



Evoltra (clofarabinum), we wskazaniach:

- **D76.0 Histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej w III linii leczenia;**
- **C92.0 Ostra białaczka szpikowa u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których zdiagnozowano pierwotnie oporną ostrą białaczkę szpikową lub jej pierwszą wznowę oporną na leczenie II linii oraz u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których stwierdzono drugą wznowę ostrej białaczki szpikowej**

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego

Zastosowane skróty:

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

ALM – (ang. *acute myeloid leukemia*) – ostra białaczka szpikowa

ALL – (ang. *acute lymphoblastic leukemia*) ostra białaczka limfoblastyczna

CLO - klofarabina

CR – (ang. *complete remision*) – całkowita odpowiedź na leczenie

CYT - cytrabina

EPO - erytropoetyna

HAS – *Haute Autorite de Sante*

HCT – hematokryt

HTA – ocena technologii medycznych

LCH – (ang. *langerhans cell histiocytosis*) histiocytoza z komórek Langerhansa

LC – (ang. *langerhans cell*) histiocytoza z komórek Langerhansa

MDS (ang. *myelodysplastic syndrome*) – zespoły mielodysplastyczne

NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*

PBAC – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*

PR – (ang. *partial remision*) – częściowa odpowiedź na leczenie

PTAC – *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*

SMC – *Scottish Medicines Consortium*

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

WHO – *World Health Organization*

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku.....	5
2.	Problem decyzyjny.....	6
2.1.	Problem zdrowotny.....	6
2.1.1.	Histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej w trzeciej linii leczenia.....	6
2.1.2.	Ostra białaczka szpikowa u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których zdiagnozowano pierwotnie oporną ostrą białaczkę szpikową lub jej pierwszą wznowę oporną na leczenie II linii oraz u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których stwierdzono drugą wznowę ostrej białaczki szpikowej.....	9
2.2.	Opis świadczeń alternatywnych.....	11
2.2.1.	Histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej w trzeciej linii leczenia.....	12
2.2.2.	Ostra białaczka szpikowa.....	12
2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej.....	12
2.3.1.	Histiocytoza z komórek Langerhansa.....	12
2.3.2.	Ostra białaczka szpikowa – populacja pediatryczna.....	13
2.4.	Interwencje wnioskowane i komparatory.....	13
2.4.1.	Interwencja.....	13
2.4.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne.....	13
2.4.1.2.	Wskazania zarejestrowane.....	14
2.4.2.	Wskazania których dotyczy wniosek.....	14
2.4.3.	Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości/ rekomendacje Prezesa dotyczące przedmiotowej technologii medycznej.....	15
2.4.4.	Histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej w trzeciej linii leczenia.....	15
2.4.5.	Ostra białaczka szpikowa.....	15
3.	Opinie ekspertów.....	18
4.	Rekomendacje kliniczne i refundacyjne.....	18
4.1.	Rekomendacje kliniczne.....	18
4.1.1.	Histiocytoza z komórek Langerhansa.....	18
4.1.2.	Ostra białaczka szpikowa.....	19
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	22
5.	Analiza kliniczna.....	23
5.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	23
5.2.	Badania włączone do analizy.....	24
5.2.1.	Histiocytoza z komórek Langerhansa.....	24
5.2.2.	Ostra białaczka szpikowa – dane z raportu AOTM-OT-431-30/2014.....	24
5.3.	Wyniki analizy klinicznej.....	25
5.3.1.	Ostra białaczka szpikowa – dane z raportu AOTM-OT-431-30/2014.....	27
5.4.	Bezpieczeństwo.....	28
5.4.1.	Histiocytoza z komórek Langerhansa.....	28
5.4.2.	Ostra białaczka szpikowa – dane z raportu AOTM-OT-431-30/2014 – dla populacji pediatrycznej.....	29
5.4.3.	Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa w oparciu o Charakterystyki Produktów Leczniczych.....	30
5.5.	Podsumowanie analizy klinicznej.....	32
5.5.1.	Histiocytoza z komórek Langerhansa.....	32
5.5.2.	Ostra białaczka szpikowa.....	33

6.	Analiza ekonomiczna	33
6.1.	Opublikowane analizy ekonomicznej.....	33
6.2.	Metodyka i model analizy ekonomicznej.....	33
6.3.	Wyniki analizy ekonomicznej	34
6.4.	Podsumowanie analizy ekonomicznej.....	35
7.	Analiza wpływu na budżet	35
7.1.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.....	35
7.2.	Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii	36
7.3.	Ograniczenia i wnioski	37
8.	Podsumowanie.....	37
9.	Piśmiennictwo	40
10.	Strategia wyszukiwania informacji	41
10.1.	Histiocytoza z komórek Langerhansa	41
10.1.1.	Ostra białaczka szpikowa.....	41

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego	MZ-PLA-4610-335/DJ/14 (20.11.2014) MZ-PLA-4610-335(2)/DJ/14 (20.11.2014) MZ-PLA-4610-335(3)/DJ/14 (25.11.2014)
--	--

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Evoltra, clofarabinum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml, EAN 5909990710997

Typ zlecenia: zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego

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
-

Wnioskowana technologia medyczna:

Evoltra, clofarabinum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml, EAN 5909990710997

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

ICD-10: D76.0 Histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej w trzeciej linii leczenia;

ICD-10: C92.0 Ostra białaczka szpikowa u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których zdiagnozowano pierwotnie oporną ostrą białaczkę szpikową lub jej pierwszą wznowę oporną na leczenie II linii oraz u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których stwierdzono drugą wznowę ostrej białaczki szpikowej

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Evoltra (clofarabinum)

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

2. Problem decyzyjny

W uzupełnieniu do pism o znakach MZ-PLA-4610-335/DJ/14 (z 20.11.2014 r.) oraz MZ-PLA-4610-335(2)/DJ/14 (z 20.11.2014 r.) otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia, w dniu 25.11.2014 r., pismem znak MZ-PLA-4610-335(3)/DJ/14 wpłynęło do Agencji zlecenie Ministra Zdrowia, dotyczące przygotowania opinii Rady Przejrzystości oraz materiałów analitycznych AOTM odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.). Niniejsze opracowanie dotyczy zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Evoltra, klofarabinum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml, EAN 5909990710997 we wskazaniach:

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

Dla oceny wskazania „C92.0 Ostra białaczka szpikowa u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których zdiagnozowano pierwotnie oporną ostrą białaczkę szpikową lub jej pierwszą wznowę oporną na leczenie II linii oraz u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których stwierdzono drugą wznowę ostrej białaczki szpikowej”, niniejszy raport stanowi aktualizację opracowania nr: AOTM-OT-431-30/2014, „Evoltra (klofarabina) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C.92.0)”.

W toku prac analitycznych wystąpiono do eksperta klinicznego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii), z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej oraz do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Evoltra i liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowych wskazaniach. W dniu 3.12.2014 otrzymano odpowiedź od NFZ.

2.1. Problem zdrowotny

2.1.1. Histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej w trzeciej linii leczenia

Według klasyfikacji nowotworów układu chłonnego Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2008 roku histiocytoza z komórek Langerhansa (LCH, Langerhans cell histiocytosis) należy do grupy nowotworów z komórek histiocytarnych i dendrytycznych (histiocytic and dendritic cell neoplasms). Charakteryzują ją klonalna proliferacja zmienionych morfologicznie komórek wykazujących fenotypowe cechy wspólne z komórkami Langerhansa (LC, Langerhans cells), czyli pierwotnymi komórkami naskórka prezentującymi antygen. Ostatnie doniesienia dostarczają dowodów na to, że w niektórych przypadkach LC pochodzą z plazmocytoidalnych monocytów, a nie z komórek epidermalnych.

Źródło: PUO 2013

Epidemiologia

Częstość zachorowań na LCH według różnych zestawień ocenia się na 1–2 do 8–9 przypadków na milion osób z ogólnej populacji na rok, z przewagą zachorowań u mężczyzn (3,7:1). Rozbieżności w zakresie liczby zachorowań na rok mogą być wynikiem niedoszacowania częstości występowania niektórych postaci choroby (np. z zajęciem skóry), jak też wyższej częstości choroby u dzieci.

Źródło: PUO 2013

Obraz kliniczny

Ze względu na to, że w warunkach prawidłowych LC są obecne w skórze oraz węzłach chłonnych, manifestacja kliniczna LCH jest różnorodna, może mieć charakter łagodny i zlokalizowany (LCH jednonukładowa) lub agresywny i dotyczyć wielu tkanek i narządów (LCH wielonukładowa).

Klasyfikację zespołów chorobowych, w których główną rolę odgrywają histiocyty, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Klasyfikacja schorzeń, w których główną rolę odgrywają histiocyty (wg Filipovich i wsp.; 2010)

Schorzenia łagodne
Wywodzące się komórek dendrytycznych
Histiocytoza z komórek Langerhansa
Młdzieńcza postać <i>xantogranuloma</i> i schorzenia pokrewne, w tym: — choroba Erdheim-Chester — odosobniona <i>histiocytoza</i> z fenotypem młodzieńczej postaci <i>xantogranuloma</i> — wtórne choroby komórek dendrytycznych
Wywodzące się z monocytów/makrofagów
Hemofagocytarna limfohistiocytoza (rodzinna lub sporadyczna)
Wtórne zespoły hemofagocytarne: — związane z infekcją — związane z chorobą nowotworową — związane z chorobą autoimmunizacyjną — inne <i>Sinus histiocytosis</i>
Sinus histiocytosis z masywną limfadenopatią (choroba Rosai-Dorfman)
Odosobniona histiocytoza z komórek o fenotypie makrofaga

Tabela 2. Podział histiocytozy Langerhansa zaproponowany przez Histiocyte Society (wg Henter J.I. i wsp.; 2007)

Jednoulądowa histiocytoza Langerhansa
Pojedyncza zmiana (jeden węzeł chłonny, skóra, płuca, przysadka, kości) Choroba wielogniskowa (wielogniskowe zajęcie kości lub zajęcie mnogich węzłów)
Choroba wielogniskowa (wielogniskowe zajęcie kości lub zajęcie mnogich węzłów)
Wieloulądowa histiocytoza Langerhansa
Dwa lub więcej organów zajętych w chwili rozpoznania, bez dysfunkcji narządowej
Dwa lub więcej organów zajętych w chwili rozpoznania, z objawami dysfunkcji narządowej: — wysokiego ryzyka: zajęcie jednego lub wielu narządów, takich jak wątroba, płuca, śledziona lub szpik kostny — niskiego ryzyka: zajęcie innych narządów niż wyżej wymienione

Rozpoznanie

Zgodnie z kryteriami zaproponowanymi w 1987 roku w celu rozpoznania klasycznej postaci LCH należy potwierdzić za pomocą mikroskopu elektronowego obecność w komórkach nowotworowych ziarnistości Birbecka (BG, Birbeck granules) oraz antygenu CD1a w badaniu immunohistochemicznym. Aktualnie „złotym standardem” w diagnostyce histiocytozy jest wykazanie metodą immunohistochemiczną obecności CD1a, lektyny typu C (langerin; CD207), białka S100 i/lub BG w komórkach LC. Komórki LC mogą także wykazywać ekspresję wimentyny, CD68 i HLA-DR oraz markerów mieloidalnych (CD13 i CD33), leukocytarnych (CD45) i cząsteczek adhezyjnych (CD40 i CD44) (patrz rozdział Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego).

Rozpoznanie LCH wymaga różnicowania z innymi nowotworami z komórek histiocytarnych i dendrytycznych. Ich odróżnienie może stwarzać trudności. Należą do nich: mięsak histiocytarny (HS, histiocytic sarcoma), mięsak z komórek Langerhansa (LCS, Langerhans cell sarcoma), mięsak z komórek dendrytycznych palczastych (IDCS, interdigitating dendritic cell sarcoma), mięsak z komórek dendrytycznych grudek chłonnych (FDSS, follicular dendritic cell sarcoma), nowotwór z komórek fibroblastycznych siateczki (FRCT, fibroblastic reticular cell tumor), nieokreślony nowotwór z komórek dendrytycznych (IDCT, indeterminate dendritic cell tumor) czy też rozsiały młodzieńczy żółtakoziarniak (JXG, disseminated juvenile xanthogranuloma). Niekiedy mogą pojawić się problemy z diagnostyką różnicową LCH i innych nowotworów układu chłonnego lub krwiotwórczego przebiegających z monocytózą i/lub odczynem histiocytarnym. Ponadto w wielu przypadkach należy różnicować LCH z reaktywnymi stanami, w tym towarzyszącymi zakażeniami wirusowym i chorobom autoimmunizacyjnym, w przebiegu których dochodzi do ujawnienia się zespołu hemofagocytarnego. O rozpoznaniu decydują wyniki badań immunohistochemicznych.

Źródło: PUO 2013

Leczenie

Wypryskowe zaczerwienienie skóry jest typową manifestacją skórnej postaci LCH. Samoistną regresję zmian w ciągu kilku miesięcy obserwuje się w około 50% przypadków. Opisano jednak postaci nawrotowe, ulegające progresji do form rozsianych o agresywnym przebiegu klinicznym. Izolowane zmiany skórne mogą

być usuwane chirurgicznie lub leczone miejscowo za pomocą środków zmiękczających. Nasilone zmiany skórne mogą być leczone za pomocą fotochemoterapii (psolaren + PUVA) lub miejscowej aplikacji nitrogranulogenu. Dane dotyczące skuteczności miejscowej aplikacji steroidów, cyklosporyny czy też takrolimusu nie są jednoznaczne. U osób dorosłych potwierdzono także skuteczność leczenia za pomocą interferonu podawanego do zmian, radioterapii, winblastyny w monoterapii lub w skojarzeniu ze steroidami, etopozydą, talidomidu oraz izoretinoiny.

Zajęcie kości jest jedną z najczęstszych manifestacji klinicznych LCH. U dzieci często dochodzi do pojawienia się izolowanych zmian w obrębie kości czaszki. W przypadkach bez cech złamania kości oraz bez objawów uciskowych jedną z opcji terapeutycznych jest jedynie obserwacja. U dorosłych w przypadkach wymagających terapii poprawę można uzyskać po podaniu indometacyny. Podanie bisfosfonianów zmniejsza nasilenie bólu oraz zapobiega progresji choroby, prawdopodobnie poprzez zahamowanie aktywności osteoklastów i/lub zmniejszenie miejscowej ekspresji cytokin. U dorosłych pacjentów poprawę może przynieść zabieg chirurgiczny, stosowanie kortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z winblastyną, a także radioterapia.

U chorych z postacią mózgową choroby poprawę można uzyskać po podaniu kladrybiny. Opisano także przypadki poprawy po podaniu immunoglobulin w skojarzeniu z chemioterapią lub z kwasem all-trans retinowym, a także bardzo dobrej odpowiedzi po podaniu etopozydu. Przebieg kliniczny LCH może mieć też postać izolowanej moczówki prostej. Jak dotąd nie ma rekomendacji dotyczącej leczenia tej manifestacji choroby. Opisano jednak sporadyczne przypadki regresji objawów moczówki prostej w przebiegu LCH po podaniu kladrybiny. U dorosłych pacjentów możliwe jest także zastosowanie radioterapii. Zgodnie z obowiązującymi aktualnie zaleceniami leczenie należy rozpocząć niezwłocznie w celu zapobieżenia progresji zmian. Zajęcie płuc w przebiegu LCH ma charakter śródmiąższowy. U części chorych przebieg jest bezobjawowy (25%), a rozpoznanie jest przypadkowe podczas kontrolnego badania radiologicznego.

W niektórych przypadkach dochodzi do samoistnej regresji zmian. U dzieci do zajęcia płuc dochodzi najczęściej w przypadkach choroby wieloukładowej. Przeciwnie, do izolowanego zajęcia płuc często dochodzi u osób w wieku 20–40 lat. W większości przypadków są to zmiany ogniskowe, słabo odgraniczone od otaczającej tkanki płucnej. W 90–100% pacjenci z tą postacią choroby to palacze. Najczęstszymi objawami są suchy kaszel oraz duszność wysiłkowa. U części chorych występują także objawy ogólne pod postacią potów nocnych, gorączki oraz spadku masy ciała. Rzadziej dochodzi do samoistnej odmy opłucnowej, pojawienia się bólu opłucnowego czy też krwioplucia. Leczenie obejmuje zaprzestanie palenia tytoniu. Brak jednoznacznych dowodów na skuteczność steroidów w tych przypadkach. Ich podanie może jednak złagodzić nasilenie objawów ogólnych. Wykazanie nieskuteczności tej formy terapii po 6 miesiącach leczenia jest wskazaniem do zastosowania chemioterapii za pomocą winblastyny i merkaptopuryny. Ostatnio przedstawiono także dane dotyczące skuteczności kladrybiny w tych przypadkach. U osób z progresywnym przebiegiem choroby prowadzącym do ciężkiego upośledzenia wydolności płuc należy rozważyć celowość wykonania przeszczepienia narządu. Trzeba jednak pamiętać, że po pomyślnym przeprowadzeniu zabiegu może dojść do nawrotu LCH w transplantowanym narządzie. Z tego powodu należy się upewnić, czy przed zabiegiem usunięto wszystkie zmiany chorobowe. Zaleca się także wczesne zgłaszanie przypadków zajęcia płuc w przebiegu LCH do ośrodków przeprowadzających zabiegi przeszczepienia.

Wieloukładowa LCH występuje przede wszystkim u dzieci. Przebiega zwykle z gorączką, uogólnionymi zmianami skórnymi i kostnymi, limfadenopatią, hepatosplenomegalią, zajęciem płuc i szpiku kostnego oraz pancytopenią we krwi obwodowej. U tych chorych podejmowane są próby terapii skojarzonej opartej na winblastynie, prednizonie i merkaptopurynie lub leczenia za pomocą metotreksatu dożylnie (w okresie indukcji), a następnie doustnie (w kontynuacji). W przypadku braku odpowiedzi po 6 tygodniach zaleca się wdrożenie terapii ratunkowej z zastosowaniem dużych dawek cytarabiny i kladrybiny. U części chorych z niezadowolającą odpowiedzią na terapię ratunkową, szczególnie z dysfunkcją hematopoezy, należy rozważyć wykonanie allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation). Według opublikowanych ostatnio danych z 44 ośrodków pediatrycznych w przygotowaniu przedprzeszczepowym u większości pacjentów możliwe jest zastosowanie terapii mieloablacyjnej (busulfan, cyklofosfamid, VP-16) i/lub napromieniania całego ciała (TBI, total body irradiation). U osób w starszym wieku duże nadzieje wiąże się z możliwością przeprowadzenia allo-HSCT z wykorzystaniem zredukowanej intensywności mieloablacji (RIC, reduced-intensity conditioning) za pomocą kombinacji w różnych wariantach fludarabiny, melfalanu, całkowitego napromieniania tkanki limfatycznej (TLI, total lymphoid irradiation), TBI, globuliny antytymocytarnej lub przeciwciała anty-CD52 (alemtuzumab). Ze względu na to, że allo-HSCT jest obciążone dużym ryzykiem śmiertelności, ważne jest odpowiednie wybranie czasu wykonania zabiegu, rodzaju terapii przygotowującej oraz dawcy. Ostatnio opublikowano dane dotyczące zastosowania wemurafenibu, inhibitora BRAF V600E, u chorych z oporną na leczenie wieloukładową LCH z obecną mutacją BRAF V600E [...].

PUO 2013

Rokowanie

W przypadkach LCH przebiegających z zajęciem jednego układu rokowanie jest bardzo dobre. Rzadko zdarza się progresja zmian do postaci wieloukładowej. Czynnikiem zwiększonego ryzyka jest zajęcie szpiku kostnego, śledziony, wątroby lub płuc. W wieloukładowej LCH rokowanie jest znacznie gorsze. Praktycznie jedyną szansą na uzyskanie długotrwałego przeżycia, a nawet wyleczenia, jest przeprowadzenie allo-HSCT. Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi wtedy około 55%. W przypadku zastosowania innych metod leczenia odsetki te są znacznie niższe.

Źródło: PUO 2013

2.1.2. Ostra białaczka szpikowa u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których zdiagnozowano pierwotnie oporną ostrą białaczkę szpikową lub jej pierwszą wznowę oporną na leczenie II linii oraz u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których stwierdzono drugą wznowę ostrej białaczki szpikowej

Ostra białaczka szpikowa (AML; acute myeloblastic leukemia) jest nowotworem złośliwym układu białokrwinkowego. 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, wynacznienie, 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 > 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)
- 1.2. AML z inv(16) (p13;1q22) lub t(16;16)(p13.1;q22); (CBFB-MYH11)
- 1.3. ostra białaczka promielocytowa z t(15;17)(q22;q12); (PML-RAR α)
- 1.4. AML ze zmianami 11 q23 (MLL); t(9;11)(p22;q23); (MLLT3-MLL)
- 1.5. AML z t(6;9)(q23;q34); (DEK-NUP214)
- 1.6. AML z inv(3)(q21;q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2); (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 mielomonocytoza (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 panmielozą 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/m²/d. dni 1.–3.
- Cytarabina (Ara-C) 100–200 mg/m²/d. c.i. dni 1.–7.
- DNR 60 mg/m²/d. dni 1.–3.
- Ara-C 200 mg/m²/d. w 20-godz. wlewie i.v. dni 1.–7.
- Kladrybina (2-CdA) 5 mg/m²/d. w 2-godz. infuzji przed

- Ara-C dni 1.–5.
- Idarubicyna (IDA) 10–12 mg/m²/d. dni 1.–3.
- Ara-C 100–200 mg/m²/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/m² 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 białczkowych 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/m²) lub średnie (1–1,5 g/m²) 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

Postępowanie w oporności na leczenie indukujące i nawrocie

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 po ponad 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 świadczeń alternatywnych

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione polskie rekomendacje kliniczne leczenia histiocytozy z komórek Langerhansa i ostrej białaczki szpikowej (PUO 2013) oraz Obwieszczenie

MZ z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych we wnioskowanych wskazaniach.

2.2.1. Histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej w trzeciej linii leczenia

W leczeniu wieloukładowej, opornej LCH, przebiegającej z uogólnionymi zmianami skórnymi i kostnymi, limfadenopatią, hepatosplenomegalią, zajęciem płuc i szpiku kostnego oraz pancytopenią we krwi obwodowej podejmowane są próby terapii skojarzonej opartej na winblastynie, prednizonie i merkaptopurynie lub leczenia za pomocą metotreksatu dożylnie (w okresie indukcji), a następnie doustnie (w kontynuacji). W przypadku braku odpowiedzi po 6 tygodniach zaleca się wdrożenie terapii ratunkowej z zastosowaniem dużych dawek cytarabiny i kladrybiny. U części chorych z niezadowolającą odpowiedzią na terapię ratunkową, szczególnie z dysfunkcją hematopoezy, należy rozważyć wykonanie allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

Obwieszczenie MZ

Podsumowując załącznik 1. (wyciąg z obwieszczenia MZ) niniejszego raportu, w przedmiotowym wskazaniu w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe:

Tabela 3. Leki refundowane w ramach chemioterapii, we rozpoznaniu opisanym kodem D76.0.

Wskazanie	Technologie refundowane w przedmiotowym wskazaniu
D76.0 Histiocytoza z komórek Langerhansa	Carboplatinum, ciclosporinum, cisplatinum, cladribinum, cyclophosphamidum, cytarabinum, dacarbazinum, doxorubicinum, etoposidum, hydroksycarbamidum, ifosfamidum, mercaptopurinum, methotrexatum, vinblastinum, vincristinum, vinorebinum,
Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych	

2.2.2. Ostra białaczka szpikowa

W populacji pediatrycznej zalecane jest leczenie zgodnie z programem AML BFM Interim 2004, stosowanym od 2006 roku w ośrodkach Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków. Ogólne zasady terapii obejmują z reguły: cytoredukcję (u pacjentów z liczbą krwinek białych > 50 000/mm³), leczenie indukcyjne, a następnie dwufazową lub blokową konsolidację, intensyfikację leczenia w grupie wyższego ryzyka, zapobieganie białaczce OUN i leczenie podtrzymujące oraz postępowanie wspomagające.

W populacji pediatrycznej w przypadku wznowy późnej stosuje się chemioterapię opartą na fludarabinie, cytarabinie lub większej liczbie leków (mitoksantron, etopozyd, idarubicyna).

Podsumowując załącznik 1. (wyciąg z obwieszczenia MZ) niniejszego raportu, w przedmiotowym wskazaniu w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe:

Tabela 4. Leki refundowane w ramach chemioterapii, w rozpoznaniu opisanym kodem C92.0.

Wskazanie	Technologie refundowane w przedmiotowym wskazaniu
C92.0 Ostra białaczka szpikowa	Asparaginasum, bleomycyn sulphate, busulfanum, carboplatinum, cisplatinum, cladribinum, cyclophosphamidum, cytarabinum, cytarabinum depocytum, dacarbazinum, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, fludarabinum, hydroxycarbamidum, idarubicinum, ifosfamidum, interferonum alfa-2b, melphalanum, mercaptopurinum, methotrexatum, pegasparagasum, tioguaninum, tretinoinum, vinblastinum, vincristinum,
Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych	

2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

2.3.1. Histiocytoza z komórek Langerhansa

Częstość zachorowań na LCH według różnych zestawień ocenia się na 1–2 do 8–9 przypadków na milion osób z ogólnej populacji (PUO 2013).

Przy założeniu, że ludność Polski wynosi 38 534 000 mieszkańców (Mały Rocznik Statystyczny 2013), liczba chorych we wskazaniu histiocytoza z komórek Langerhansa, może wynosić ok. 39 – 347 rocznie (populacja szersza niż określona w zleceniu).

2.3.2. Ostra białaczka szpikowa – populacja pediatryczna

Najczęstszymi nowotworami wieku dziecięcego w Polsce są nowotwory układu krwiotwórczego – białaczki. Stanowią one ok. 26% wszystkich nowotworów dziecięcych. Natomiast ostre białaczki nieлимfoblastyczne (w tym ostra białaczka szpikowa występuje u 15–20% dzieci chorych na białaczkę.

Roczna zapadalność na AML populacji ogólnej wynosi średnio 3-4/100 000. Przy założeniu, że ludność Polski wynosi 38 534 000 mieszkańców, a osób poniżej 18 r.ż jest ok. 7 067 000 (Mały Rocznik Statystyczny 2013), liczba chorych we wnioskowanym wskazaniu może wynosić ok. 212 - 282 rocznie (populacja szersza niż określona w zleceniu). Z czego ok. 5% procent stanowią przypadki białaczki odpornej na leczenie, tj. ok. 10 pacjentów.

PUO 2013

Creutzig 2013

http://eu.cmkkp.edu.pl/diagnks/dok_eu/Onkologia_i_hematologia.pdf

http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/RS_maly_rocznik_statystyczny_2013.pdf

2.4. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.4.1. Interwencja

2.4.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Evoltra (klofarabina)

Postać farmaceutyczna: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Zarejestrowane dawki: 1 mg/ml.

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi puryn.

Kod ATC: L01 BB 06.

Dawkowanie: Dzieci i młodzież: Zalecana dawka wynosi 52 mg/m² pc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 2 godziny dziennie przez 5 kolejnych dni. Powierzchnię ciała należy obliczyć stosując rzeczywisty wzrost i masę ciała pacjenta przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia. Cykle leczenia należy powtarzać co 2 do 6 tygodni (licząc od pierwszego dnia poprzedniego cyklu) po nastąpieniu poprawy do normalnej hematopoezy (tj. bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. *Absolute Neutrophil Count*, ANC) $\geq 0,75 \times 10^9/l$) i powrotu do czynności wyjściowych narządów. Możliwe jest zmniejszenie dawki o 25% u pacjentów, u których występuje duża toksyczność. Obecnie posiadane doświadczenie dotyczące pacjentów otrzymujących więcej niż 3 cykle leczenia jest ograniczone. U większości pacjentów, reagujących na leczenie klofarabiną odpowiedź uzyskuje się po 1 lub 2 cyklach leczenia. Zatem lekarz prowadzący leczenie pacjenta powinien dokonać oceny potencjalnych korzyści i ryzyka związanych z kontynuacją leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują hematologicznej i(lub) klinicznej poprawy po 2 cyklach leczenia. Dzieci (masa ciała < 20 kg): W celu zredukowania objawów niepokoju i drażliwości oraz w celu uniknięcia niepotrzebnie wysokiego maksymalnego stężenia klofarabiny należy rozważyć wydłużenie czasu wlewu > 2 godziny. Dzieci (< 1 roku): Brak danych dotyczących farmakokinetyki, bezpieczeństwa stosowania i skuteczności klofarabiny u niemowląt. Dlatego też bezpieczną i skuteczną dawkę zalecaną u tych pacjentów (< 1 rok) należy dopiero ustalić.

Mechanizm działania

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

- Zahamowanie polimerazy DNA α powodujące zatrzymanie wydłużania łańcucha DNA i (lub) syntezy/naprawy DNA.
- Zahamowanie reduktazy rybonukleotydu wraz z obniżeniem puli komórkowych tri fosforanów deoksyrybonukleotydu (dNTP).
- Przerwanie integralności błony mitochondriów z uwolnieniem cytochromu C i innych czynników proapoptotycznych prowadząc do zaprogramowanej śmierci komórek nawet w przypadku limfocytów niedzielących 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 deoksycytydynamy, która przekracza powinowactwo naturalnego substratu deoksycytydynamy. Ponadto, klofarabina wykazuje większą oporność na rozkład w komórce przez deaminazę adenylinową i mniejszą podatność na rozpad fosforolityczny niż inne substancje aktywne w jej klasie, podczas gdy powinowactwo trifosforanów klofarabiny do polimerazy DNA α i reduktazy rybonukleotydowej jest podobne lub większe niż takie powinowactwo tri fosforanów deoksyadenozyny.

Źródła: CHPL Evoltra

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

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

Numer (-y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

EU/1/06/334/001 3 fiołki

EU/1/06/334/002 4 fiołki

EU/1/06/334/003 10 fiołek

EU/1/06/334/004 20 fiołek

EU/1/06/334/005 1 fiołka

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

Źródła: SD EMA; ChPL Evoltra

2.4.1.2. 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.

2.4.2. Wskazania których dotyczy wnioski

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

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 przyszłości 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

2.4.3. Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości/ rekomendacje Prezesa dotyczące przedmiotowej technologii medycznej

2.4.4. Histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej w trzeciej linii leczenia

Wnioskowana technologia medyczna nie była dotychczas przedmiotem oceny Rady Przejrzystości we wskazaniu: histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej w trzeciej linii leczenia.

Tabela 5. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Imatynib w rozpoznaniach włączonych do kodu D76.		
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 227/2013 z dnia 28.10.2013 r.	Rekomendacja Prezesa/Stanowisko Rady w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych: imatynib w rozpoznaniach hematologicznych innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013: kody ICD-10: C88.7; C91.1; C92.0; C92.2; C92.7; C94; C94.7; C96.2; C96.7; D47.1; D47.7; D72.1; D72.8; <u>D76</u>	
	Rada uważa za zasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych: imatynib w rozpoznaniach hematologicznych innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej: kody ICD-10: C88.7; C91.1; C92.0; C92.2; C92.7; C94; C94.7; C96.2; C96.7; D47.7; D72.8; D76. Jednocześnie Rada uważa za niezasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych: imatynib w rozpoznaniach hematologicznych innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej: kody ICD-10: D 47.1; D 72.1. Uzasadnienie Rada nie znalazła spójnych i przekonujących dowodów naukowych uzasadniających dalsze finansowanie imatynibu w większości ocenianych zastosowań. Dowodów albo nie znaleziono, albo są one bardzo słabej jakości, oparte na opisach pojedynczych przypadków, często z wnioskami nawzajem się wykluczającymi. Jedynie w rozpoznaniach ICD-10 D47.1 u pacjentów z rearanżacją genu PDGFRB oraz D 72.1, pomimo bardzo ograniczonych danych wydaje się, że pacjenci mogą odnieść korzyść kliniczną z zastosowania imatynibu.	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach zgodnie z klasyfikacją ICD-10: C88.7; C91.1; C92.0; C92.2; C92.7; C94; C94.7; C96.2; C96.7; D47.7; D72.8; D76. Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie imatynibu w rozpoznaniach zgodnie z klasyfikacją ICD-10: D 47.1; D 72.1.

2.4.5. Ostra białaczka szpikowa

Tabela 6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Evoltra (klofarabina) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML)		
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 253/2014 z dnia 25.08.2014 r. Rekomendacja nr 203/2014 z dnia	Rekomendacja Prezesa/Stanowisko Rady w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie klofarabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”	
	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie klofarabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0 (ostra białaczka szpikowa), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie klofarabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0 ostra białaczka szpikowa, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej. [...]

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
25.08.2014 r.	niestandardowej”. Warunkiem pozytywnej decyzji Rady jest obniżenie ceny leku do osiągnięcia efektywności kosztowej terapii (cena progowa na poziomie urzędowej ceny zbytu za opakowanie zawierające 1mg/ml, fiolka 20 ml:539,43 zł) w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia. Dostępne dane naukowe oraz opinia jednego z dwóch ekspertów wskazują na zasadność finansowania klofarabiny w II lub III linii leczenia ostrej białaczki szpikowej (z nawrotem lub chorobą oporną na leczenie) po zastosowaniu po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji leczenia. Lek może być skuteczny w ramach leczenia, kondycjonującego/przygotowawczego przed przeszczepem alogenicznym (Andersson BS - 2010, Looke F 2013). Wyniki analizy farmakoekonomicznej wskazują na nieefektywność kosztową leku przy obecnej cenie.	
Stanowisko RP nr 80/2014 z dn. 10.03.2014 Rekomendacja Prezesa Agencji nr 71/2014 z dn. 10.03.2014	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”. 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.	Rekomendacja Prezesa/Stanowisko 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. 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.
Evoltra (klofarabina) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML)		
Stanowisko RP nr 214/2013 z dn. 10.10.2013 Rekomendacja Prezesa Agencji nr 137/2013 z dn. 14.10.2013	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. 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.	Rekomendacja Prezesa/Stanowisko 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. 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.
Evoltra (klofarabina) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL)		
Stanowisko RP nr 137/2012 z dn. 18.12.2012 Rekomendacja Prezesa Agencji nr 127/2012 z dn. 18.12.2012	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Evoltra (klofarabina) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów. Jednocześnie Rada uważa za zasadne objęcie refundacją leku Evoltra (klofarabina) we wskazaniu w ramach programu lekowego. Do	Rekomendacja Prezesa/Stanowisko 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. 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

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	czasu utworzenia programu lek powinien być utrzymany do refinansowania w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.	krwiotwórczych, do finansowania ze środków publicznych w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.
Stanowisko RK nr 3/2012 z dn. 16.01.2012 Rekomendacja Prezesa Agencji nr 2/2012 z dn. 16.01.2012	<p>Rekomendacja Prezesa/Stanowisko 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>	Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie klofarabiny we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi”, poprzez usunięcie go z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej i podjęcie finansowania tego świadczenia w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, z zastrzeżeniem stosowania go u tych chorych, którzy kwalifikują się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.
Stanowisko RK nr 41/12/2009 z dn. 08.06.2009	<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>	Nie dotyczy.
Vidaza (azacytydyna) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML)*		
Stanowisko RP nr 46/2013 z dn. 25.02.2013 Rekomendacja Prezesa nr 30/2013 z dn. 25.02.2013	<p>Stanowisko Rady/ Rekomendacja Prezesa w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych a bo 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>	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.
Stanowisko RP nr 166/2013 z dn. 12.08.2013 Rekomendacja Prezesa nr 103/2013 z dn. 12.08.2013	<p>Stanowisko Rady/ Rekomendacja Prezesa w sprawie oceny leku Vidaza we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową.</p> <p>Rada uważa za zasadne objęcie refundacją leku Vidaza we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z: zespołami mielodysplastycznymi (MSD) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (IPSS), przewlekłą białaczką mielomonocytową (CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, ostrą białaczką 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</p>	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Vidaza we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z: zespołami mielodysplastycznymi (MSD) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (IPSS), przewlekłą białaczką mielomonocytową (CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, ostrą białaczką 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.

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, w celu obniżenia kosztów terapii do poziomu efektywności kosztowej.	

3. Opinie ekspertów

Otrzymano jedno stanowisko eksperckie dotyczące oceny wskazania histiocytoza z komórek Langerhansa. Ekspert wyraził pozytywną opinię w sprawie finansowania klofarabiny w niniejszym wskazaniu.

Tabela 7. Kluczowe argumenty podane w stanowiskach Eksperskich dotyczące finansowania wnioskowanej technologii medycznej.

Ekspert	Stanowisko
ICD-10: D76.0 Histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej w trzeciej linii leczenia	
Prof. Dariusz Wołowicz konsultant krajowy w dz. hematologii	Kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniach podanych na początku formularza, wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych Doniesienia o możliwej skuteczności tej technologii, brak innych opcji terapeutycznych o udokumentowanej skuteczności w tym wskazaniu. Konsultant wskazał następujące publikacje: - Simko SJ, Tran HD, Jones J, Bilgi M, Beaupin LK, Coulter D, Garrington T, McCavit TL, Moore C, Rivera-Ortegón F, Shaffer L, Stork L, Turcotte L, Welsh EC, Hicks MJ, McClain KL, Allen CE. Clofarabine salvage therapy in refractory multifocal histiocytic disorders, including Langerhans cell histiocytosis, juvenile xanthogranuloma and Rosai-Dorfman disease. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2014 Mar;61(3):479-87. doi: 10.1002/pcb.24772. Epub 2013 Sep 18. - Abraham A, Alsultan A, Jeng M, Rodriguez-Galindo C, Campbell PK. Clofarabine salvage therapy for refractory high-risk langerhans cell histiocytosis. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2013 Jun;60(6):E19-22. doi: 10.1002/pcb.24436. Epub 2012 Dec 19. - Rodriguez-Galindo C, Jeng M, Khuu P, McCarville MB, Jeha S. Clofarabine in refractory Langerhans cell histiocytosis. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2008 Nov;51(5):703-6. doi: 10.1002/pcb.21668
	Kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniach podanych na początku formularza, wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych Nie podano.

Tabela 8. Stanowiska własne w kwestii finansowania wnioskowanej technologii.

Ekspert	Stanowisko
ICD-10: D76.0 Histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej w trzeciej linii leczenia	
Prof. Dariusz Wołowicz konsultant krajowy w dz. hematologii	Technologia powinna być finansowana z przyczyn, które podano w powyższej tabeli, tj: - doniesienia o możliwej skuteczności tej technologii, brak innych opcji terapeutycznych o udokumentowanej skuteczności w tym wskazaniu.

4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

4.1. Rekomendacje kliniczne

4.1.1. Histiocytoza z komórek Langerhansa

Tabela 9. Rekomendacje kliniczne – histiocytoza z komórek Langerhansa.

Autorzy rekomendacji, przedmiot	Rekomendacja
Wytyczne leczenia pacjentów z histiocytozą. Polska Unia Onkologii (PUO 2013)	Wieloukładowa LCH: U tych chorych podejmowane są próby terapii skojarzonej opartej na winblastynie, prednizonie i merkaptopurynie lub leczenia za pomocą metotreksatu dożylnie (w okresie indukcji), a następnie doustnie (w kontynuacji). W przypadku braku odpowiedzi po 6 tygodniach zaleca się wdrożenie terapii ratunkowej z zastosowaniem dużych dawek cytarabiny i kładrybiny. U części chorych z niezadowolającą odpowiedzią na terapię ratunkową, szczególnie z dysfunkcją hematopoezy, należy rozważyć wykonanie allogenicznego przeszczepienia

Autorzy rekomendacji, przedmiot	Rekomendacja
	<p>krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation). Według opublikowanych ostatnio danych z 44 ośrodków pediatrycznych w przygotowaniu przedprzeszczepowym u większości pacjentów możliwe jest zastosowanie terapii mieloablacyjnej (busulfan, cyklofosfamid, VP-16) i/lub napromieniania całego ciała (TBI, total body irradiation). U osób w starszym wieku duże nadzieje wiąże się z możliwością przeprowadzenia allo-HSCT z wykorzystaniem zredukowanej intensywności mieloablacji (RIC, reduced-intensity conditioning) za pomocą kombinacji w różnych wariantach fludarabiny, melfalanu, całkowitego napromieniania tkanki limfatycznej (TLI, total lymphoid irradiation), TBI, globuliny antytymocytarnej lub przeciwciała anti-CD52 (alemtuzumab). Ze względu na to, że allo-HSCT jest obciążone dużym ryzykiem śmiertelności, ważne jest odpowiednie wybranie czasu wykonania zabiegu, rodzaju terapii przygotowującej oraz dawcy. Ostatnio opublikowano dane dotyczące zastosowania wemurafenibu, inhibitora BRAF V600E, u chorych z oporną na leczenie wieloukładową LCH z obecną mutacją BRAF V600E [...].</p> <p>Rekomendacja nie wspomina o stosowaniu klofarabiny.</p>
<p>Girschikofsky 2013 Leczenie dorosłych pacjentów z histiocytozą komórek Langerhansa Konsensus opinii eksperckich</p>	<p>W terapii ratunkowej, w leczeniu opornej na leczenie LCH (szczególnie ze zmianami w układzie nerwowym), wytyczne wskazują na stosowanie skojarzone cytarabiny i kładrybiny jako opcji terapeutycznej. W ki ku przypadkach, odnotowano również odpowiedź po terapii imatynibem.</p> <p>W najbardziej agresywnym przebiegu możliwe jest wykonanie przeszczepu komórek szpiku.</p> <p>Rekomendacja wspomniana o stosowaniu klofarabiny jako efektywnej w leczeniu opornej LCH u dzieci.</p>
<p>Haupt 2013 Wytyczne leczenia pacjentów poniżej 18 r.ż z histiocytozą komórek Langreshansa Konsensus opinii eksperckich związanych Euro Histo Net</p>	<p>W leczeniu wieloukładowej, opornej na leczenie LCH (u pacjentów ze zmianą chorobową zdiagnozowaną w przynajmniej w jednym z następujących narządów: śledziona, wątroba, płuca, układzie nerwowym oraz hematologiczny), wytyczne wskazują na stosowanie skojarzone cytarabiny, kładrybiny oraz przeszczepu komórek szpiku (na podstawie konsensusu opinii eksperckich).</p> <p>W przypadku stwierdzenia o progresji wieloukładowej LCH, bez zmian chorobowych w śledzionie, wątrobie, płucach, układzie nerwowym oraz zmian hematologicznych, wskazuje się na zastosowanie kładrybiny w monoterapii lub rozważenie dalszego leczenia złożonego winblastyną i glikokortykosteroidami.</p> <p>Wytyczne nie wspominają o stosowaniu klofarabiny.</p>
<p>HSET 2009 Histiocyte Society Evaluation and Treatment Guidelines Leczenie pacjentów z histiocytozą komórek Langerhansa</p>	<p>Wieloukładowa LCH, II linia leczenia</p> <p>Brak jest dostatecznych dowodów umożliwiających wskazanie optymalnego postępowania terapeutycznego u pacjentów z gwałtownie postępującą, oporną na leczenie LCH, z wysokim ryzykiem zajęcia innych organów). W ostatnich badaniach, wysoką skuteczność terapii odnotowano po zastosowaniu schematu cladribina + cytarabina jak również po przeczepleniu komórek macierzystych.</p> <p>Nie sprecyzowano dotychczas również optymalnego schematu w II linii leczenia nawrotowej lub utrzymującej się LCH u pacjentów, u których dotychczas nie zdiagnozowano zmian w śledzionie, wątrobie w układzie nerwowym oraz zmian hematologicznych oraz. Dobre wyniki w badaniach uzyskują następujące schematy leczenia: sterydy (wstrzyknięcie w miejsce zmian), schematy złożone z zastosowaniem cytarabiny, winkrystyny, prednizonu oraz leczenie kładrybiną.</p> <p>Rekomendacja nie wspomina o stosowaniu klofarabiny.</p>

Tabela 10. Opracowania wtórne – przeglądy autorskie.

<p>Wilejto 2012</p>	<p>Wieloukładowa, nawrotowa, oporna na leczenie LCH</p> <p>Wymienia się schematy terapeutyczne oparte o stosowanie kładrybiny, cetyrabiny oraz klofarabiny.</p> <p>Opracowanie wymienia klofarabinę jako potencjalną opcję leczenia w przypadku LCH opornej na leczenie ratunkowe. Niemniej wymagane są dalsze badania.</p>
<p>Abla 2010</p>	<p>Wieloukładowa, nawrotowa, oporna na leczenie LCH</p> <p>Brak jest obecnie dostatecznych dowodów umożliwiających wskazanie optymalnego postępowania terapeutycznego (leczenie ratunkowe) u pacjentów z gwałtownie postępującą, oporną na leczenie LCH. Skuteczność terapii odnotowano po zastosowaniu schematów złożonych: cytarabiny, winkrystyny, prednizonu.</p> <p>Wymienia się również schematy terapeutyczne z zastosowaniem kładrybiny, klofarabiny i metotreksatu, dla których wykazano efektywność kliniczną w pojedynczych doniesieniach. Niemniej, wskazuje się na konieczność prowadzenia dalszych badań.</p> <p>Opracowanie wymienia klofarabinę jako potencjalną opcję leczenia w przypadku LCH opornej na leczenie ratunkowe. Niemniej wymagane są dalsze badania.</p>

4.1.2. Ostra białaczka szpikowa

Poniżej przedstawiono rekomendacje dotyczące leczenia ostrej białaczki szpikowej w populacji bez podziału na wiek pacjentów, bądź uwzględniające populację dziecięcą.

Tabela 11. Rekomendacje kliniczne – ostra białaczka szpikowa

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji			Uwagi									
<p>NCCN 2014 USA</p> <p>Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute Myeloid Leukemia Version 2.2014</p>	<p>Klofarabina jest rekomendowana w leczeniu indukcyjnym pacjentów z nowo zdiagnozowanym AML w wieku ≥ 60 lat z 0 - 2 punktami w skali ECOG z/bez towarzyszących schorzeń (lekozależna AML/MDS/ niekorzystnymi markerami cytogenetycznymi lub molekularnymi) jako jedna z opcji terapii (kategoria rekomendacji 2B). Z uwagi, że lek jest eliminowany z organizmu przez nerki może być stosowany jedynie u pacjentów pomiędzy 60-70 r.ż. z niezaburzonym klirensiem 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 (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 zastosowanie samej klofarabiny vs cytarabina/<i>daunorubicyna</i> u pacjentów <i>powyżej 60 r.ż.</i></p> <p><u>Pacjenci do 60 roku życia</u></p> <p>Indukcja: udział w badaniu klinicznym; cytarabina (Ara-C) 100-200 mg/m² we wlewie ciągłym przez 7 dni, idarubicyna 12 mg/m² lub daunorubicyna (DNR) 90 mg/m² przez 3 dni; Ara-C 200 mg/m² we wlewie ciągłym przez 7 dni, DNR 60 mg/m² przez 3 dni, kladrybina 5 mg/m² przez 5 dni; duże dawki Ara-C (HiDAC) 2 g/m² co 12 godzin przez 6 dni lub 3 g/m² co 12 godzin przez 4 dni, idarubicyna 12 mg/m² lub DNR 60 mg/m² przez 3 dni.</p> <p>Konsolidacja po Ara-C w dawkach standardowych</p> <table border="1" data-bbox="320 792 1315 1025"> <tr> <td data-bbox="320 792 954 1025">Jeśli wystąpi znacząca liczba resztkowych komórek blastycznych:schemat HiDAC; Ara-C w dawkach standardowych z idarubicyną/DNR; terapia jak w przypadku niepowodzenia indukcji.</td> <td data-bbox="954 792 1198 1025">Jeśli wystąpi znacząca cytoredukcja z niskim odsetkiem resztkowych komórek blastycznych → Ara-C w dawkach standardowych z idarubicyną/DNR.</td> <td data-bbox="1198 792 1315 1025">Jeśli wystąpi a hipoplacja → brak terapii.</td> </tr> </table> <p>W przypadku uzyskania odpowiedzi całkowitej (CR) → przejście do schematów poremisyjnych. W przypadku braku CR: leczenie w ramach badań klinicznych; przeszczep szpiku/komórek krwiotwórczych z krwi (HSCT); HiDAC (jeśli nie stosowany wcześniej) ± idarubicyna/DNR; najlepsze leczenie wspomagające (BSC); przejście do schematów ratunkowych.</p> <p>Konsolidacja po HiDAC</p> <table border="1" data-bbox="320 1178 1315 1435"> <tr> <td data-bbox="320 1178 815 1435">Jeśli wystąpi znacząca liczba resztkowych komórek blastycznych: leczenie w ramach badań klinicznych; przeszczep szpiku/komórek krwiotwórczych z krwi (HSCT); BSC; przejście do schematów ratunkowych.</td> <td colspan="2" data-bbox="815 1178 1315 1435">Jeśli wystąpi znacząca cytoredukcja z niskim odsetkiem resztkowych komórek blastycznych lub hipoplazja → brak terapii. W przypadku uzyskania odpowiedzi całkowitej → przejście do schematów poremisyjnych. Jeśli nie udało się osiągnąć odpowiedzi całkowitej: leczenie w ramach badań klinicznych; przeszczepienie szpiku/komórek krwiotwórczych z krwi (HSCT); BSC; przejście do schematów ratunkowych.</td> </tr> </table> <p>Schematy poremisyjne</p> <table border="1" data-bbox="320 1473 1315 1756"> <tr> <td data-bbox="320 1473 874 1756">Przy ryzyku korzystnym (zgodnie z definicją z rekomendacji): leczenie w ramach badań klinicznych; 3-4 cykle HiDAC 3 g/m² w 3-godzinny wlewie co 12 godzin w dniach 1, 3, 5; 1-2 konsolidacyjne cykle HiDAC, następnie autologiczny HSCT.</td> <td data-bbox="874 1473 1118 1756">Przy ryzyku pośrednim: leczenie w ramach badań klinicznych; HSCT; 3-4 cykle 1-3 g/m² w 3-godzinny wlewie co 12 godzin w dniach 1, 3, 5; 1-2 konsolidacyjne cykle HiDAC, następnie autologiczny HSCT.</td> <td data-bbox="1118 1473 1315 1756">Przy ryzyku wysokim lub chorobach współwystępujących: leczenie w ramach badań klinicznych; HSCT.</td> </tr> </table> <p>Schematy ratunkowe kladrybina, Ara-C, GCSF ± mitoksantron lub idarubicyna; HiDAC (jeśli nie stosowano wcześniej) ± antracyklina; fludarabina, Ara-C, GCSF ± idarubicyna; etopozyd, Ara-C ± mitoksantron; klofarabina + Ara-C + GCSF. U pacjentów nietolerujących powyższych schematów agresywnych → niskie dawki Ara-C lub azacytydyna lub decytabina.</p>			Jeśli wystąpi znacząca liczba resztkowych komórek blastycznych:schemat HiDAC; Ara-C w dawkach standardowych z idarubicyną/DNR; terapia jak w przypadku niepowodzenia indukcji.	Jeśli wystąpi znacząca cytoredukcja z niskim odsetkiem resztkowych komórek blastycznych → Ara-C w dawkach standardowych z idarubicyną/DNR.	Jeśli wystąpi a hipoplacja → brak terapii.	Jeśli wystąpi znacząca liczba resztkowych komórek blastycznych: leczenie w ramach badań klinicznych; przeszczep szpiku/komórek krwiotwórczych z krwi (HSCT); BSC; przejście do schematów ratunkowych.	Jeśli wystąpi znacząca cytoredukcja z niskim odsetkiem resztkowych komórek blastycznych lub hipoplazja → brak terapii. W przypadku uzyskania odpowiedzi całkowitej → przejście do schematów poremisyjnych. Jeśli nie udało się osiągnąć odpowiedzi całkowitej: leczenie w ramach badań klinicznych; przeszczepienie szpiku/komórek krwiotwórczych z krwi (HSCT); BSC; przejście do schematów ratunkowych.		Przy ryzyku korzystnym (zgodnie z definicją z rekomendacji): leczenie w ramach badań klinicznych; 3-4 cykle HiDAC 3 g/m ² w 3-godzinny wlewie co 12 godzin w dniach 1, 3, 5; 1-2 konsolidacyjne cykle HiDAC, następnie autologiczny HSCT.	Przy ryzyku pośrednim: leczenie w ramach badań klinicznych; HSCT; 3-4 cykle 1-3 g/m ² w 3-godzinny wlewie co 12 godzin w dniach 1, 3, 5; 1-2 konsolidacyjne cykle HiDAC, następnie autologiczny HSCT.	Przy ryzyku wysokim lub chorobach współwystępujących: leczenie w ramach badań klinicznych; HSCT.	<p>Rekomendacja wymienia klofarabinę jako opcję terapeutyczną leczenia AML u pacjentów po 60 r.ż.</p>
Jeśli wystąpi znacząca liczba resztkowych komórek blastycznych:schemat HiDAC; Ara-C w dawkach standardowych z idarubicyną/DNR; terapia jak w przypadku niepowodzenia indukcji.	Jeśli wystąpi znacząca cytoredukcja z niskim odsetkiem resztkowych komórek blastycznych → Ara-C w dawkach standardowych z idarubicyną/DNR.	Jeśli wystąpi a hipoplacja → brak terapii.											
Jeśli wystąpi znacząca liczba resztkowych komórek blastycznych: leczenie w ramach badań klinicznych; przeszczep szpiku/komórek krwiotwórczych z krwi (HSCT); BSC; przejście do schematów ratunkowych.	Jeśli wystąpi znacząca cytoredukcja z niskim odsetkiem resztkowych komórek blastycznych lub hipoplazja → brak terapii. W przypadku uzyskania odpowiedzi całkowitej → przejście do schematów poremisyjnych. Jeśli nie udało się osiągnąć odpowiedzi całkowitej: leczenie w ramach badań klinicznych; przeszczepienie szpiku/komórek krwiotwórczych z krwi (HSCT); BSC; przejście do schematów ratunkowych.												
Przy ryzyku korzystnym (zgodnie z definicją z rekomendacji): leczenie w ramach badań klinicznych; 3-4 cykle HiDAC 3 g/m ² w 3-godzinny wlewie co 12 godzin w dniach 1, 3, 5; 1-2 konsolidacyjne cykle HiDAC, następnie autologiczny HSCT.	Przy ryzyku pośrednim: leczenie w ramach badań klinicznych; HSCT; 3-4 cykle 1-3 g/m ² w 3-godzinny wlewie co 12 godzin w dniach 1, 3, 5; 1-2 konsolidacyjne cykle HiDAC, następnie autologiczny HSCT.	Przy ryzyku wysokim lub chorobach współwystępujących: leczenie w ramach badań klinicznych; HSCT.											
<p>PUO 2013</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 indukcyjną (indukującą) i leczenie po uzyskaniu remisji (poremisyjne).</p> <p><i>Chorzy poniżej 60. roku życia</i> Chemioterapia indukująca</p>			<p>Rekomendacja nie wymienia klofarabiny jako opcji terapeutycznej</p>									

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji	Uwagi																																											
	<p>Podstawą chemioterapii indukującej jest antybiotyk antracyklinowy podawany przez 3 kolejne dni w skojarzeniu z arabinozydem cytozynowym stosowanym przez 7 dni. Najczęściej stosowane schematy:</p> <p>DA: Daunorubicyna 60–90 mg/m²/d. dni 1.–3. Cytarabina 100–200 mg/m²/d. c.i. dni 1.–7.</p> <p>DAC: Daunorubicyna 60 mg/m²/d. dni 1.–3. Cytarabina 200 mg/m²/d. w 20-godz. wlewie i.v. dni 1.–7. Kladrybina 5 mg/m²/d. w 2-godz. infuzji przed Cytarabina dni 1.–5.</p> <p>IA: Idarubicyna 10–12 mg/m²/d. dni 1.–3. Cytarabina 100–200 mg/m²/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>Leczenie poremisyjne Standardowe leczenie konsolidujące składa się z 1–4 cykli cytarabiny w dawce 3 g/m² 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="336 786 1291 1146"> <thead> <tr> <th><i>Ryzyko niskie:</i></th> <th><i>Ryzyko pośrednie I:</i></th> <th><i>Ryzyko pośrednie II:</i></th> <th><i>Ryzyko wysokie:</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-HiDAC — 3–4 cykle, -HiDAC — 1–2 cykle + auto-HSCT -badania kliniczne -MRD allo-HSCT1</td> <td>-MRD lub MUD allo-HSCT -HiDAC — 3–4 cykle -HiDAC — 1–2 cykle + auto-HSCT -badania kliniczne</td> <td>-MRD lub MUD allo-HSCT -HiDAC — 3–4 cykle lub -HiDAC — 1–2 cykle + auto-HSCT -badania kliniczne</td> <td>-badania kliniczne -MRD lub MUD allo-HSCT2 -HiDAC — 1–2 cykle + auto-HSCT</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Chorzy powyżej 60. roku życia</i> 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). 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" data-bbox="328 1364 1299 1830"> <thead> <tr> <th colspan="3">Wiek 60-75 lat</th> <th colspan="3">Wiek > 75 lat</th> </tr> <tr> <th colspan="3">PS 0-2</th> <th rowspan="2">PS > 2</th> <th colspan="2">PS 0-2</th> </tr> <tr> <th><i>Ryzyko niskie:</i></th> <th>Ryzyko pośrednie I i II:</th> <th><i>•Ryzyko wysokie:</i></th> <th></th> <th>PS >2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Leczenie indukujące lub niskodawkowa cytarabina lub badania kliniczne</td> <td>Badania kliniczne lub leczenie indukujące lub niskodawkowa chemioterapia (cytarabina, decytabina, azacytydyna)</td> <td>Badania kliniczne lub niskodawkowa chemioterapia 2 (niskodawkowa cytarabina, decytabina, azacytydyna) lub leczenie indukujące</td> <td>Badania kliniczne lub niskodawkowa chemioterapia 2 (niskodawkowa cytarabina, decytabina, azacytydyna) lub BSC.</td> <td>Badania kliniczne lub niskodawkowa chemioterapia 2 (niskodawkowa cytarabina, decytabina, azacytydyna3) lub BSC</td> <td>BSC lub niskodawkowa chemioterapia 2 (LD-Ara-C, decytabina, azacytydyna)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Leczenie nawrotu ostrej białaczki szpikowej:</p> <table border="1" data-bbox="328 1897 1291 2042"> <thead> <tr> <th colspan="2">Chorzy < 60 r.ż.</th> <th colspan="2">Chorzy > 60 r.ż.</th> </tr> <tr> <th>Nawrót < 12 mies.</th> <th>Nawrót >12 mies.</th> <th>Nawrót < 12 mies.</th> <th>Nawrót >12 mies.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Badania kliniczne lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-</td> <td>Badania kliniczne lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-</td> <td>Badania kliniczne lub BSC lub chemioterapia</td> <td>Badania kliniczne lub chemioterapia indukująca pierwszej</td> </tr> </tbody> </table>	<i>Ryzyko niskie:</i>	<i>Ryzyko pośrednie I:</i>	<i>Ryzyko pośrednie II:</i>	<i>Ryzyko wysokie:</i>	-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	Wiek 60-75 lat			Wiek > 75 lat			PS 0-2			PS > 2	PS 0-2		<i>Ryzyko niskie:</i>	Ryzyko pośrednie I i II:	<i>•Ryzyko wysokie:</i>		PS >2	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)	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-	Badania kliniczne lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-	Badania kliniczne lub BSC lub chemioterapia	Badania kliniczne lub chemioterapia indukująca pierwszej	nej w leczeniu AML
<i>Ryzyko niskie:</i>	<i>Ryzyko pośrednie I:</i>	<i>Ryzyko pośrednie II:</i>	<i>Ryzyko wysokie:</i>																																										
-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																																										
Wiek 60-75 lat			Wiek > 75 lat																																										
PS 0-2			PS > 2	PS 0-2																																									
<i>Ryzyko niskie:</i>	Ryzyko pośrednie I i II:	<i>•Ryzyko wysokie:</i>			PS >2																																								
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)																																								
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-	Badania kliniczne lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-	Badania kliniczne lub BSC lub chemioterapia	Badania kliniczne lub chemioterapia indukująca pierwszej																																										

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji				Uwagi
	HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)	HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) lub chemioterapia indukująca pierwszej linii + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)	„ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)	linii + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) lub BSC	
Creutzig 2013 Uzgodnienia Międzynarodowego Penelu Eksperyckiego	Leczenie nawrotu choroby, w białaczce pierwotnie odpornej na leczenie Leczenie podstawowe stanowi ponowna terapia indukująca z zastosowaniem chemioterapii poprzedzająca allogeniczny przeszczepi krwiotwórczych komórek macierzystych/ Obecnie, w celu osiągnięcia ponownej remisji choroby, najczęściej stosowane jest leczenie z zastosowaniem antymetabolitów (cytarabina, fludarabina) oraz antracyklin. Wyniki badania RCT (AML 2001/01), w którym porównywano skuteczność schematu fludarabina/cytarabina/glikokortykosteroida (FLAG) względem FLAG + daunorubicyna liposomalna, które wykazały odpowiednio 59% i 69% odpowiedź na leczenie. Kolejnym etapem stanowi przeszczep allo-HSCT W przypadku braku odpowiedzi na zastosowane leczenie pozostają jedynie terapie eksperymentalne. Do bardziej obiecujących należy zaliczyć: monoterapię klofarabiną lub w skojarzeniu z cytarabiną i/liposomalną daunorubicyną/cyklofosfamidem.				Wytuczne wymieniają klofarabinę w leczeniu nawrotu, białaczki odpornej na leczenie po niepowodzeniu chemioterapii reindukującej

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Evoltra (klofarabina).

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: interferon.

Data ostatniego wyszukiwania: 1.12.2014 r.

Odnaleziono dwie publikacje dotyczące finansowania klofarabiny w leczeniu AML: z Nowej Zelandii (populacja pediatryczna) oraz Wielkiej Brytanii (populacja dorosłych). Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania klofarabiny w leczeniu histiocytozy z komórek Langerhansa.

Tabela 12. Rekomendacje kliniczne.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
PTAC (Nowa Zelandia) 2012	Oncology Agents and Immunosuppressants therapeutic group	PTAC rekomenduje finansowanie klofarabiny w opornych na leczenie nawrotach ostrej białaczki szpikowej lub ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów pediatrycznych. PTAC rozważa również rekomendację finansowania klofarabiny u dorosłych pacjentów w tym samym wskazaniu.
NICE (Wielka Brytania) 2009	Draft scope for the proposed appraisal of clofarabine for the treatment of acute myeloid leukaemia	Przygotowano projekt rekomendacji klofarabiny we wskazaniu AML dla populacji z nieleczoną AML z gorszym rokowaniem dla których 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. Analiza kliniczna

5.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniach 21.11.2014 r. oraz 2.12.2014 r. Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Zidentyfikowane przeglądy systematyczne stanowiły podstawę do oceny skuteczności interwencji. Dodatkowo w trakcie przeprowadzanej selekcji badań pierwotnych wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostały zidentyfikowane badania wtórne oraz RCT, włączone zostały do analizy badania obserwacyjne, badania typu case series (niekomparatywne), oceniające analizowaną interwencję.

Celem wyszukiwania było również zidentyfikowanie analiz ekonomicznych opartych na przeglądzie systematycznym, rekomendacji finansowych oraz rekomendacji klinicznych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych dobrano z zachowaniem możliwie najwyższej czułości.

Sprawdzone zostały również doniesienia ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie tytułów i abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji.

Tabela 13 Kryteria włączenia oraz wykluczenia

Opis	Komentarz
Histiocytoza z komórek Langerhansa – ICD-10: D76.0 Ostra białaczka szpikowa – ICD-10: C92.0	
Populacja: pacjenci z histiocytozą z komórek Langerhansa, pacjenci z ostrą białaczką szpikową	-
Interwencja: klofarabina	Do analizy badania raportujące wyniki stosowania klofarabiny, niezależnie od podmiotu odpowiedzialnego
Komparator: Dowolny refundowany komparator lub placebo	Jeśli w wyniku wyszukiwania nie odnajdywano badań bezpośrednio porównujących klofarabinę z komparatorem, do analizy włączano badania bez grupy kontrolnej.
Rodzaj badania: – opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym), – rekomendacje finansowe, – badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne niewłączone do przeglądu systematycznego. Do analizy włączano badania pełnotekstowe.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdy nie odnajdywano badań RCT z <i>follow up</i> umożliwiającymi wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie, do analizy włączano badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Gdy nie odnajdywano badań obserwacyjnych, do analizy włączano opisy serii przypadków.
Filtry: język angielski oraz polski	-
Punkty końcowe: włączone zostały badania, w których analizowano następujące istotne klinicznie punkty końcowe: śmiertelność; odpowiedź na leczenie, jakość życia, inne, działania niepożądane.	-

Dla oceny wskazania „C92.0 Ostra białaczka szpikowa u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których zdiagnozowano pierwotnie oporną ostrą białaczkę szpikową lub jej pierwszą wznowę oporną na leczenie II linii oraz u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których stwierdzono drugą wznowę ostrej białaczki szpikowej”, przeprowadzono aktualizację raportu nr: AOTM-OT-431-30/2014, „Evoltra (klofarabina) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C.92.0)”. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej; przygotowanego na potrzeby przygotowania opinii Prezesa Agencji poprzedzonej opinią Rady Przejrzystości.

Zgodnie z przedmiotowym zleceniem MZ oceniane wskazanie dotyczy leczenia białaczki szpikowej u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 rok życia, u których zdiagnozowano pierwotnie oporną ostrą białaczkę, w

związku z tym, poniżej przedstawiono zaktualizowane wyniki powyższego raportu, ograniczając wyniki zgodnie z wnioskowanym wskazaniem do populacji poniżej 18 r.ż.

5.2. Badania włączone do analizy

5.2.1. Histiocytoza z komórek Langerhansa

Do przeglądu włączono 3 publikacje:

- Simko 2014 – retrospektywna analiza danych z leczenia klofarabiną 11 pacjentów z histiocytozą z komórek Langerhansa, 4 pacjentów z rozsiałą żółtakoziarniniakowatością młodzieńczą, 3 pacjentów z zespołem Rosai-Dorfmana;
- Abraham 2013 – retrospektywna analiza danych z leczenia 6 pacjentów z oporną na leczenie z histiocytozą z komórek Langerhansa;
- Rodriguez-Galindo 2008 – opis leczenia klofarabiną 2 pacjentów z wieloukładową histiocytozą z komórek Langerhansa.

5.2.2. Ostra białaczka szpikowa – dane z raportu AOTM-OT-431-30/2014

Do przeglądu włączono 3 badania bez grupy kontrolnej, w których oceniano zastosowanie klofarabiny w monoterapii oraz terapii w skojarzeniu w populacji pediatrycznej. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 14. Metodyka badań włączonych do przeglądu

Bada nie	Interwencja	Cel	Materiał i metoda	Populacja	Kryteria selekcji
Klofarabina stosowana w monoterapii					
Jeha 2009	Clo 52mg/m ² przez 5 dni	Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa klofarabiny u pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie AML.	Materiał i metoda: Otwarte badanie kliniczne, jedno ramienne, bez grupy kontrolnej, 2 fazy, podtyp badania IV B	Do badania włączono 42 pacjentów pediatrycznych 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 ≤1,5 x ULN), AST i ALT ≤5xULN Kryteria wykluczenia: ciężkie, niekontrolowane zakażenie, dysfunkcje narządów, zajęcie OUN.
Klofarabina stosowana w leczeniu skojarzonym					
Coo per TM 2014	W I fazie badania (ustalania dawki) klofarabinę podawano w dawce 40 mg/m ² /dzień w dniach 2-6 w skojarzeniu z cytarabiną (1g/m ² /dzień w dniach 1-5) W II fazie (skuteczności), zarówno klofarabinę (52mg/m ² /dzień) i jak i cytarabinę podawano w dniach od 1 do 5.	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, jednoramienne, bez grupy kontrolnej	Do badania włączono: pacjentów z nawrotową (pierwsza wznowa)/ 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, ≥5% blastów w szpiku kostnym, stężenie bilirubiny w surowicy ≤1,5 krotność górnej granicy normy, transaminaza alaninowa (ALT) ≤ 2,5 krotność górnej granicy normy, odpowiednie funkcjonowanie nerek, serca i wątroby, stan sprawności Karnofsky'ego co najmniej 50 %. Kryteria wykluczenia: aktywne i niekontrolowane zakażenia, przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych w ciągu ostatnich 12 miesięcy.
Shuk	Schemat	Cel:	Materiał i metoda:	Do badania włączono: 17	Kryteria włączenia:

Bada nie	Interwencja	Cel	Materiał i metoda	Populacja	Kryteria selekcji
Ia 2014	TVTC (klofarabina 40mg/m ² /dzień IV x 5 dni, topotekan 1mg/m ² /dzień IV x 5dni, winorebina 10mg/m ² /tydzień IV x 3 tygodnie, 15mg/m ² /dzień IV x 1 dzień.).	Ocena skuteczności i toksyczności schematu TVTC (topotekan + winorebina + tiotepa + klofarabina) u pediatrycznych pacjentów z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) i ostrą białaczką szpikową (AML).	Badanie jednoramienne II fazy.	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%).	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 ²). Kryteria wykluczenia: obejmowały wcześniejsze leczenie klofarabiną, niekontrolowane zakażenia układowe <14 dni od zakończenia przyjmowania poprzednich leków cytotoksycznych oraz objawy choroby OUN.

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

Tabela 15. 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;

Ograniczenia:

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

5.3. Wyniki analizy klinicznej

Simko 2014

Do analizy włączono 11 pacjentów z histiocytozą z komórek Langerhansa, 4 z rozсіяną żółtakoziarniniakowatością młodzieńczą, 3 z zespołem Rosai-Dorfmana; u których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania klofarabiny. Terapia trwała od maja 2011 r. do stycznia 2013 r.. Wyniki leczenia recenzowano wg odpowiednio przygotowanego, zaakceptowanego przez Baylor College of Medicine protokołu. Odpowiedź na leczenie oceniano na podstawie kategorii przyjętych przez Histiocyte Society Evaluation and Treatment Guidelines.

Klofarabinę podawano pacjentom w wieku od 2 miesięcy – 11 lat (mediana: 22 miesiące) w przetrwałym stadium choroby lub z nowymi zmianami. Leczenie u 15 pacjentów rozpoczęto od dawki 25 mg/m²/dobę przez 5 dni, u 2 od dawki 50 mg/m²/dobę, u 1 (wiek: 1 miesiąc) od dawki 0,8 mg/kg/dobę. Klofarabinę podawano w cyklach co 28 dni. Wszyscy pacjenci otrzymali co najmniej 2 cykle leczenia. U wszystkich

badanych pacjentów zdiagnozowano chorobą wieloukładową. Mediana okresu obserwacji wynosiła 10,5 miesiąca.

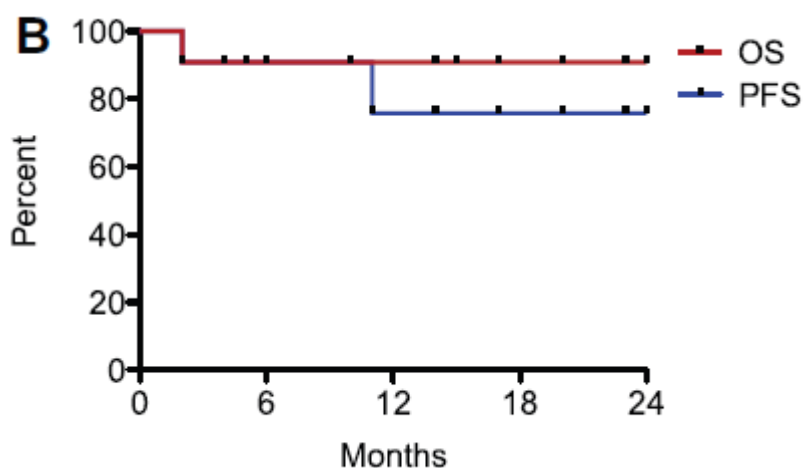
Przed rozpoczęciem terapii, u badanych pacjentów zastosowano średnio 3 odrębne programy leczenia, w skład których wchodziły głównie: winblastyna, prednizon, kladrybina i cytarabina. Jeden pacjent otrzymał leczenie złożone: kladrybina z cytarabiną.

Wyniki

W badaniu oceniano wyniki leczenia pacjentów z histiocytozą z komórek Langerhansa, rozсіяną żółtakoziarniniakowatością młodzieńczą oraz pacjentów z zespołem Rosai-Dorfmana. Poniżej przedstawiono wyniki dla wskazania będącego przedmiotem oceny: histiocytoza z komórek Langerhansa.

Analizie poddano wyniki leczenia klofarabiną 11 pacjentów z histiocytozą z komórek Langerhansa, w tym 3 ze zmianami w „risk-organ” tzn. ze zmianami chorobowymi występującymi w jednym z następujących narządów: wątroba, śledziona, szpik kostny. U pozostałych pacjentów zmiany zlokalizowane były w płucach, centralnym układzie nerwowym lub kościach.

U 8 z 11 pacjentów odnotowano poprawę stanu zdrowia po dwóch cyklach leczenia. U pozostałych trzech, odpowiedź na leczenie nie była jednoznaczna. 7 pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie po skończonej terapii. U 2 pacjentów wystąpiła progresja choroby; 2 nadal otrzymywało terapię w momencie publikacji wyników. 1-roczny odsetek przeżyć bez progresji choroby oraz przeżycie całkowite oszacowano odpowiednio na poziomie 76% oraz 91%.



Rysunek 1. Wyniki oceny czasu wolnego od progresji choroby (krzywa niebieska) oraz przeżycia całkowitego (krzywa czerwona) dla pacjentów w LCH.

U 1 z 3 pacjentów ze zmianami w „risk-organ” odnotowano regresję choroby po 4 cyklach terapii.

Pierwszy z pacjentów, u którego wystąpiła progresja choroby zmarł po 2 miesiącach od rozpoczęcia terapii klofarabiną. LCH zdiagnozowano wieku 8 miesięcy. W wieku 3 lat nastąpiła szybka progresja, z pojawieniem się nowych zmian zlokalizowanych w oczach, czaszce i szpiku kostnym. Umiarkowaną stabilizację osiągnięto po 6 miesiącach terapii kladrybiną i cytarabiną. Następnie rozpoczęto terapię klofarabiną. Po dwóch cyklach leczenia, odnotowano dalszy rozwój obecnych zmian i pojawienie nowych w talerzu kości biodrowej. Po wystąpieniu zespół hemofagocytowego podawano etopozyd i deksametazon. Pacjentka zmarła po 2 miesiącach.

U drugiego pacjenta, po nieskutecznym leczeniu schematami: winblastyna/prednizon i cytarabina/wimkrystyna zastosowano leczenie klofarabiną (50 mg/m²/dobę przez 5 dni przez 3 miesiące, następnie 1 cykl przez 2 miesiące). Osiągnięto remisję choroby. Po jedenastu miesiącach nastąpił nawrót zmian chorobowych w obrębie: skóry, węzłów chłonnych, wątrobie i uszu. Niemniej, po ponownym podaniu klofarabiny 25 mg/ w skojarzeniu z cytarabiną ponownie osiągnięto remisję choroby.

Abraham 2013

Do analizy włączono 6 pacjentów z oporną na leczenie histiocytozą z komórek Langerhansa, u których zastosowano leczenie ratunkowe klofarabiną (od 4 do 8 cykli, średnio co 4 tygodnie).

Szczegółowe wyniki leczenia 2 pacjentów z 6 włączonych opisano w publikacji (Rodriguez –Galindo 2008).

U pięciu z ocenianych pacjentów odnotowano całkowitą odpowiedź na leczenie, z których 4 pozostało w fazie remisji (20 miesięcy – 5 lat). U dwóch pacjentów nie odnotowano trwałej remisji. U pierwszego, ze LCH diagnozowanym podczas terapii przeciw ALL, po zastosowaniu klofarabiny remisja wyniosła 4 miesiące, po czym wystąpił nawrót choroby w skutek, którego, pacjent zmarł. U drugiego, po trzecim cyklu klofarabiny odnotowano wystąpienie hipersplenizmu i konieczne było przeprowadzenie zabiegu splenektomii. Po 4 cyklu podania klofarabiny nastąpiła kliniczna poprawa. Po zakończeniu terapii klofarabiną, przeprowadzono biopsję szpiku, która wykazała aktywne zmiany LCH. Zdecydowano o podaniu drugiej terapii ratunkowej: cytarabiny w skojarzeniu z kladrybiną.

Rodriguez –Galindo 2008

Pacjent 1

2 letniej dziewczynce, ze zdiagnozowaną w wieku 7 miesięcy wieloukładową LCH podawano klofarabinę w dawce 30 mg/m²/doba przez 5 dni. Uprzednio pacjentkę leczono przez 12 miesięcy prednizonem i winblastyną. Trzy miesiące po zakończeniu terapii wystąpiła progresja choroby, w związku z czym podjęto leczenie kladrybiną (5mg/m²/doba przez 5 dni). Po 4 kursie kladrybiny ponownie wystąpiła progresja choroby.

Po zastosowaniu klofarabiny odnotowano zniesienie bólu oraz remisję choroby po pierwszym kursie terapii. (na podstawie badania PET-CT). Po drugim kursie klofarabiny wystąpiła neutropenia, w związku z czym zmodyfikowano schemat leczenia na 25 mg/m²/dobę przez 5 dni (kurs 3) oraz 25 mg/m²/dobę przez 3 dni (kurs 4-6). Terapię przerwano po 6 kursie. Okres remisji wynosił 6 miesięcy po zakończeniu terapii.

Pacjent 2

U 5 letniej dziewczynki wystąpiły zmiany skórne podczas leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej. Zmiany uznano za brodawki i kontynuowano terapię przeciw białaczkową stosując 6-markaptopuryne, metotreksat, winkrystynę oraz prednizon. Po 6 miesiącach terapii zmiany skórne uległy pogorszeniu oraz wzrosła ich ilość. W związku z tym, przeprowadzono dodatkowe badania, które wykazały występowanie histiocytozy. Przez 10 kolejnych miesięcy stosowano leczenie z zastosowaniem: kortykosteroidów, radoterpii, leczenia chirurgicznego, fototerapii oraz chemioterapii (etopozyd, winblastyna, metotreksat, kladrabina) oraz leczenia złożonego z zastosowaniem cyklofosfamidu, prednizonu, winkrityny oraz daunomycyny, po których nie odnotowano poprawy stanu pacjentki (oporna postać LCH). Nastąpiła progresja zmian skórnych, zajęcie węzłów chłonnych oraz powstanie zmian w płucnych.

Następnie zastosowano 2 miesięczne kursy klofarabiny (25 mg/m²/dobę przez 5 dni). Badania PET-CT oraz CT klatki piersiowej wykazały znaczącą redukcję zmian chorobowych. Poprawę odnotowano również w redukcji zmian skórnych oraz zajęcia węzłów chłonnych. Podano 3 kolejne kursy klofarabiny. Okres remisji wynosił 2 miesięcy po zakończeniu terapii.

Ograniczenia analizy

1. Brak dowodów wysokiej jakości (badań RCT, badań z grupą kontrolną). Odnalezione publikacje Sinko 2014 oraz Abraham 2013 stanowią retrospektywne analizy danych. Natomiast publikacja Rodriguez –Galindo 2008 przedstawia opis leczenia pojedynczych pacjentów.
2. Mała liczebność populacji włączonej do badań (maks. 11 pacjentów z LCH).
3. Brak badań o długim okresie obserwacji.

5.3.1. Ostra białaczka szpikowa – dane z raportu AOTM-OT-431-30/2014

Poniżej przedstawiono zaktualizowane wyniki z raportu AOTM-OT-431-30/2014 „Evoltra (klofarabina) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C.92.0)”, opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej z sierpnia 2014 r. Niniejszy raport dotyczy całej populacji dzieci i dorosłych z AML.

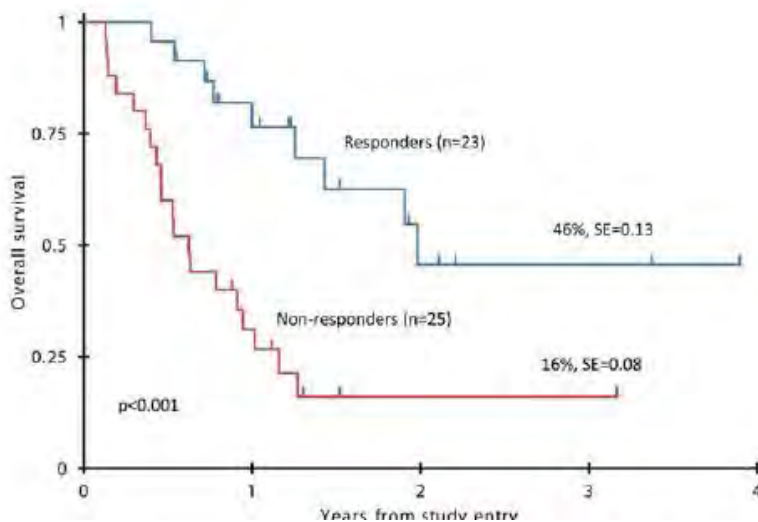
Zgodnie z przedmiotowym zleceniem MZ oceniane wskazanie dotyczy leczenia białaczki szpikowej u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 rok życia, u których zdiagnozowano pierwotnie oporną ostrą białaczkę szpikową lub jej pierwszą wznowę oporną na leczenie II linii oraz u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których stwierdzono drugą wznowę ostrej białaczki szpikowej. W związku z tym, poniżej przedstawiano wyniki dla populacji poniżej 18 r.ż.

Tabela 16. Wyniki skuteczności klinicznej zastosowania klofarabiny w populacji pacjentów z AML

Klofarabina stosowana w monoterapii	
Jeha 2009	ORR = 2% (1/42 dla pacjentów z AML)

	<p>CR = 0%</p> <p>CRp = 2% (1/42)</p> <p>PR = (24%)</p> <p>13 pacjentów przystąpiło do HSCT</p> <p>Mediana przeżycia całkowitego [mc]= bd</p> <p>Mediana przeżycia całkowitego – inne= bd</p> <p>Odnotowano 10 zgonów: 5 pacjentów zmarło w wyn ku progresji choroby, 3 w wyniku posocznicy, 1 w wyn ku wstrząsu i niewydolności wielonarządowej, a 1 w wyn ku zatrzymania krążenia.</p>
Klofarabina stosowana w leczeniu skojarzonym	
Cooper TM 2014 2014	<p>ORR = 45.7%</p> <p>CR = 34% (16/46)</p> <p>CRp = 11% (5/46)</p> <p>Stabilna choroba - 30% (14/46)</p> <p>Progresja choroby - 23% (11/46)</p> <p>Nie odnotowano zgonów wśród pacjentów z AML w ciągu 30 dni leczenia.</p>
Shukla 2014	<p>ORR = 69%</p> <p>CR = 63%</p> <p>CRP = 6%</p> <p>PRa = 12%</p> <p>DP = 19%</p> <p>Spośród 11 <u>pacjentów</u> z CR lub CRP, 9 pacjentów (82%) przystąpiło bezpośrednio do przeszczepu komórek macierzystych (ang. stem cell transplantation, HSCT).</p> <p>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.</p> <p>Odnotowano jeden przypadek zgonu powiązanego z toksycznością po pierwszym cyklu TVTC.</p>

Clo – klofarabina; **Ara-C** – cytarabina; **ALL** – acute lymphoblastic leukaemia - ostra białaczka limfoblastyczna; **AML** – acute myeloid leukaemia - ostra białaczka szpikowa; **ORR** - współczynnik ogólnej remisji, **OR** – overall response - ogólna odpowiedź; **CR** – complete response - całkowita remisja; **CRp** – CR with incomplete platelets recovery - całkowita remisja bez degradacji płytek krwi; **mc** – miesiąc; 1 mc trwa 4,35 tygodnia;



Rysunek 2. Krzywe przeżycia całkowitego pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie schematem klofarabina + cytarabina (krzywa niebieska) oraz pacjentów z brakiem odpowiedzi (na podstawie badania Cooper TM 2014).

5.4. Bezpieczeństwo

5.4.1. Histiocytoza z komórek Langerhansa

Simko 2014

Bezpieczeństwo stosowania klofarabiny oceniano dla grupy 17 pacjentów (mediana okresu obserwacji 10,5 miesiąca). Najczęściej obserwowano występowanie zaburzeń hematologicznych. U wszystkich leczonych pacjentów wystąpiła neutropenia 4 stopnia. U 4 pacjentów odnotowano neutropenię utrzymującą ponad 1 tydzień (zakres 22-75 dni). 7 z 17 (41%) pacjentów wymagało transfuzji płytek krwi. U 5 (29%) wystąpiły

wymioty (3 stopień) oraz u 1 pacjenta wystąpiła konieczność redukcji dawki klofarabiny z powodu nasilenia objawów. 3 pacjentów, u których rozwinęła się infekcja bakteryjna (3 stopień) wymagało antybiotykoterapii. Gorączka wynikająca z zastosowanej terapii wystąpiła u 1 pacjenta. U 1 pacjenta zaobserwowano wystąpienie zespołu przesiąkania włóscinek, obrzęku obwodowego oraz hipoalbuminemię po dwóch cyklach leczenia.

Abraham 2010

U wszystkich badanych pacjentów wystąpiła mielosupresja, regulowana redukcją dawki w kolejnych cyklach. 4 pacjentów dodatkowo otrzymywało filgrastym w celu redukcji neutropenii. Stopień i czas trwania mielosupresji różnił się w zależności od cyklu i pacjenta. Niemniej, Pacjenci, u których zmiany występowały wymagali więcej transfuzji. U jednego pacjenta odnotowano przejściowe podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych oraz hiperbilirubinemię po pierwszym i drugim cyklu podania klofarabuiny. U 3 pacjentów wystąpiła bakteremia. Najczęstszą przyczyną hospitalizacji w skutek wystąpienia działań niepożądanych była neutropenia.

5.4.2. Ostra białaczka szpikowa – dane z raportu AOTM-OT-431-30/2014 – dla populacji pediatrycznej

Poniżej przedstawiono zaktualizowane wyniki raportu AOTM-OT-431-30/2014 dotyczące populacji pediatrycznej.

Do analizy bezpieczeństwa włączono jednoramienne badania dotyczące populacji pediatrycznej w których raportowano działania niepożądane związane ze stosowaniem klofarabiny w monoterapii oraz terapii skojarzonej.

Tabela 17. 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 niehamatologicznej w cyklu I: zakażenia pasożytnicze (47%), neutropenia z gorączką (41%), hypokalemia (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 18. Działania toksyczne w grupie pacjentów pediatrycznych leczonych schematem TVTC (topotekan + winorelbina + tiotepa + klofarabina (na podstawie publikacji Shukla 2014).

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

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 bakteryjną 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 19. Działania toksyczne w grupie pacjentów pediatrycznych leczonych klofarabiną w monoterapii (na podstawie publikacji Jeha 2009).

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

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

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).

5.4.3. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa w oparciu o Charakterystyki Produktów Leczniczych

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

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),

Charakterystyka Produktu Leczniczego - Evoltra

Działania niepożądane

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

Niemal u wszystkich (98%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, uznane przez badaczy jako związane ze stosowaniem klofarabiny. Najczęściej opisywano: nudności (61%), wymioty (59%), gorączkę z neuropatią (35%), ból głowy (24%), wysypkę (21%), biegunkę (20%), świąd (20%), gorączkę (19%), zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej (15%), przewlekłe zmęczenie (14%), lęk

(12%), zapalenie błon śluzowych (11%) i uderzenia gorąca (11%). U 68 (59%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane związane z klofarabiną. Po podaniu klofarabiny w dawce 52 mg/m² na dobę jeden pacjent odstąpił od leczenia ze względu na hiperbilirubinemię 4. stopnia nasilenia, która została uznana za związaną ze stosowaniem klofarabiny. Trzech pacjentów zmarło wskutek następujących zdarzeń niepożądanych uznanych przez badacza jako związane z leczeniem klofarabiną: niewydolność oddechowa, uszkodzenie komórek wątrobowych i zespół przeziębienia włośniczek (jedna osoba), posocznica i niewydolność wielonarządowa (jedna osoba) oraz wstrząs septyczny i niewydolność wielonarządowa (jedna osoba).

Raport EMA – SCIENTIFIC DISCUSSION (SD)

Bezpieczeństwo

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

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

Działania niepożądane związane ze stosowaniem leku obejmują: nudności, wymioty, toksyczość hematologiczną, gorączkę, neutropenię, toksyczość 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

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/m²) w połączeniu z etopozydem (100 mg/m²) i cyklofosfamidem (440 mg/m²). Hepatotoksyczność była zgłaszana w badaniach 1/2 fazy, dotyczących stosowania klofarabiny u dzieci i młodzieży z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną

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

W informacjach z lutego 2011 roku na temat bezpieczeństwa klofarabiny FDA opierając się na wynikach najnowszych badań dotyczących klofarabiny podawanej w terapii skojarzonej z etopozydem

i cyklofosfamidem, wymienia jako najczęstsze działania niepożądane: neutropenię, gorączkę, hipotensję, sepsę i zapalenie płuc. U 2% pacjentów przerwano leczenie w związku z występowaniem działań niepożądanych, w tym hiperbilirubinemii 4 stopnia. Wskazuje się na ograniczanie wiarygodności wyników związane wielkością prób oraz brak randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych dotyczących profilu bezpieczeństwa klofarabiny.

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

W 2013 FDA (Center for Drug Evaluation and Research (CDER)) dokonał zmiany w charakterystyce produktu leczniczego 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 złuszczające choroby

Interakcji z innymi lekami

Nie przeprowadzono badań in-vivo dotyczących interakcji klofarabiny.

Szczególnych grup pacjentów:

- Pacjenci z niewydolnością nerek

Należy zmniejszyć początkową dawkę 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 klofarabina 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>

5.5. Podsumowanie analizy klinicznej

5.5.1. Histiocytoza z komórek Langerhansa

Do przeglądu włączono 3 publikacje: Simko 2014 – retrospektywną analizę danych z leczenia klofarabiną 11 pacjentów z histiocytozą z komórek Langerhansa, 4 pacjentów z rozsianą żółtakoziarniniakowatością młodzieńczą, 3 pacjentów z zespołem Rosai-Dorfmana; Abraham 2013 – retrospektywną analizę danych z leczenia 6 pacjentów z oporną na leczenie z histiocytozą z komórek Langerhansa oraz Rodriguez-Galindo 2008 – opis leczenia 2 pacjentów z wieloukładową z histiocytozą z komórek Langerhansa.

Sinko 2014

U 8 z 11 pacjentów z LCH odnotowano poprawę stanu zdrowia po dwóch cyklach leczenia klofarabiną. U pozostałych trzech, odpowiedź na leczenie nie była jednoznaczna. 7 pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie po skończonej terapii. U 2 pacjentów wystąpiła progresja choroby; 2 nadal otrzymywało terapię w momencie publikacji wyników. 1-roczny odsetek przeżyć bez progresji choroby oraz przeżycie całkowite oszacowano odpowiednio na poziomie 76% oraz 91%.

Opisy leczenia przypadków Abraham 2013 oraz Rodriguez-Galindo 2008 również wskazują na aktywność klofarabiny jako terapii ratunkowej w leczeniu nawrotowej, wieloukładowej LCH.

Do głównych ograniczeń analizy należą: brak dowodów wysokiej jakości (badań RCT, badań z grupą kontrolną), mała liczebność włączanej populacji oraz krótki okres obserwacji we włączonych badaniach. Odnalezione publikacje Sinko 2014 oraz Abraham 2013 stanowią retrospektywne analizy danych. Natomiast publikacja Rodriguez –Galindo 2008 przedstawia opis leczenia pojedynczych pacjentów.

5.5.2. Ostra białaczka szpikowa

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 posocznicy, 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.

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. Analiza ekonomiczna

6.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową Evoltry (klofarabiny) w populacjach pacjentów opisanych w zleceniu MZ.

6.2. Metodyka i model analizy ekonomicznej

Z uwagi na brak wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność kliniczną klofarabiny w populacji zgodnej z wnioskowaną (brak badań bezpośrednio porównujących z grupą kontrolną), nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji. W związku z tym, przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji stosowania klofarabiny dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskiem.

Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie opłacalności stosowania chemioterapii opartej o klofarabinę u pacjentów w rozpoznaniach:

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

Technika analityczna

Wykonano analizę kosztów-konsekwencji.

Porównywane interwencje

Nie odnaleziono badań porównujących wnioskowaną substancję z aktywnym schematem leczenia we wnioskowanych wskazaniach, w związku z czym nie wybrano komparatora.

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi oraz wnioskowaniem opartym o analizę publikacji włączonych do przeglądu analizy klinicznej za potencjalną opcję leczenia:

- w leczeniu nawrotowej, wieloukładowej histiocytozy z komórek Langerhansa w trzeciej linii leczenia: uznano chemioterapię opartą o kladrybinę (lek refundowany na terenie Polski w analizowanym wskazaniu) oraz wymieniany przez rekomendacje w terapii histiocytozy z komórek Langerhansa).
- w leczeniu wznowy ostrej białaczki szpikowej lub ostrej białaczki szpikowej odpornej na leczenie u dzieci i młodzieży uznano cytarabinę (w publikacji Cooper 2014: schemat klofarabina + cytarabina, w publikacji Jeha 2009: monoterapię klofarabiną)

Perspektywa

Analizę kosztów konsekwencji przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która jest perspektywą tożsamą z perspektywą wspólną – płatnika i świadczeniobiorcy.

Horyzont czasowy

Horyzont czasowy ustalono na 1 cykl trwania terapii. Uzasadnieniem takiego wyboru jest różna długość trwania terapii ze względu zarówno na czas trwania cyklu terapii dla porównywanych interwencji, jak również różną liczbę cykli, którym poddawani są poszczególni pacjenci.

Dyskontowanie

Z uwagi na to, że przyjęty horyzont czasowy jest krótszy od jednego roku, odstąpiono od dyskontowania poniesionych kosztów.

Koszty

Terapia pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z wnioskowanymi wskazaniami może obejmować różne interwencje stosowane w monoterapii lub jako terapia wielolekowa. Na jednostkowy koszt terapii składa się: koszt leku, koszt diagnostyki i monitorowania leczenia, koszt leczenia działań niepożądanych oraz koszt podania leku, przy czym decydującym kosztem różniącym całkowite koszty porównywanych terapii jest koszt leku.

6.3. Wyniki analizy ekonomicznej

Tabela 20 Zestawienie konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem klofarabiny u pacjentów z AML

Klofarabina stosowana w monoterapii	
Jeha 2009	ORR = 2% (1/42 dla pacjentów z AML) CR = 0% CRp = 2% (1/42) PR = (24%) 13 pacjentów przystąpiło do HSCT Mediana przeżycia całkowitego [mc]= bd Mediana przeżycia całkowitego – inne= bd Odnotowano 10 zgonów: 5 pacjentów zmarło w wyn ku progresji choroby, 3 w wyniku posocznicy, 1 w wyn ku wstrząsu i niewydolności wielonarządowej, a 1 w wyniku zatrzymania krążenia.
Klofarabina stosowana w leczeniu skojarzonym	
Cooper TM 2014 2014	ORR = 45.7% CR = 34% (16/46) CRp = 11% (5/46) Stabilna choroba - 30% (14/46) Progresja choroby - 23% (11/46) Nie odnotowano zgonów wśród pacjentów z AML w ciągu 30 dni leczenia.
Shukla 2014	ORR = 69% CR = 63% CRP = 6% PRa = 12% DP = 19% Spośród 11 pacjentów z CR lub CRP, 9 pacjentów (82%) przystąpiło bezpośrednio do przeszczepu komórek macierzystych (ang. stem cell transplantation, HSCT). Dwóch chorych (12-letnia dziewczynka z nawrotową AML oraz 16-letni chłopiec z nawrotową ALL) uzyskało całkowitą remisję po jednym cyklu TVTC, ale nie byli oni w stanie otrzymywać drugiego cyklu leczenia lub podejść do HSCT z powodu toksyczności. Odnotowano jeden przypadek zgonu powiązanego z toksycznością po pierwszym cyklu TVTC.

Tabela 21. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem klofarabiny u pacjentów z LCH (na podstawie publikacji Sinko 2014)

Klofarabina stosowana w monoterapii	
Sinko 2014	OS= 91% PFS=76% CR= 73% Odnotowano jeden przypadek zgonu. Mediana okresu obserwacji wynosi 10,5 miesiąca.

Tabela 22. Podsumowanie kosztów różniących na 1 cykl terapii – LCH.

Schemat chemioterapii	Cena z mg	Dawkowanie (min-max)	Koszty leku / 1 cykl / PLN
kladrybina	51,8 zł	5mg/m ² /dobę przez 5 dni (badanie Weitzman 2009)	1541,08
klofarabina	362,5 zł	50 mg/m ² /dobę przez 5 dni (badania Stinko	107 855,65

Schemat chemioterapii	Cena z mg	Dawkowanie (min-max)	Koszty leku / 1 cykl / PLN
		2014 uwzględnione w analizie klinicznej)	

Tabela 23. Podsumowanie kosztów różniących na 1 cykl terapii – AML u dzieci.

Schemat chemioterapii	Cena z mg	Dawkowanie (min-max)	Koszty leku / 1 cykl / PLN (min-max)
cytarabina	0,088 zł	200 mg/m ² /dobę przez 5 dni (ChPL)	105,20
klofarabina	362,5 zł	klofarabina: 52 mg/m ² /dobę przez 5 dni (Jeha 2009)	112 169,9
klofarabina+ cytarabina	-	klofarabina: 52 mg/m ² /dobę przez 5 dni cytarabina: 1 g/m ² /dobę przez 5 dni (badanie Cooper 2014 uwzględnione w analizie klinicznej oraz ChPL Evlotra)	112 695,9

Ograniczenia

Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty zakupu substancji czynnych. Oszacowanie nie zawiera kosztów leczenia pacjenta w przypadku, gdy leczenie nie wykaże 100% skuteczności, a także nie obejmuje kosztów leczenia działań niepożądanych leków.

Oszacowania dokonano na podstawie dawkowania z odnalezionych badań i rekomendacji (brak wnioskowanego wskazania wśród zarejestrowanych wskazań leku), ceny hurtowej brutto substancji na podstawie ostatniego Obwieszczenia MZ.

Ze względu na niewystarczające dane na temat dawkowania, długości trwania terapii we wskazaniach określonych w zleceniu poniższe oszacowanie obarczone jest dużą niepewnością.

6.4. Podsumowanie analizy ekonomicznej

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną klofarabiny z komparatorem w populacji zgodnej z wnioskowaną, nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji. W związku z tym, przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji stosowania klofarabiny dla populacji pacjentów z LCH i populacji pediatrycznej z AML.

Analiza kliniczna dla wskazania wykonana na bazie badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, w których klofarabinę w ocenianych wskazaniach stosowano głównie w terapii skojarzonej wykazała, iż stosowanie rytuksymabu wiązało się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie odnoszącej się przede wszystkim do uzyskaniu całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie oraz przeżycia wolnego od progresji choroby.

Wyniki analizy wskazują, iż 1 cykl terapii klofarabiną odpowiednio w leczeniu LCH (monoterapia) i AML u pacjentów pediatrycznych (monoterapia) będzie się wiązał z następującymi kosztami z perspektywy płatnika publicznego: 107 855,65 zł oraz 112 169,9zł.

7. Analiza wpływu na budżet

7.1.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Produkt leczniczy Evoltra, clofarabinum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml, EAN 5909990710997 jest obecnie refundowany w ramach chemioterapii we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. Zestaw wskazań refundowanych podano w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014.

Tabela 24. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną doksorubicyna liposomalna niepegylowana wg Obwieszczenia MZ Dz.U.14.42.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	Zał	PO	WDŚ
Doxorubicinum; 1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum								

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	Zał	PO	WDS
Evoltra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990710997	6 905,52	7 250,80	7 250,80	C.66	bezpłatne	0 zł
UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – Cena hurtowa brutto; WLF – Wysokość limitu finansowania; PO – Poziom odpłatności; WDS – Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, Zródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych								

Natomiast we wskazaniu ostrobiałaczka szpikowa, klofarabina jest finansowana w ramach chemioterapii niestandardowej. Zgodnie z przekazanymi danymi otrzymanymi od NFZ, w 2012 roku w ramach chemioterapii niestandardowej zgodę na refundację leczenia klofarabiną we wskazaniu 92.0 otrzymało 10 pacjentów (w tym 7 poniżej 18 r.ż.), a łączny koszt leczenia wyniósł 1 132 515,82 PLN, w 2013 roku zgodę otrzymało 2 pacjentów (w tym jeden poniżej 18 r.ż.), 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.

Podsumowując, w latach 2012-2014 udzielono 9 zgód na refundację leczenia klofarabiną pacjentów poniżej 18 r.ż we wskazaniu C92.0, a łączny koszt 2012-2014 wyniósł 1 015 566,02 PLN.

Nie otrzymano danych dla wskazania D76.0.

7.2. Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii

Oszacowania dokonano na podstawie dawkowania z odnalezionych badań (brak wnioskowanego wskazania wśród zarejestrowanych wskazań leku), ceny hurtowej brutto substancji na podstawie ostatniego Obwieszczenia MZ oraz populacji opisanej w epidemiologii problemu zdrowotnego i danych NFZ.

Niemniej, ze względu na niewystarczające dane na temat dawkowania, długości trwania terapii, liczebności populacji (w tym brak informacji dotyczącej odsetka pacjentów stosujących klofarabinę w monoterapii bądź w skojarzeniu) we wskazaniach określonych w zleceniu, poniższe oszacowanie obarczone jest dużą niepewnością.

Tabela 25. Zestawienie danych dotyczących oszacowania rocznych kosztów stosowania klofarabiny w leczeniu LCH.

Wariant	Dawka	Cena za dawkę / PLN	Ilość cykli w roku	Populacja
podstawowy	50 mg/m ² /dobę	362,5 za mg	6	10
minimalny	50 mg/m ² /dobę	362,5 za mg	2	2
maksymalny	50 mg/m ² /dobę	362,5 za mg	8	39

Tabela 26. Zestawienie danych dotyczących oszacowania rocznych kosztów stosowania klofarabiny w leczeniu AML w populacji pediatrycznej.

Wariant	Dawka	Cena za dawkę / PLN	Ilość cykli w roku	Populacja
podstawowy	52 mg/m ² /dobę	362,5 za mg	3	9
minimalny	52 mg/m ² /dobę	362,5 za mg	2	2
maksymalny	52 mg/m ² /dobę	362,5 za mg	5	43

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania wnioskowanych technologii lekowych w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce. Szczegółowe wartości przedstawia poniższa tabela.

Tabela 27. Roczne koszty stosowania wnioskowanych technologii z perspektywy płatnika publicznego – AML w populacji pediatrycznej.

Interwencja	Wskazanie	Wariant	Roczny koszt terapii / PLN
klofarabina	Leczenie wznowy ostrej białaczki szpikowej lub ostrej białaczki szpikowej odpornej na leczenie u dzieci	podstawowy	6 470 625
		minimalny	431 375
		maksymalny	33 647 250

Tabela 28. Roczne koszty stosowania wnioskowanych technologii z perspektywy płatnika publicznego – LCH.

Interwencja	Wskazanie	Wariant	Roczny koszt terapii / PLN
klofarabina	Leczenie wznowy ostrej białaczki szpikowej lub ostrej białaczki szpikowej odpornej na leczenie u dzieci	podstawowy	3 028 252,5
		minimalny	448 630

Interwencja	Wskazanie	Wariant	Roczny koszt terapii / PLN
		maksymalny	24 113 863

7.3. Ograniczenia i wnioski

Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty zakupu substancji czynnych. Oszacowanie nie zawiera kosztów leczenia pacjenta w przypadku, gdy leczenie nie wykaże 100% skuteczności, a także nie obejmuje kosztów leczenia działań niepożądanych leków.

Oszacowanie populacji jest bardzo ogólne i ze względu na specyfikę refundacji leków we wskazaniach pozarejestacyjnych obarczone jest dużą niepewnością.

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania klofarabiny odpowiednio we wskazaniach: leczenie wznowy ostrej białaczki szpikowej lub ostrej białaczki szpikowej odpornej na leczenie u dzieci oraz leczenie nawrotowej, wieloukładowej histiocytozy z komórek Langerhansa w trzeciej linii leczenia, będzie się wiązało odpowiednio z dodatkowymi nakładami rocznymi rzędu 6,5 mln PLN (431 tys PLN – 33,6 mln PLN), 3 mln PLN (449 tys PLN – 24 mln PLN) z perspektywy płatnika publicznego.

8. Podsumowanie

Przedmiot wniosku

W dniu 25.11.2014 r., wpłynęło do Agencji zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowania opinii Rady Przejrzystości oraz materiałów analitycznych AOTM odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.). Niniejsze opracowanie dotyczy zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Evoltra, clofarabinum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml, EAN 5909990710997 we wskazaniach:

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

Problem zdrowotny

D76.0 Histiocytoza z komórek Langerhansa

Według klasyfikacji nowotworów układu chłonnego Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2008 roku histiocytoza z komórek Langerhansa (LCH, Langerhans cell histiocytosis) należy do grupy nowotworów z komórek histiocytarnych i dendrytycznych. Charakteryzują ją klonalna proliferacja zmienionych morfologicznie komórek wykazujących fenotypowe cechy wspólne z komórkami Langerhansa czyli pierwotnymi komórkami naskórka prezentującymi antygen. Ostatnie doniesienia dostarczają dowodów na to, że w niektórych przypadkach LC pochodzą z plazmocytoidalnych monocytów, a nie z komórek epidermalnych.

Częstość zachorowań na LCH według różnych zestawień ocenia się na 1–2 do 8–9 przypadków na milion osób z ogólnej populacji na rok, z przewagą zachorowań u mężczyzn (3,7:1).

C92.0 Ostra białaczka szpikowa

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 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. 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

W leczeniu wieloukładowej, odpornej LCH, przebiegającej z uogólnionymi zmianami skórnymi i kostnymi, limfadenopatią, hepatosplenomegalią, zajęciem płuc i szpiku kostnego oraz pancytopenią we krwi obwodowej podejmowane są próby terapii skojarzonej opartej na winblastynie, prednizonie i merkaptopurynie lub leczenia za pomocą metotreksatu dożylnie (w okresie indukcji), a następnie doustnie (w kontynuacji). W przypadku braku odpowiedzi po 6 tygodniach zaleca się wdrożenie terapii ratunkowej z zastosowaniem dużych dawek cytarabiny i kladrybiny. U części chorych z niezadowolającą odpowiedzią na terapię ratunkową, szczególnie z dysfunkcją hematopoezy, należy rozważyć wykonanie allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

W populacji pediatrycznej zalecane jest leczenie zgodnie z programem AML BFM Interim 2004, stosowanym od 2006 roku w ośrodkach Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków. Ogólne zasady terapii obejmują z reguły: cytoredukcję (u pacjentów z liczbą krwinek białych > 50 000/mm³), leczenie indukcyjne, a następnie dwufazową lub blokową konsolidację, intensyfikację leczenia w grupie wyższego ryzyka, zapobieganie białaczce OUN i leczenie podtrzymujące oraz postępowanie wspomagające.

W populacji pediatrycznej w przypadku wznowy późnej stosuje się chemioterapię opartą na fludarabinie, cytarabinie lub większej liczbie leków (mitoksantron, etopozyd, idarubicyna).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

D76.0 histiocytoza z komórek Langerhansa

U 8 z 11 pacjentów z LCH odnotowano poprawę stanu zdrowia po dwóch cyklach leczenia klofarabiną. U pozostałych trzech, odpowiedź na leczenie nie była jednoznaczna. 7 pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie po skończonej terapii. U 2 pacjentów wystąpiła progresja choroby; 2 nadal otrzymywało terapię w momencie publikacji wyników. 1-roczny odsetek przeżyć bez progresji choroby oraz przeżycie całkowite oszacowano odpowiednio na poziomie 76% oraz 91%.

Opisy leczenia przypadków Abraham 2013 oraz Rodriguez-Galindo 2008 również wskazują na aktywność klofarabiny jako terapii ratunkowej w leczeniu nawrotowej, wieloukładowej LCH.

Do głównych ograniczeń analizy należą: brak dowodów wysokiej jakości (badań RCT, badań z grupą kontrolną), mała liczebność włączonej populacji oraz krótki okres obserwacji we włączonych badaniach. Odnalezione publikacje Sinko 2014 oraz Abraham 2013 stanowią retrospektywne analizy danych. Natomiast publikacja Rodriguez –Galindo 2008 przedstawia opis leczenia pojedynczych pacjentów.

C92.0 Ostra białaczka szpikowa

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 posocznicy, 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.

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).

Analiza ekonomiczna

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną klofarabiny z komparatorem w populacji zgodnej z wnioskowaną, nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji. W związku z tym, przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji stosowania klofarabiny dla populacji pacjentów z LCH i populacji pediatrycznej z AML.

Analiza kliniczna dla wskazania wykonana na bazie badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, w których klofarabinę w ocenianych wskazaniach stosowano głównie w terapii skojarzonej wykazała, iż stosowanie rytuksymabu wiązało się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie odnoszącej się przede wszystkim do uzyskaniu całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie oraz przeżycia wolnego od progresji choroby.

Wyniki analizy wskazują, iż 1 cykl terapii klofarabiną odpowiednio w leczeniu LCH (monoterapia) i AML u pacjentów pediatrycznych (monoterapia) będzie się wiązał z następującymi kosztami z perspektywy płatnika publicznego: 107 855,65 zł oraz 112 169,9 zł.

Oszacowanie jest bardzo ogólne i ze względu na specyfikę refundacji produktów leczniczych we wskazaniach off-label obarczone jest dużą niepewnością.

Analiza wpływu na budżet

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 ostro białaczka szpikowa, klofarabina jest finansowana w ramach chemioterapii niestandardowej.

Zgodnie z przekazanymi danymi otrzymanymi od NFZ, w 2012 roku w ramach chemioterapii niestandardowej zgodę na refundację leczenia klofarabiną we wskazaniu 92.0 otrzymało 10 pacjentów (w tym 7 poniżej 18 r.ż.), a łączny koszt leczenia wynosił 1 132 515,82 PLN, w 2013 roku zgodę otrzymało 2 pacjentów (w tym jeden poniżej 18 r.ż.), 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.

Podsumowując, w latach 2012-2014 udzielono 9 zgód na refundację leczenia klofarabiną pacjentów poniżej 18 r.ż we wskazaniu C92.0, a łączny koszt 2012-2014 wyniósł 1 015 566,02 PLN.

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania klofarabiny odpowiednio we wskazaniach: leczenie wznowy ostrej białaczki szpikowej lub ostrej białaczki szpikowej odpornej na leczenie u dzieci oraz leczenie nawrotowej, wieloukładowej histiocytozy z komórek Langerhansa w trzeciej linii leczenia, będzie się wiązało odpowiednio z dodatkowymi nakładami rocznymi rzędu 6,5 mln PLN (431 tys PLN – 33,6 mln PLN), 3 mln PLN (449 tys PLN – 24 mln PLN) z perspektywy płatnika publicznego

Rekomendacje

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 dokumenty odnoszące się do rekomendowanych terapii stosowanych w leczeniu ostrej białaczki szpikowej w populacji ogólnej. Jedna z odnalezionych rekomendacji (międzynarodowy konsensus ekspertów) wymienia klofarabinę jako terapię ratunkową w leczeniu nawrotu, białaczki odpornej na leczenie po niepowodzeniu chemioterapii reindukującej u pacjentów pediatrycznych (Creutzig 2014).

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.

9. Piśmiennictwo

Abla 2010	Abla O, Egeler RM, Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: Current concepts and treatments. <i>Cancer Treat Rev.</i> 2010 Jun;36(4):354-9. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.02.012. Epub 2010 Feb 25.
Abraham 2013	Abraham A., Alsultan A., Jeng M., Rodriguez-Galindo C., Campbell PK., Clofarabine salvage therapy for refractory high-risk langerhans cell histiocytosis. <i>Pediatr Blood Cancer.</i> 2013 Jun;60(6):E19-22. Epub 2012 Dec 19.
Chpl Evoltra	Charakterystyka produktu leczniczego Evoltra
Cooper TM 2014	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. <i>Cancer.</i> 2014 Aug 15;120(16):2482-9. doi: 10.1002/cncr.28674. Epub 2014 Apr 25.
Creutzig 2013	Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, de Bont E, Harbott J, Hasle H, Johnston D, Kinoshita A, Lehnbecher T, Leverger G, Mejstrikova E, Meshinchi S, Pession A, Raimondi SC, Sung L, Sary J, Zwaan CM, Kaspers GJ, Reinhardt D; AML Committee of the International BFM Study Group. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. <i>Blood.</i> 2012 Oct 18;120(16):3187-205
Girschikofsky 2013	Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, Chu A, Doberauer C, Fichter J, Haroche J, Kaltsas GA, Makras P, Marzano AV, de Menthon M, Micke O, Passoni E, Seegenschmiedt HM, Tazi A, McClain KL. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net, Orphanet J Rare Dis. 2013 May 14;8:72.
Jeha 2009	Jeha S, Razzouk. 2009. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 27:4392-4397.
Minkov 2009	Minkov M, Grois N, McClain K, Nanduri V, Rodriguez-Galindo C, Simonitsch-Klupp I, Visser J, Weitzmann S, Whitlock J, Windebank K: Langerhans Cell Histiocytosis - Histiocyte Society Evaluation and Treatment Guidelines. 2009
NCCN 2014	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2014
Raport AOTM-OT-431-30/2014	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
PUO 2013	Histiocytoza. Krzysztof Lewandowski, Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013; 2(2):975-980.
Rodriguez-Galindo 2008	Rodriguez-Galindo C., Jeng M., Khuu P., McCarville MB., Jeha S., Clofarabine in refractory Langerhans cell histiocytosis., <i>Pediatr Blood Cancer.</i> 2008;51(5):703.
Shukla 2014	Shukla, N. K. 2014. Phase II trial of clofarabine with topotecan, vinorelbine, and thiotepa in pediatric patients with relapsed or refractory acute leukemia. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> 61:431-435.
Szczeklik 2013	Szczeklik A red. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2013. Wydaw. Medycyna Praktyczna 2013.
Wietzman 2009	2'-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) as salvage therapy for Langerhans cell histiocytosis (LCH). results of the LCH-S-98 protocol of the histiocyte society, <i>Pediatric Blood & Cancer</i> Volume 53, Issue 7, pages 1271–1276, 15 December 2009
Wilejto 2012	Wilejto M., Abla O., Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease. <i>Curr Opin Rheumatol.</i> 2012 Jan;24(1):90-6.

10. Strategia wyszukiwania informacji

10.1. Histiocytoza z komórek Langerhansa

Tabela 29. Strategia i wyniki wyszukiwania informacji ICD: Medline (Ovid), (data dostępu 2014.11.21).

#	Wyszukiwanie	Wyniki
1	clofarabine.mp. or exp clofarabine/	394
2	(CAFdA or clofarex or clolar or evoltra).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	23
3	1 or 2	396
4	exp Langerhans cell histiocytosis/	7131
5	("acute reticuloendotheliosis" or "aleukemic reticulosis" or "granulomatosis langerhans cell" or "histiocytosis X" or "histiocytosis langerhans-cell" or "infectious reticulo endotheliosis" or "infectious reticuloendotheliosis" or "langerhans cell granuloma" or (letterer and (reticulose or (christian and disease))) or ((letterer-siwe or (letterer and (siwe or siwe))) and (syndrome or disease or reticulosis)) or malignant reticulosis or (reticuloendotheliosis and infectious) or (reticulosis and (maligna or x or histiocytic)) or (xanthoma and juvenile)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	5917
6	4 or 5	8276
7	3 and 6	4

Tabela 30. Strategia i wyniki wyszukiwania informacji ICD: Embase (Ovid), (data dostępu 2014.11.21).

#	Wyszukiwanie	Wyniki
1	clofarabine.mp. or exp clofarabine/	1445
2	(CAFdA or clofarex or clolar or evoltra).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	179
3	1 or 2	1455
4	exp Langerhans cell histiocytosis/	861
5	("acute reticuloendotheliosis" or "aleukemic reticulosis" or "granulomatosis langerhans cell" or "histiocytosis X" or "histiocytosis langerhans-cell" or "infectious reticulo endotheliosis" or "infectious reticuloendotheliosis" or "langerhans cell granuloma" or (letterer and (reticulose or (christian and disease))) or ((letterer-siwe or (letterer and (siwe or siwe))) and (syndrome or disease or reticulosis)) or malignant reticulosis or (reticuloendotheliosis and infectious) or (reticulosis and (maligna or x or histiocytic)) or (xanthoma and juvenile)).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	3992
6	4 or 5	4801
7	3 and 6	18

10.1.1. Ostra białaczka szpikowa

Tabela 31. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie PubMed. (data dostępu: 2014.12.02)

#	Wyszukiwanie	Wyniki
13	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 2014/08/08 to 2014/12/02	6

#	Wyszukiwanie	
12	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 collar OR evoltra OR Clofarex[Title/Abstract]))) Filters: Child: birth-18 years	33
11	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])))	155
10	Search ((clofarabine[Supplementary Concept]) OR ((clofarabine OR Cl-F-ara-A OR Clolar OR Evoltra OR Clofarex[Title/Abstract])))	360
9	Search ((clofarabine OR Cl-F-ara-A OR Clolar OR Evoltra OR Clofarex[Title/Abstract]))	350
8	Search clofarabine[Supplementary Concept]	244
7	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]))	61685
6	Search ((Acute*[Title/Abstract]) AND ((Myeloid OR Myelogenous OR Myeloblastic OR Myelocytic OR Nonlymphoblastic OR Nonlymphocytic[Title/Abstract]))) AND Leukemia*[Title/Abstract]	37799
5	Search Leukemia*[Title/Abstract]	172003
4	Search (Myeloid OR Myelogenous OR Myeloblastic OR Myelocytic OR Nonlymphoblastic OR Nonlymphocytic[Title/Abstract])	120473
3	Search Acute*[Title/Abstract]	898756
2	Search Acute myeloid leukemia[Title/Abstract]	17576
1	Search "Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]	43445

Tabela 32. Strategia i wyniki wyszukiwania informacji ICD: Embase (Ovid).(data dostępu: 2014.12.02)

#	Wyszukiwanie	Wyniki
1	exp acute granulocytic leukemia/	43594
2	Acute myeloid leukemia.ti,ab,kw.	23977
3	"Acute*".ti,ab,kw.	949686
4	(Myeloid or Myelogenous or Myeloblastic or Myelocytic or Nonlymphoblastic or Nonlymphocytic).ti,ab,kw.	93236
5	"Leukemia*".ti,ab,kw.	164616
6	3 and 4 and 5	38074
7	1 or 2 or 6	55367
8	clofarabine.mp. or exp clofarabine/	1446
9	(CAFdA or clofarex or clolar or evoltra).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	179
10	9 or 10	1456
11	7 and 11	708
12	limit 11 to yr="2014 -Current"	74