 32. 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

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

Search	Add to builder	Query	Items found
#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 33. 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
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	<b>654</b>

**Tabela 34. 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

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

#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-3. Strategia wyszukiwania z dnia 16.09.2013**

Pubmed

**Tabela 35. 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 36. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie EMBASE (przez OVID) (data dostępu: 2014.09.16).**

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

we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

19	limit 17 to (meta analysis or "systematic review")	7
20	18 or 19	214

## Cochrane

Tabela 37. 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-4. Dane NFZ (na podstawie pisma NFZ z dnia 10.09.2013 oraz z dnia 25.09.2013)

Tabela 38. 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	230 726,47	15	165 400,16		
hydroxycarbamidum	69	4 058,60	60	2 847,60	28	2 083,00		
idarubicin	112	1 135 465,6	82	1017877,9	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				
procarbazine			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		

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]
etoposidum	5	678,30	1	71,40	1	185,96		
methotrexatum	43	291,53	19	151,56	15	129,13		
mercaptopurinum	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	3932363,6	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
marcaptopurinum					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
pegasparagasum					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 39. 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			

**AW-5. Strategia wyszukiwania „wartości użyteczności” w bazie Medline (PubMed), w bazie EMBASE (przez OVID) oraz w bazie Cochrane Library - data dostępu: 2014.08.11.**



	Kwerendy	Wynik		
		Embase	Cochrane	PubMed
#1	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]))			60 914
#2	Search ((utilit*[Text Word]) OR (quality of life[Title/Abstract]) OR (health-related quality of life[Text Word]))			269 310
#3	#2 AND #1			354
#1	((("Acute*".ti,ab,kw.) AND ((Myeloid or Myelogenous or Myeloblastic or Myelocytic or Nonlymphoblastic or Nonlymphocytic).ti,ab,kw.) AND ("Leukemia*".ti,ab,kw.)) OR (Acute myeloid leukemia.ti,ab,kw.) OR (exp acute granulocytic leukemia/))	93 485		
#2	quality of life.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, px, rx, an, ui] OR health-related quality of life.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, px, rx, an, ui] OR utilit*.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, px, rx, an, ui]	772 638		
#3	#2 AND #1	1 984		
#1	((("Acute*".ti,ab,kw.) AND ((Myeloid or Myelogenous or Myeloblastic or Myelocytic or Nonlymphoblastic or Nonlymphocytic).ti,ab,kw.) AND ("Leukemia*".ti,ab,kw.)) OR (Acute myeloid leukemia.ti,ab,kw.) OR (AML or ANLL.ti,ab,kw.) OR MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees		2781	
#2	quality of life.ti,ab,kw. OR health-related quality of life. ti,ab,kw. OR utilit*. ti,ab,kw.		49369	
#3	#2 AND #1		165	