



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji**

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 wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Nr: BOR.434.7.2016

Data ukończenia: kwiecień 2016

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AML	Ostra białaczka szpikowa (ang. Acute Myeloid Leukemia)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
HAS	Haute Autorité de Santé
HSETG	Histiocyte Society Evaluation and Treatment Guidelines
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
LCH	Histiocytoza z komórek Langerhansa (ang. Langerhans cell histiocytosis)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCI	National Cancer Institute
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TVTC	clofarabinum +topotecanum+vinorebinum+thiotepa
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	3
1. Informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	5
2.1. Technologia oceniania	5
2.1.1. Informacje podstawowe	6
2.1.2. Wskazania zarejestrowane	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
2.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	7
2.2. Problem zdrowotny	10
2.3. Technologie alternatywne	10
2.4. Opinie eksperckie	15
2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
2.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	17
3. Analiza kliniczna	18
3.1. Metodologia analizy klinicznej	18
3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	19
3.3. Ograniczenia	24
4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	24
4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	25
5. Kluczowe informacje i wnioski	25
6. Źródła	29
7. Załączniki	30
7.1. Strategie wyszukiwania Agencji	30
7.1. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia	34

1. Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

2016-03-24
PLA.4600.205.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

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

Typ zlecenia: Zlecenie 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. z 2015 poz. 345) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581)

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

Oceniana technologia medyczna:

Nazwa substancji	Nazwa handlowa leku, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Clofarabinum	Evoltra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990710997

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Evoltra (clofarabinum)
Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 23.03.2016, znak PLA.4600.205.2016.1.ISU (data wpływu do AOTMiT 24.03.2016), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leków zawierających substancje czynną **klofarabina (clofarabinum)** w następującym wskazaniach pozarejestacyjnych:

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

Tryb zlecenia: Zlecenie 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. z 2015 poz. 345) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581)

W dniu 24.03.2016 wystąpiono z prośbami o opinie w przedmiotowej sprawie do czterech ekspertów klinicznych. Nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej w przedmiotowym zleceniu.

Pismem z dn. 24.03.2016, znak BOR.434.7.2016.ES wystąpiono do NFZ z prośbą o dane, na które nie otrzymano odpowiedzi.

Dodatkowe informacje:

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację opracowania „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”, raport nr AOTM-RK-434-6/2014.

Powyższe opracowanie stanowi niezbędny załącznik do niniejszego opracowania.

Szczegółowe zestawienie produktów objętych zleceniem MZ przedstawia poniższa tabela.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną clofarabinum objęte zleceniem MZ (PLA.4600.205.2016.1.ISU).

Nazwa substancji	Nazwa leku	Postać	Dawka	Jednostka dawki	Zawartość opakowania	Kod EAN
Clofarabinum	Evoltra	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1	mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990710997

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. w załączniku C znajduje się 1 preparat zawierający clofarabinum refundowany w ramach zakresu wskazań C.66.a. (ICD-10: C91.0 ostra białaczka limfoblastyczna w przypadku: leczenia 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) i C.66.b (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).

2.1. Technologia oceniana

2.1.1. Informacje podstawowe

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące ocenianej interwencji na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego EVOLTRA (clorfarabinum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml).

Tabela 2. Charakterystyka ocenianej interwencji – EVOLTRA (clorfarabinum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml) (ChPL EVOLTRA).

Kategoria	Opis
Substancja czynna	clorfarabinum
Kod ATC	L 01 BB 06
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, antymetabolity
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu
Droga podania	Podanie dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Klofarabina jest antymetabolitem nukleozydu puryn. Uważa się, że aktywność przeciwnowotworowa klofarabiny wynika z 3 mechanizmów:</p> <ul style="list-style-type: none">– Zahamowanie polimerazy DNA α powodujące zatrzymanie wydłużania łańcucha DNA i (lub) syntezy/naprawy DNA.– Zahamowanie reduktazy rybonukleotydu wraz z obniżeniem puli komórkowych trifosforanów deoksyrybonukleotydu (dNTP).– Przerwanie integralności błony mitochondriów z uwolnieniem cytochromu C i innych czynników proapoptycznych prowadzące do zaprogramowanej śmierci komórek nawet w przypadku limfocytów nie dzielących się. <p>Klofarabina musi najpierw przeniknąć lub zostać przetransportowana do komórek docelowych, gdzie za pośrednictwem kinaz wewnątrzkomórkowych ulega sekwencyjnej fosforylacji do mono- i difosforanów a na końcu do aktywnego koniugatu klofarabina 5'-trifosforanu. Klofarabina wykazuje duże powinowactwo do jednego z aktywujących enzymów fosforylujących – kinazy deoksycytydynowej, która przekracza powinowactwo naturalnego substratu deoksycytydyny.</p> <p>Ponadto, klofarabina wykazuje większą oporność na rozkład w komórce przez deaminazę adenozykową i mniejszą podatność na rozpad fosforolityczny niż inne substancje aktywne w jej klasie, podczas gdy powinowactwo trifosforanów klofarabiny do polimerazy DNA α i reduktazy rybonukleotydu jest podobne lub większe niż takie powinowactwo trifosforanów deoksyadenozyny.</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>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>Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania oceniono w badaniach z udziałem pacjentów w wieku ≤ 21 podczas pierwszej diagnozy.</p>
Dawkowanie	<p>Leczenie musi być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką.</p> <p>Dawkowanie</p> <ol style="list-style-type: none"><u>Dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku)</u> Obecnie posiadane informacje są niewystarczające do ustalenia bezpieczeństwa stosowania i skuteczności klofarabiny u dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.2).<u>Dzieci i młodzież (≥ 1 roku życia)</u> Zalecana dawka w monoterapii wynosi 52 mg/m² pc. podawana w infuzji dożylniej trwającej 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 przywróceniu normalnej hematopoezy (tj. bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) $\geq 0,75 \times 10^9/l$) i powrotu do wyjściowych parametrów czynności narządów. Możliwe jest zmniejszenie dawki o 25% u pacjentów, u których występuje duża toksyczność (patrz poniżej). 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.<u>Dzieci masa ciała < 20 kg:</u> w celu zmniejszenia objawów niepokoju i drażliwości oraz w celu uniknięcia niepożądanego maksymalnego stężenia klofarabiny należy rozważyć wydłużenie czasu infuzji > 2 godzin.<u>Dzieci < 1 roku:</u> brak danych dotyczących farmakokinetyki, bezpieczeństwa stosowania i skuteczności klofarabiny u

Kategoria	Opis
	<p>niemowląt. Dlatego też bezpieczną i skuteczną dawkę zalecaną u tych pacjentów < 1 roku życia) należy dopiero ustalić.</p> <p>5. <u>Zmniejszenie dawki u pacjentów z toksycznością hematologiczną:</u> jeśli liczba ANC nie ulegnie poprawie w ciągu 6 tygodni od rozpoczęcia cyklu, w celu stwierdzenia choroby opornej na leczenie należy wykonać aspirację / biopsję szpiku kostnego. Jeśli oporna białaczka nie jest oczywista, wówczas po uzyskaniu liczby ANC $\geq 0,75 \times 109/l$ zaleca się zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu o 25%. Jeśli przez ponad 4 tygodnie od rozpoczęcia ostatniego cyklu ANC będzie mniejsze niż $0,5 \times 109/l$, zaleca się zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu o 25%.</p> <p>6. <u>Zmniejszenie dawki u pacjentów z toksycznością niehematologiczną</u> <u>Zakażenia:</u> jeśli wystąpi klinicznie istotne zakażenie, klofarabinę można odstawić aż do uzyskania klinicznej kontroli zakażenia. Wówczas leczenie można wznowić w pełnej dawce. W przypadku kolejnego klinicznie istotnego zakażenia, leczenie klofarabiną należy przerwać aż do uzyskania klinicznej kontroli zakażenia, a następnie można wznowić w dawce zmniejszonej o 25%. <u>Zdarzenia nie związane z zakażeniem:</u> jeśli wystąpi jedno lub kilka ciężkich objawów toksyczności [stopnia 3 według skali toksyczności amerykańskiego National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria (CTC) oprócz nudności i wymiotów], leczenie należy opóźnić aż do powrotu objawów toksyczności do parametrów wyjściowych lub do stanu, gdy toksyczność nie jest już ciężka, a potencjalne korzyści wynikające z kontynuacji leczenia klofarabiną przewyższają ryzyko. Zaleca się wówczas podawanie klofarabiny w dawce zmniejszonej o 25%. Jeśli po raz drugi wystąpią objawy ciężkiej toksyczności, leczenie należy opóźnić aż do powrotu objawów toksyczności do parametrów wyjściowych lub do stanu, gdy takie działania toksyczne nie są już ciężkie, a potencjalne korzyści wynikające z kontynuacji leczenia klofarabiną przewyższają ryzyko. Zaleca się wówczas podawanie klofarabiny w dawce zmniejszonej o kolejne 25%. Jeśli po raz trzeci wystąpią objawy ciężkiej toksyczności, które nie ustąpią w ciągu 14 dni (patrz powyższe wyjątki) lub toksyczność będzie zagrażała życiu lub spowoduje niesprawność (toksyczność stopnia 4. według amerykańskiego NCI CTC), leczenie klofarabiną należy przerwać.</p> <p>7. <u>Szczególne grupy pacjentów</u> <u>Pacjenci z niewydolnością nerek.</u> Dostępne, ograniczone dane wskazują, że klofarabina może kumulować się u pacjentów ze zmniejszonym klirensiem kreatyniny. Klofarabina jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i należy ją stosować ostrożnie u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30 – <60 ml/min) konieczne jest zmniejszenie dawki o połowę. <u>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby.</u> Nie ma doświadczenia w leczeniu pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 1,5 x GGN plus AspAT i AlAT > 5 x GGN), a wątroba jest potencjalnym narządem docelowym dla działania toksycznego. Dlatego też klofarabina jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i należy ją stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby.</p>

2.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Od czasu ostatniego raportu (AOTM-RK-434-6/2014) Rada Przejrzystości 5-krotnie wydawała opinię odnośnie zasadności finansowania clofarabinum w przedmiotowych wskazaniach. Treści opinii Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 3 Wcześniejsze opinie i stanowiska RP dotyczące clofarabinum w leczeniu histiocytozy z komórek Langerhansa

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia Rady Przejrzystości
Evoltra (klofarabina) w leczeniu histiocytozy z komórek Langerhansa (LCH)	
Opinia Rady Przejrzystości nr 356/2014 z dnia 8 grudnia 2014 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leku Evoltra (clofarabinum) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Rada Przejrzystości <u>uważa za zasadne</u> objęcie refundacją leku Evoltra, clofarabinum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml, EAN 5909990710997, we wskazaniu: D76.0 <u>Histiocytoza z komórek Langerhansa</u> niesklasyfikowana gdzie indziej w trzeciej linii leczenia – w katalogu leków stosowanych w chemioterapii pod warunkiem, że cena leku nie przekroczy aktualnie wyznaczonej wysokości limitu finansowania dla wskazania refundacyjnego. <u>Uzasadnienie:</u> Klofarabina (Evltra) jest lekiem strukturalnie zbliżonym do znacznie tańszej na rynku polskim kladrybiny, często stosowanej jako druga linia leczenia histiocytozy z komórek Langerhansa gdzie indziej nie sklasyfikowanej. Z obserwacji Simko i wsp. (Pediatr Blood Cancer 2014) wynika jednak, że lek ten może być skuteczny także u pacjentów uprzednio leczonych kladrybiną. Ze względu na niejednoznaczność danych umożliwiających oszacowanie wielkości populacji chorych, u których wskazane byłoby zastosowanie klofarabiny jako trzeciej linii leczenia histiocytozy, Rada Przejrzystości uważa za niezbędne wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, który pozwoliłby na ustalenie górnej granicy wydatków płatnika publicznego na finansowanie leku Evoltra w tym wskazaniu.

Tabela 4. Wcześniejsze opinie i stanowiska RP dotyczące clofarabinum w leczeniu ostrej białaczki szpikowej u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 r.ż.

Dokumenty nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Evoltra (klofarabina) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML)		
Opinia Rady Przejrzystości nr 355/2014 z dnia 8 grudnia 2014 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leku Evoltra (clofarabinum) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Evoltra, clofarabinum, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml, EAN 5909990710997, we wskazaniu: 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 szp kowej – w katalogu leków stosowanych w chemioterapii. <u>Uzasadnienie:</u> Klofarabina (Evoltra) jest lekiem nukleozydowym strukturalnie zbliżonym do kladrybiny. Nie ma danych wskazujących, że klofarabina, jako monoterapia, bądź składnik schematów wielolekowych w ostrej białaczce szpikowej (C 92.0), u pacjentów pediatrycznych, jest bardziej skuteczna od kladrybiny (Robak T., Wierzbowska A. Leukemia Research 2014;38:425-427), która na rynku polskim jest znacznie tańsza.	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 253/2014 z dnia 25.08.2014 r. Rekomendacja nr 203/2014 z dnia 25.08.2014 r.	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” 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. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady 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 niestandardowej”. Dostępne dowody naukowe oraz opinia jednego z dwóch ekspertów wskazują na potencjalną skuteczność terapii klofarabiną w II linii leczenia ostrej białaczki szpikowej, co wykazano w kilku badaniach u dzieci z AML, jak również u dorosłych z nawrotem lub chorobą oporną na leczenie, po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji leczenia. Są zatem argumenty przemawiające za tym, że lek powinien być dostępny w przypadkach opornych na inne leczenie. 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. Rada Przejrzystości uważa za <u>niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie klofarabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C92.0 (ostra białaczka szpikowa)</u> , realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii 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, fio ka 20 ml: 539,43 zł) w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia.	
Stanowisko RP nr 80/2014 z dn. 10.03.2014	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.	
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 71/2014 z dn. 10.03.2014	Rada Przejrzystości uznaje za <u>niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie klofarabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C92.0</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej	

Dokumenty nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	<p>realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego klofarabinę, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Stanowisko Rady Przejrzystości jest zgodne z przyjętym przez nią stanowiskiem nr 214/2013 z dn. 10.10.2013 oraz Rekomendacją Prezesa Agencji nr 137/2013 z dn. 14.10.2013 w tej sprawie. Rada uznała wówczas za zasadne objęcie refundacją klofarabiny w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej do momentu ewentualnego podjęcia decyzji o utworzeniu programu lekowego podkreślając, że rozpatrywana technologia w wybranych sytuacjach klinicznych jest jedyną opcją terapeutyczną. Prezes Agencji uznał za zasadną refundację klofarabiny w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej podkreślając, że odnalezione dowody naukowe wskazują iż zastosowanie klofarabiny, zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej wiąże się z uzyskaniem u części pacjentów korzyści w zakresie odpowiedzi na leczenie pod postacią całkowitej remisji. Dodatkowo lek ten poszerza spektrum dostępnych interwencji w ostrej białaczce szpikowej. Dotyczy również przypadków nawrotu AML. Lek stosuje się przede wszystkim u osób starszych rzadziej w pierwszej, częściej w drugiej linii leczenia, zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej. U dzieci poniżej 18 rż klofarabinę stosuje się przede wszystkim w przypadkach AML opornych na leczenie. Zgodnie z wykazem płatnika publicznego każdego roku finansowanych jest kilkadziesiąt wniosków na leczenie klofarabiną, co stanowi empiryczny dowód stosowania tej technologii w praktyce klinicznej. Ze względu na tryb wydawania niniejszej opinii nie jest możliwe prawidłowe oszacowanie populacji chorych wymagających stosowania ocenianej technologii, a tym samym jej kosztów z perspektywy płatnika publicznego.</p>	<p>klofarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.92.0.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, podtrzymuje zdanie z Rekomendacji nr 137/2013 z dnia 14 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: klofarabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.92.0., które jest zgodne ze Stanowiskiem Rady Przejrzystości nr 214/2013 i nr 80/2014 w tej sprawie. Prezes uznał wówczas za zasadne refundowanie klofarabiny w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej do momentu podjęcia decyzji o utworzeniu programu lekowego obejmującego podanie klofarabiny w leczeniu ostrej białaczki szp kowej. Odnalezione dowody naukowe wskazują, iż zastosowanie klofarabiny, zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej, wiąże się z uzyskaniem u części pacjentów korzyści w zakresie odpowiedzi na leczenie pod postacią całkowitej remisji. Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego klofarabinę, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.</p>
<p>Stanowisko RP nr 214/2013 z dn. 10.10.2013</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 137/2013 z dn. 14.10.2013</p>	<p>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.</p> <p><u>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.</u></p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją klofarabiny w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej do momentu ewentualnego podjęcia decyzji o utworzeniu programu lekowego. Lek w wybranych sytuacjach klinicznych jest jedyną opcją terapeutyczną.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej klofarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C.92.0.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadną refundację klofarabiny w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej. Odnalezione dowody naukowe wskazują iż zastosowanie klofarabiny, zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej wiąże się z uzyskaniem korzyści w zakresie odpowiedzi na leczenie (całkowita remisja). Dodatkowo lek ten poszerza spektrum dostępnych interwencji w ostrej białaczce szpikowej. Docelowo zasadne wydaje się utworzeniu programu lekowego obejmującego podanie klofarabiny w leczeniu ostrej białaczki szp kowej.</p>

2.2. Problem zdrowotny

2.2.1. 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.

(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.

(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 jednoukładowa) lub agresywny i dotyczyć wielu tkanek i narządów (LCH wieloukładowa).

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

Tabela 5. Klasyfikacja schorzeń, w których główną rolę odgrywają histiocyty (wg Filipovich i wsp.; 2010)

Schorzenia łagodne
Wywodzące się komórek dendrytycznych
Histiocytoza z komórek Langerhansa
Młodzięcza postać <i>xantogranuloma</i> i schorzenia pokrewne, w tym: — choroba Erdheim-Chester — odosobniona <i>histiocytoma</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 histiocytoma z komórek o fenotypie makrofaga

Tabela 6. Podział histiocytozy Langerhansa zaproponowany przez Histiocyte Society (wg Henter J.I. i wsp.; 2007)

Jednoukładowa histiocytoza Langerhansa
Pojedyncza zmiana (jeden węzeł chłonny, skóra, płuca, przysadka, kości)
Choroba wieloogniskowa (wieloogniskowe zajęcie kości lub zajęcie mnogich węzłów)
Choroba wieloogniskowa (wieloogniskowe zajęcie kości lub zajęcie mnogich węzłów)
Wieloukładowa 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 „złoty 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 rozsiany młodzieńczy żółtakoziarniniak (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 zakażeniom wirusowym i chorobom autoimmunizacyjnym, w przebiegu których dochodzi do ujawnienia się zespołu hemofagocytarnego. O rozpoznaniu decydują wyniki badań immunohistochemicznych.

(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, etopozydu, 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 kładrybiny. 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 kładrybiny. U dorosłych pacjentów możliwe jest także zastosowanie radioterapii. Zgodnie z obowiązującymi aktualnie zaleceniami leczenie należy rozpoczynać 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 skórными 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 niezadowalającą 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 anti-CD52 (alemtuzumab). Ze względu na to, że allo-HSCT jest obarczone 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, śledziona, 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.

(PUO 2013)

2.2.2. 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 mielopojezy. Komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach. Klon białaczkowy powstaje w wyniku transformacji komórki macierzystej lub wczesnych komórek progenitorowych. Wskutek zablokowania procesu różnicowania i dojrzewania może on wykazywać dużą różnorodność cech morfocytochemicznych, immunofenotypowych, cytogenetycznych i molekularnych.

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

Obraz kliniczny choroby obejmuje następujące objawy: ogólne, związane z niedokrwistością, związane z upośledzeniem odporności (zakażenia), a także objawy skazy krwotocznej (plamica, wynacznienia, krwawienia, zaburzenia krzepnięcia i zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego), leukostazy (zaburzenia

mikrokrążenia, 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.

(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;q22) lub t(16;16)(p13;q22); (CBFB-MYH11)
 - 1.3. ostra białaczka promielocytowa z t(15;17)(q22;q12); (PML-RARalfa)
 - 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 mielomonocytowa (dawniej FAB M4)
 - 4.5. Ostra białaczka monoblastyczna i monocytowa (dawniej FAB M5)
 - 4.6. Ostra białaczka erytroblastyczna (dawniej FAB M6)
 - 4.7. Ostra białaczka megakariocytowa (dawniej FAB M7)
 - 4.8. Ostra białaczka bazofilowa
 - 4.9. Ostra panmieloza z mielofibrozą
5. Mięsak mieloidalny (myeloid sarcoma)
6. Proliferacje 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 nieznaną. 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 współistniejącej) i grupy ryzyka uzależnionego od cech białaczki. Przed rozpoczęciem leczenia 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. zależy 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 białaczkowych i zapobieganie potencjalnej wznowie choroby. U chorych, którzy otrzymali intensywne leczenie konsolidujące, znaczenie leczenia podtrzymującego jest kontrowersyjne. Intensywność leczenia poremisyjnego zależy od ryzyka cytogenetyczno-molekularnego i stanu ogólnego chorego.

U chorych z grupy niskiego i pośredniego ryzyka cytogenetycznego alternatywną opcją leczenia poremisyjnego może być autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych. Leczenie to jest jednak mało korzystne u osób z niekorzystnym kariotypem. Dla tych i większości chorych na AML allogeniczne

przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) pozostaje najlepszą metodą leczenia, związaną z najmniejszym ryzykiem nawrotu. Właściwa selekcja pacjentów i wczesne wykonanie transplantacji mają istotny wpływ na wyniki leczenia. U chorych z grupy wysokiego ryzyka, którzy nie posiadają dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego zgodnego w zakresie antygenów układu HLA, rozważa się allo-HSCT od dawcy alternatywnego, czyli haploidentycznego, lub przeszczepienie komórek macierzystych pochodzących z krwi pępowinowej.

3) postępowanie w oporności na leczenie indukujące i nawrocie:

U chorych w częściowej remisji (PR, *partial remission*) po 1 cyklu indukującym zaleca się powtórzenie tego samego cyklu leczenia. U chorych bez odpowiedzi na 1 lub 2 cykle indukujące celowe jest podanie chemioterapii drugiej linii, tak zwanej chemioterapii ratunkowej, zawierającej wysokie (2–3 g/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

(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” + allo-HSCT. 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 + allo-HSCT lub chemioterapię „ratunkową”, a następnie allo-HSCT.

(PUO 2013)

2.3. Technologie alternatywne

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 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych we wnioskowanych wskazaniach.

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

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 niezadowalającą odpowiedzią na terapię ratunkową, szczególnie z dysfunkcją hematopoezy, należy rozważyć wykonanie allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

Obwieszczenie MZ

W ramach obwieszczenia MZ z dnia 25 lutego 2016 r. w przedmiotowym wskazaniu w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe:

Tabela 7. Leki refundowane w ramach chemioterapii, we rozpoznaniu opisanym kodem D76.0.

Wskazanie	Technologie refundowane w przedmiotowych wskazaniu
D76.0 Histiocytoza z	Carboplatinum, ciclosporinum, cisplatinum, cladribinum, cyclophosphamidum, cytarabinum, dacarbazinum, doxorubicinum, etoposidum, hydroksycarbamidum, ifosfamidum, mercaptopurinum, methotrexatum, vinblastinum,

Wskazanie	Technologie refundowane w przedmiotowych wskazaniu
komórek Langerhansa	vincristinum, vinore binum,
Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych	

2.3.2. 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).

Obwieszczenie MZ

W ramach obwieszczenia MZ z dnia 25 lutego 2016 r. w przedmiotowych wskazaniu w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe:

Tabela 8. Leki refundowane w ramach chemioterapii, w rozpoznaniu opisanym kodem C92.0.

Wskazanie	Technologie refundowane w przedmiotowym wskazaniu
C92.0 Ostra białaczka szp kowa	asparaginasum, bleomycin sulphate, busulfanum, carboplatinum, cisplatinum, cladribinum, cyklofosfamidum, cytarabinum, cytarabinum depocyste, dacarbazine, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, fludarabinum, hydroxycarbamidum, idarubicin, ifosfamidum, interferonum alfa-2b, melphalanum, mercaptopurinum, methotrexatum, pegasparagasum, tioguaninum, tretinoinum, vinblastinum, vincristinum,
Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych	

2.4. Opinie eksperckie

Nie otrzymano opinii eksperckich w przedmiotowej sprawie do niniejszego raportu.

W poniższej tabeli przedstawiono opinię ekspercką otrzymaną w ramach opracowania z 2014 r. (AOTM-RK-434-6/2014).

Tabela 9. 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/pbc.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/pbc.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/pbc.21668
	Kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniach podanych na początku formularza, wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych Nie podano.

Tabela 10. 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 Wołowiec 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.

2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Aktualizację wytycznych dotyczących stosowania clofarabinum w przedmiotowych wskazaniach pozarejestacyjnych przeprowadzono w stosunku do ostatniego raportu Agencji (AOTM-RK-434-6/2014). Na potrzeby identyfikacji przeprowadzono wyszukiwanie z zastosowaniem następujących słów kluczowych: *langerhans cell histiocytosis, acute myeloid leukemia, guidelines, recommendations*.

W dniu 31.03.2016 roku przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach internetowych następujących organizacji: National Cancer Institute (NCI), European Society For Medical Oncology (ESMO), baz wytycznych: National Guideline Clearinghouse; instytucji zajmujących się ochroną zdrowia: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), National Health and Medical Research Council (NHMRC), U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Łącznie odnaleziono 2 opracowania rekomendacji opartych na przeglądzie systematycznym literatury dotyczącym leczenia histiocytozy z komórek Langerhansa niesklasyfikowanej gdzie indziej w trzeciej linii leczenia oraz ostrej białaczki szpikowej u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia. Clofarabinum wymieniane jest jako jedna z substancji czynnych do stosowania w leczeniu u dzieci z histiocytozą z komórek Langerhansa, a także w leczeniu dzieci z ostrą białaczką szpikową z występującymi wznowami.

Podsumowanie przedstawia poniższa tabela.

Tabela 11. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji dotyczących leczenia ostrej białaczki szpikowej u dzieci i młodzieży do 18 r.ż.

Organizacja	Zakres wytycznych	Zalecenia
ICD-10: D76.0 Histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej w trzeciej linii leczenia		
NCI 2016 Ich Amerykańskie wytyczne oparte na przeglądzie systematycznym oraz konsensusie eksperckim (evidence-based guidelines)	Leczenie histiocytozy z komórek Langerhansa	<u>Leczenie u dzieci.</u> 1. Clofarabinum może być rozważane jako jedna z terapii w leczeniu postaci wielonarządowej o wysokim ryzyku zajęcia narządów (śledziona, wątroba i szpik kostny). 2. Clofarabinum jest wymieniane w leczeniu pacjentów z nawrotami o niskim ryzyku zajęcia narządów w histiocytozie z komórek Langerhansa. Clofarabinum jest substancją czynną o udowodnionej skuteczności u pacjentów z wieloma nawrotami o niskim albo wysokim ryzyku zajęcia narządów. <u>Leczenie u dorosłych.</u> 1. <u>Nie podano informacji</u> o możliwości stosowania clofarabinum w leczeniu histiocytozy z komórek Langerhansa u pacjentów dorosłych.
ICD-10: C92 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		
NCI 2016 aml Amerykańskie wytyczne oparte na przeglądzie systematycznym oraz konsensusie eksperckim (evidence-based guidelines)	Leczenie nawracającej ostrej białaczki szpikowej u dzieci	Do schematów, które były z powodzeniem stosowane do indukcji remisji u dzieci z nawracającymi AML zalicza się zwykle cytarabinę w wysokich dawkach, podawaną w skojarzeniu z innymi środkami, takimi jak mitoksantron, fludarabina i idarubicyna, L-asparaginaza, etopozyd oraz clofarabinum i etopozyd. Stosowano również schematy leczenia oparte na clofarabinum [poziom dowodów: 2Div*] *Nierandomizowane, badanie kliniczne z grupą kontrolną, punkt końcowy: wskaźnik odpowiedzi guza

Ponadto odnaleziono 2 artykuły przeglądowe (Doehner 2015 i Taga 2016) będące przeglądem aktualnych i przyszłych kierunków leczenia ostrej białaczki szpikowej u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia.

Clofarabinum jest wymieniane jako substancja czynna mogąca znaleźć zastosowanie w leczeniu ostrej białaczki szpikowej u dzieci, ale także i u dorosłych. Podkreślane jest również, że trwają badania kliniczne w zakresie wykorzystania clofarabinum w populacji pacjentów z AML.

Podsumowanie publikacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12 Podsumowanie odnalezionych artykułów przeglądowych dotyczących leczenia ostrej białaczki szpikowej u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia

Organizacja	Zakres	Zalecenia
ICD-10: C92 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		
Doehner 2015	Leczenie ostrej białaczki szpikowej u osób dorosłych (16-60 r.ż.) i starszych (>60 r.ż.)	Clofarabinum nie jest wymieniane w standardowej terapii w obu grupach wiekowych. Clofarabinum jest wymieniane jako nowa substancja czynna, nad którą prowadzone są aktualnie badania (ISRCTN 11036523), mogąca znaleźć zastosowanie w leczeniu AML.
Taga 2016	Ostra białaczka szpikowa u dzieci	Clofarabinum jest wymieniana jako nowa substancja czynna, która może zostać wykorzystana w leczeniu AML u dzieci, ale także i u dorosłych.

2.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia m.in.: 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 Care Excellence, nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych clofarabinum we wskazaniach: #1 histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej w trzeciej linii leczenia (ICD-10: D76.0); #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 r.ż., u których stwierdzono drugą wznowę ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: C92).

3. Analiza kliniczna

3.1. Metodologia analizy klinicznej

Aktualizując raport pt.: „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”, nr AOTM-RK-434-6/2014, analityk AOTMiT przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (24-25.03.2016), ograniczając wyszukiwanie od daty ostatniego wyszukiwania Agencji w raporcie AOTM-RK-434-6/2014, tj. od grudnia 2014 r. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Sprawdzone zostały również publikacje 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.

Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne. Jeżeli w wyniku przeglądu nie odnaleziono powyższych badań, wówczas uwzględniano abstrakty konferencyjne.

Przeprowadzona strategia wyszukiwania stanowi aktualizację strategii zastosowanej w raporcie Agencji AOTM-RK-434-6/2014. Strategię zmodyfikowano w zakresie zwiększenia czułości. Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia

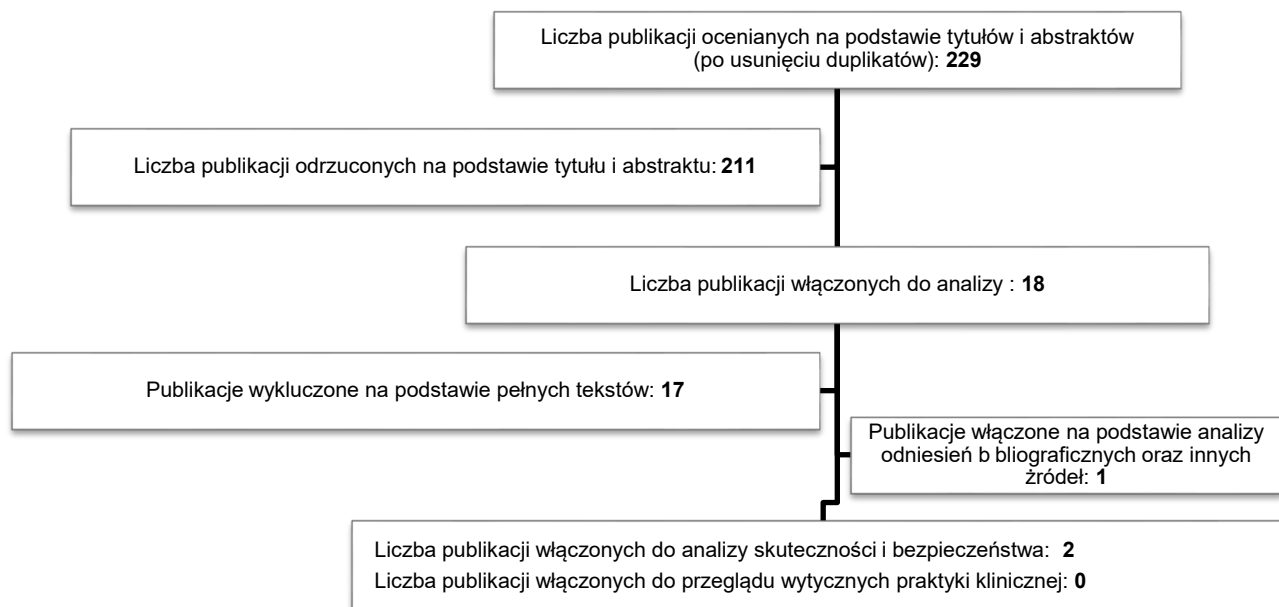
z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

Tabela 13. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
<u>Populacja:</u> 1. Pacjenci z histiocytozą z komórek Langerhansa; 2. Pacjenci pediatryczni (dzieci i młodzież do ukończenia 18 r.ż.) z ostrą białaczką szpikową	Udział >50 % w kohorcie pacjentów.
<u>Interwencje:</u> clofarabinum	Wykluczano publikacje, jeżeli w terapii skojarzonej wykorzystywano leki nierefundowane w Polsce.
<u>Komparator:</u> dowolny	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
<u>Rodzaj badania:</u> - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków. Do analizy włączano publikacje pełnotekstowe, a także publikacje dostępne w postaci abstraktów konferencyjnych.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków.
<u>Punkty końcowe:</u> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	-

Kwerendy i wyniki przeszukiwania, zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

Schemat 1. Diagram PRISMA.



3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Poniższa analiza stanowi aktualizację opracowania Agencji: pt.: „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

białczkę 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”, nr AOTM-RK-434-6/2014.

3.2.1. Histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej w III linii leczenia (ICD-10: D76.0)

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych (metaanaliz, przeglądów systematycznych) ani badań pierwotnych dotyczących stosowania clofarabinum we wskazaniu histiocytoza z komórek Langerhansa.

W publikacji Allen 2015 zamieszczono opis przypadku pacjenta (niemowlę płci żeńskiej), u którego stwierdzono LCH i zastosowano leczenie ratunkowe clofarabinum po niepowodzeniu poprzednich schematów leczenia (vinbastingum/prednisonum, cytarabinum). Uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie.

3.2.2. Ostra białaczka szpikowa u dzieci i młodzieży do 18 r.ż. (ICD-10: D76.0)

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych (metaanaliz, przeglądów systematycznych) ani badań pierwotnych dotyczących stosowania clofarabinum we wskazaniu ostra białaczka szpikowa w populacji dzieci i młodzieży do 18 r.ż. Odnaleziono 1 abstrakt konferencyjny (Skalska-Sadowska 2015), który zdecydowano się włączyć do niniejszego opracowania.

Skalska-Sadowska 2015

Rodzaj badania: analiza retrospektywna (2014–2015), jednośrodkowe (Polska)

Populacja: 10 pacjentów w wieku 2,5–17 lat (mediana: 13 lat), z ≥ 1 wznowami ($n=8$, w tym 5 pacjentów po 1 wznowie i 3 pacjentów po 2 wznowie) lub pierwotnie oporną ($n=2$) ostrą białaczką szpikową (AML).

Interwencja: clofarabinum+topotecanum+vinorelbinum+thiotepa (TVTC)

Dawkowanie: clofarabinum: 40 mg/m²/dzień, wlew dożylny, przez 5 dni; topotecanum: 1 mg/m²/dzień, cięgiły wlew dożylny, przez 5 dni; vinorelbinum: 20 mg/m²/tydz., wlew dożylny, przez 3 dni; thiotepa: 15 mg/m²/dzień, wlew dożylny, przez 1 dzień.

Czterech pacjentów otrzymało 2 cykle, a sześciu – 1 cykl leczenia.

Wyniki: U dwóch pacjentów nie można było ocenić odpowiedzi ze względu na komplikacje, które wystąpiły podczas podania pierwszego cyklu TVTC (1 pacjent zmarł na skutek nagłego wstrząsu septycznego o nieokreślonej przyczynie, a u drugiego pacjenta stwierdzono rozwój gwałtownej niewydolności oddechowej w przebiegu inwazyjnego zakażenia grzybiczego i zmarł dwa miesiące później z powodu utrzymującej się pancytopenii). U pozostałych pacjentów nie odnotowano całkowitej odpowiedzi na leczenie ani częściowej całkowitej odpowiedzi na leczenie. Po zastosowanej interwencji, dwóch pacjentów zakwalifikowało się do przeszczepu homologicznych komórek macierzystych.

Z pozostałych 6 pacjentów, 2 nie odpowiedziało na 2 cykl leczenia, a pozostali 4 – na 1 cykl leczenia TVTC. Ci ostatni czterej pacjenci nie otrzymali kolejnego cyklu chemioterapii ze względu na szybką progresję choroby oraz występowanie następujących zdarzeń niepożądanych: wzrost poziomu ALAT (≥ 3 stopnia) ($n=3$), zakażenie *Staphylococcus haemolyticus* ($n=1$), infekcja HSV-1 ($n=1$), drgawki toniczno-kloniczne ($n=1$).

Spośród zaprezentowanych 10 przypadków tylko 2 pacjentów przeżyło odpowiednio z 13- i 4-miesięcznym okresem obserwacji od przeszczepu homologicznych komórek macierzystych. Ośmiu pacjentów zmarło w wyniku progresji choroby i występowania toksyczności związanej z zastosowanym leczeniem (w tym 3 przedwczesne zgony).

Wnioski: Autorzy abstraktu podsumowują, że uzyskane wyniki pacjentów z ≥ 1 wznową lub pierwotnie oporną AML, którzy otrzymali leczenie wg schematu TVTC zgodnego z metodyką stosowanego leczenia w pediatrycznych badaniach off-label dla clofarabinum, odbiegają na niekorzyść od innych opublikowanych badań opartych na stosowaniu clofarabinum.

3.2.3. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa (na podstawie ChPL)

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Niemal u wszystkich (98%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane uznane przez badacza jako związane ze stosowaniem klofarabiny. Najczęściej opisywano nudności (61% pacjentów), wymioty (59%), gorączkę neutropeniczną (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 działanie niepożądane związane z klofarabiną. Po podaniu klofarabiny w dawce 52 mg/m²/dobę jeden pacjent odstąpił od leczenia ze względu na hiperbilirubinemię 4. stopnia, która została uznana za związaną ze stosowaniem klofarabiny. Trzech pacjentów zmarło wskutek następujących działań niepożądanych uznanych przez badacza jako związane z leczeniem klofarabiną: niewydolność oddechowa, uszkodzenie komórek wątrobowych i zespół przesiąkania włóściczek (jedna osoba), posocznica i niewydolność wielonarządowa (jedna osoba) oraz wstrząs septyczny i niewydolność wielonarządowa (jedna osoba).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Przedstawione informacje opierają się na danych uzyskanych z badań klinicznych, podczas których 115 pacjentów (> 1 i ≤ 21 lat) z ALL lub z ostrą białaczką szpikową (AML) otrzymało przynajmniej jedną zalecaną dawkę klofarabiny 52 mg/m² na dobę przez 5 dni. Reakcje niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i ich częstości (bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥10 000 do <1/1 000) i bardzo rzadko (<1/10 000)) w tabeli poniżej. W poniższej tabeli, w kategorii częstości „nieznana” (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) przedstawiono również działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu. W obrębie każdej grupy częstości, reakcje niepożądane są przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

U pacjentów w zaawansowanym stadium ALL lub AML stan zdrowia mógł być czynnikiem zakłócającym powodując trudności w ocenie przyczyny działań niepożądanych w związku z różnymi objawami związanymi z podstawową chorobą, jej progresją i równoczesnym podawaniem wielu leków.

Reakcje niepożądane uznane za związane ze stosowaniem klofarabiny, występujące w badaniach klinicznych częściej niż w ≥ 1/1000 przypadków (tj. > 1/115 pacjentów) oraz zgłaszane w raportach po wprowadzeniu produktu do obrotu	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często: Wstrząs septyczny*, posocznica, bakteriemia, zapalenie płuc, półpasiec, opryszczka, drożdżycy jamy ustnej Częstość występowania nieznana: Zapalenie okrężnicy wywołane przez C. difficile
Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy)	Często: Zespół rozpadu guza*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często: Gorączka neutropeniczna Często: Neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Często: Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często: Jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia, odwodnienie Częstość występowania nieznana: hiponatremia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często: Lęk Często: Pobudzenie, niepokój, zmiany stanu psychicznego
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często: Ból głowy Często: Senność, neuropatia obwodowa, parestezje, zawroty głowy, drżenia mięśniowe
Zaburzenia ucha i błędnika	Często: Niedosłuch
Zaburzenia serca	Często: Wysięk osierdziowy*, częstoskurcz*
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często: Uderzenia gorąca* Często: Niedociśnienie tętnicze*, zespół przesiąkania włóściczek, krwiak
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często: Niewydolność oddechowa, krwawienia z nosa, duszność, przyspieszony oddech, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często: Wymioty, nudności, biegunka Często: Krwotok z ust, krwawienia z dziąseł, krwioplucie, ból brzucha, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, ból w nadbrzuszu, ból odbytu, owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej Częstość występowania nieznana: Zapalenie trzustki, zwiększenie aktywności amylazy i lipazy w surowicy, zapalenie jelit, neutropeniczne zapalenie okrężnicy, zapalenie kąticy.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często: Hiperbilirubinemia, żółtaczką, choroba żylnokluzyjna wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)* i asparaginowej (AspAT)*, niewydolność wątroby Niezbyt często: Zapalenie wątroby
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często: Zmęczenie, gorączka, zapalenie błon śluzowych Często: Niewydolność wielonarządowa, zespół zapalnej reakcji ogólnoustrojowej*, ból, dreszcze, drażliwość, obrzęki, obrzęki obwodowe, uczucie gorąca, poczucie choroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często: Zespół erytrodyzestezji dłoniowopodeszwowej, świąd Często: Wysypka grudkowo-plamista, wybroczyny, rumień, swędząca wysypka, złuszczenie skóry, uogólniona wysypka, łysienie, hiperpigmentacja skóry, uogólniony rumień, wysypka rumieniowa, suchość skóry, nadmierne wydzielanie potu Częstość występowania nieznana: Zespół Stevensa i Johnsona, toksyczne martwicze

	oddzielanie się naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	Często: Ból kończyn, bóle mięśni, ból kości, ból ściany klatki piersiowej, bóle stawów, ból szyi i pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często: Krwiomocz*
Badania diagnostyczne	Często: Zmniejszenie masy ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często: Uraz

* patrz poniżej

** W tabeli przedstawiono wszystkie działania niepożądane, które wystąpiły co najmniej dwukrotnie (1,7%).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego. Najczęstsze zaburzenia wyników badań hematologicznych obserwowane u pacjentów leczonych klofarabiną obejmowały niedokrwistość (83,3%; 95/114), leukopenię (87,7%; 100/114); limfopenię (82,3%; 93/113), neutropenię (63,7%; 72/113) i małopłytkowość (80,7%; 92/114). Większość tych działań niepożądanych miało nasilenie $\geq 3^{\circ}$.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przedłużone cytopenie, (małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia i leukopenia) oraz niewydolność szpiku kostnego. W początkowym okresie występowania małopłytkowości obserwowano przypadki krwawień. Zgłaszano przypadki, w tym przypadki śmiertelne krwotoku, w tym krwotoku do mózgu, krwotoku z przewodu pokarmowego i płuc.

Zaburzenia naczyńiowe. U 64 ze 115 pacjentów (55,7%) wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane zaburzeń naczyń. U 23 ze 115 pacjentów wystąpiło zdarzenie zaburzenia naczyń, które uznano za związane z klofarabiną. Do najczęściej zgłaszanych należały nagłe zaczerwienienia twarzy (13 zdarzeń; nie miały dużego nasilenia) i niedociśnienie (5 zdarzeń; wszystkie uznano za poważne). Jednak większość zdarzeń niedociśnienia zgłaszano u pacjentów z czynnikiem zakłócającym w postaci ciężkich zakażeń.

Zaburzenia serca. U 50% pacjentów wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane zaburzeń serca. Jedenaście zdarzeń na 115 pacjentów uznano za związane z klofarabiną, żadne z nich nie było poważne, a najczęściej opisywanym zaburzeniem kardiologicznym był częstoskurcz (35%); u 6,1% (7 ze 115) pacjentów uznano związek pomiędzy częstoskurczem i stosowaniem klofarabiny. Większość opisywanych kardiologicznych zdarzeń niepożądanych wystąpiło w pierwszych 2 cyklach leczenia. Wysiłek osierdziowy i zapalenie osierdza zgłoszono jako zdarzenia niepożądane u 9% (10/115) pacjentów. Trzy z nich oceniono później jako związane z klofarabiną: wysiłek osierdziowy (2 zdarzenia, z których 1 było poważne) i zapalenie osierdza (1 zdarzenie; nie miało poważnego przebiegu). U większości pacjentów (8/10), wysiłek osierdziowy i zapalenie osierdza uznano za bezobjawowe i o małym znaczeniu klinicznym lub bez takiego znaczenia w ocenie echokardiograficznej. Jednak wysiłek osierdziowy miał znaczenie kliniczne u 2 pacjentów, u których występowały pewne zaburzenia hemodynamiczne.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze. Przed rozpoczęciem leczenia klofarabiną u 48% pacjentów występowało jedno lub więcej zakażeń. Po leczeniu klofarabiną u 83% pacjentów wystąpiło co najmniej 1 zakażenie, włączając zakażenie grzybicze, wirusowe i bakteryjne (patrz punkt 4.4). 21 zdarzeń (18,3%) uznano za związane z klofarabiną, spośród których zakażenie odcewnikowe (1 zdarzenie), posocznice (2 zdarzenia) i wstrząs septyczny (2 zdarzenia; 1 pacjent zmarł (patrz informacje powyżej)) uznano za poważne.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano infekcje bakteryjne, grzybicze i wirusowe, które mogły prowadzić do zgonu. Infekcje te mogą prowadzić do wstrząsu septycznego, niewydolności oddechowej, niewydolności nerek i (lub) niewydolności wielonarządowej.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych. U 41% ze 115 pacjentów (35,7%) wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane zaburzeń nerek i dróg moczowych. Zwiększone stężenie kreatyniny było najczęstszym objawem nefrotoksyczności u dzieci. U 8% pacjentów wystąpiło zwiększenie stężenia kreatyniny 3. lub 4. stopnia. Objawy nefrotoksyczności mogą się nasilać pod wpływem produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym, rozpadu guza nowotworowego i rozpadu guza przebiegającego ze zwiększeniem stężenia kwasu moczowego. Krwiomocz obserwowano u 13% pacjentów. U 115 pacjentów odnotowano 4 zdarzenia niepożądane związane z nerkami, które uznano za związane z klofarabiną, żadne z nich nie miało ciężkiego przebiegu i obejmowały one krwiomocz (3 zdarzenia) i ostrą niewydolność nerek (1 zdarzenie).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych. Wątroba jest potencjalnym organem docelowym dla działań toksycznych klofarabiny i u 25,2% pacjentów wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane zaburzeń wątroby i dróg żółciowych. Sześć zdarzeń uznano za związane z klofarabiną, z których za poważne uznano: ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego (1 zdarzenie), kamicę żółciową (1 zdarzenie), uszkodzenie wątrobowokomórkowe (1 zdarzenie; pacjent zmarł (patrz powyżej)) i hiperbilirubinemię [1 zdarzenie; pacjent przerwał leczenie (patrz

powyżej]]. Zgłoszono dwa przypadki (1,7%) choroby żylna-okluzyjnej wątroby (VOD) u dzieci, uznane jako związane z badanym lekiem.

Przypadki VOD zgłaszane u dzieci i dorosłych po wprowadzeniu produktu do obrotu były związane ze zgonem.

Poza tym u 50 ze 113 pacjentów leczonych klofarabiną wystąpił co najmniej jeden przypadek dużego zwiększenia aktywności AlAT (stopień 3 lub wyższy wg skali CTC NCI w USA), u 36 ze 100 pacjentów wystąpiło zwiększenie aktywności AspAT, a u 15 ze 114 pacjentów zwiększone stężenie bilirubiny. Większość przypadków zwiększenia aktywności AlAT i AspAT wystąpiła w ciągu 10 dni od podania klofarabiny, a w ciągu 15 dni wyniki wróciły do poziomu ≤ 2 . stopnia.

U pacjentów, dla których dostępne są dane z obserwacji kontrolnych, w większości przypadków w ciągu 10 dni zwiększone stężenie bilirubiny wróciło do poziomu ≤ 2 . stopnia.

Uogólniona odpowiedź zapalna (SIRS) lub zespół przeziębienia włośniczek. Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS), zespół przeziębienia włośniczek (objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z uwalnianiem cytokiny, np. przyspieszenie oddychania, częstoskurcz, niedociśnienie tętnicze, obrzęk płuc) opisywano jako zdarzenie niepożądane u 5% (6 ze 115) dzieci (5 przypadków białaczki ALL i 1 AML). Opisano 13 przypadków zespołu rozpadu guza, zespołu przeziębienia włośniczek lub SIRS: 2 zdarzenia SIRS (oba uznano jako ciężkie), 4 zdarzenia zespołu przeziębienia włośniczek (3 zdarzenia uznano jako ciężkie i związane z leczeniem) oraz 7 zdarzeń zespołu rozpadu guza (6 zdarzeń uznano za związane z leczeniem, z czego 3 zakwalifikowano jako ciężkie).

Przypadki zespołu przeziębienia włośniczek zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu były związane ze zgonem.

Zaburzenia żołądka i jelit. Podczas leczenia klofarabiną zgłaszano przypadki zapalenia jelit, w tym zapalenie okrężnicy neutropeniczne lub wywołane *C. difficile* i zapalenie kątnicy. Zapalenie jelit może prowadzić do powikłań, takich jak martwica, perforacja lub posocznica i może zakończyć się zgonem.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Zgłaszano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i martwiczego toksycznego oddzielenia się naskórka (TEN), w tym przypadki zakończone zgonem u pacjentów, którzy otrzymywali lub niedawno byli leczeni klofarabiną. Zgłaszano również inne stany związane ze złuszczeniem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dotąd nie przeprowadzono żadnych badań interakcji. Jednak nie są znane żadne klinicznie istotne interakcje z innymi lekami lub badaniami laboratoryjnymi.

Klofarabina nie jest w wykrywalnym zakresie metabolizowana przez układ enzymów cytochromu P450 (CYP). Dlatego interakcja z czynnymi substancjami będącymi inhibitorami lub indukującymi enzymy cytochromu P450 jest mało prawdopodobna. Ponadto jest mało prawdopodobne, aby klofarabina była inhibitorem któregośkolwiek z 5 głównych ludzkich izoform CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4) lub, aby indukowała 2 z tych izoform (1A2 i 3A4) przy stężeniu w osoczu osiągniętym po infuzji dożylną dawki 52 mg/m²/dobę. W związku z tym nie oczekuje się wpływu klofarabiny na metabolizm substancji czynnych, które są znanymi substratami tych enzymów.

Klofarabina jest głównie wydalana przez nerki. Należy unikać, zwłaszcza podczas 5-dniowego leczenia klofarabiną, skojarzonego stosowania produktów leczniczych mogących wywoływać działania nefrotoksyczne i wydalanych drogą wydzielenia kanalikowego (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, amfoterycyna B, metotreksat, aminoglikozydy, pochodne platyny, foskarnet, pentamidyna, cyklosporyna, takrolimus, acyklowir i walgancyklowir); z wyboru należy stosować produkty lecznicze pozbawione działania nefrotoksycznego.

Klofarabina może mieć działanie hepatotoksyczne. Podczas leczenia klofarabiną pacjenci przyjmujący leki wpływające na ciśnienie krwi lub czynność serca powinni być objęci ścisłą obserwacją.

(ChPL Evoltra)

3.3. Ograniczenia

Do przeglądu kwalifikowano opracowania opublikowane wyłącznie w języku angielskim i polskim.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych (metaanaliz, przeglądów systematycznych) innych niż opisane wytyczne kliniczne ani badań pierwotnych dotyczących stosowania clofarabinum w przedmiotowych wskazaniach.

4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W poniższych tabelach przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych objętych zleceniem MZ zawierających substancję czynną clofarabinum¹. Produkty zawierające clofarabinum są obecnie finansowane w ramach katalogu chemioterapii. Clofarabinum we wnioskowanych wskazaniu pozarejestacyjnym (załącznik C.66.b) jest dostępny bezpłatnie dla pacjenta. Wysokość kwoty limitu finansowania w grupie limitowej 1111.0, Klofarabina wynosi: 9 667,73 zł.

Tabela 14. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną clofarabinum objęte zleceniem MZ (PLA.4600.205.2016.1.ISU).

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności
Evoltra , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 20 ml, 5909990710997	2015-03-01/ 2015-01-01	1 rok 2 miesiące/ 1 rok 4 miesiące	1111.0, Klofarabina	9207,36	9667,73	9667,73	C.66.a.; C.66.b.	bezpłatny

Tabela 15. Zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) – załącznik C.66.a

L.p.	Nazwa substancji czynnej oraz, jeśli dotyczy, droga podania	KOD ICD-10	Nazwa ICD-10
1.	CLOFARABINUM	C91.0	OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA w przypadku: leczenia 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.

Tabela 16. Zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) – załącznik C.66.b – wskazania objęte zleceniem MZ

L.p.	Nazwa substancji czynnej oraz, jeśli dotyczy, droga podania	KOD ICD-10	Nazwa ICD-10
1.	CLOFARABINUM	D76.0	HISTIOCYTOZA Z KOMÓREK LANGERHANSA NIESKLASYFIKOWANA GDZIE INDZIEJ w trzeciej linii leczenia

¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 27)

L.p.	Nazwa substancji czynnej oraz, jeśli dotyczy, droga podania	KOD ICD-10	Nazwa ICD-10
2.	CLOFARABINUM	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

4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Poniżej przedstawiono wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców w 2015 r. (okres od stycznia do listopada) dla produktu leczniczego zawierającego substancję czynną clofarabinum, grupa limitowa 1111.0, Klofarabina we wszystkich refundowanych wskazaniach w katalogu leków stosowanych w ramach chemioterapii, na podstawie danych uzyskanych z komunikatów DGL Narodowego Funduszu Zdrowia. Z uwagi na brak możliwości rozróżnienia, w jakich wskazaniach oceniane produkty były wydawane, odstąpiono od przeprowadzania szczegółowej analizy wpływu na budżet NFZ. Łączne wydatki NFZ w 2015 r. (styczeń-listopad) na produkt leczniczy zawierający clofarabinum wynosiły ok. 1, 750 mln zł.

Tabela 17. Zestawienie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców w 2015 r. dla produktu leczniczego zawierającego substancję czynną clofarabinum we wszystkich refundowanych wskazaniach

Produkt	Rok	Katalog chemioterapii	
		Ilość wydanych opakowań	Suma wydatków NFZ (zł)
Evoltra (clofarabinum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 20 ml, 5909990710997	2015*	240,89	1 746 635,46

*dane za okres: styczeń – listopad

5. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 23.03.2016, znak PLA.4600.205.2016.1.ISU (data wpływu do AOTMiT 24.03.2016), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leków zawierających substancję czynną **klofarabina (clofarabinum)** w następującym wskazaniu pozarejestrycyjnym:

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

Dodatkowe informacje:

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację opracowania „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”, raport nr AOTM-RK-434-6/2014.

Powyższe opracowanie stanowi niezbędny załącznik do niniejszego opracowania.

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 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.

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.

Oceniana technologia medyczna

Tabela 18. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną clofarabinum objęte zleceniem MZ (PLA.4600.205.2016.1.ISU).

Nazwa substancji	Nazwa leku	Postać	Dawka	Jednostka dawki	Zawartość opakowania	Kod EAN
Clofarabinum	Evoltra	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1	mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990710997

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. w załączniku C znajduje się 1 preparat zawierający clofarabinum refundowany w ramach zakresu wskazań C.66.a. (ICD-10: C91.0 ostra białaczka limfoblastyczna w przypadku: leczenia 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) i C.66.b (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).

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 kladybiny. U części chorych z niezadowalającą odpowiedzią na terapię ratunkową, szczególnie z dysfunkcją hematopojezy, 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)

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

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 włączonych 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.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania odnaleziono 1 publikację zawierającą opis przypadku. W publikacji Allen 2015 zamieszczono opis przypadku pacjenta (niemowlę płci żeńskiej), u którego stwierdzono LCH i zastosowano leczenie ratunkowe clofarabinum po niepowodzeniu poprzednich schematów leczenia (vinbastingum/prednisonum, cytarabinum). Uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie.

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 (topotecan + 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).

W wyniku aktualizacji wyszukiwania odnaleziono 1 abstrakt konferencyjny (Skalska-Sadowska 2015), stanowiący analizę retrospektywną danych uzyskanych od 10 pacjentów pediatrycznych z AML, u których zastosowano leczenie **clofarabinum**+topotecanum+vinorelbinum+thiotepa (TVTC). U dwóch pacjentów nie można było ocenić odpowiedzi ze względu na komplikacje, które wystąpiły podczas podania pierwszego cyklu TVTC (1 pacjent zmarł na skutek nagłego wstrząsu septycznego o nieokreślonej przyczynie, a u drugiego pacjenta stwierdzono rozwój gwałtownej niewydolności oddechowej w przebiegu inwazyjnego zakażenia grzybiczego i zmarł dwa miesiące później z powodu utrzymującej się pancytopenii). U pozostałych pacjentów nie odnotowano całkowitej odpowiedzi na leczenie ani częściowej całkowitej odpowiedzi na leczenie. Po zastosowanej interwencji, dwóch pacjentów zakwalifikowało się do przeszczepu homologicznych komórek macierzystych. Z pozostałych 6 pacjentów, 2 nie odpowiedziało na 2 cykl leczenia, a pozostali 4 – na 1 cykl leczenia TVTC. Ci ostatni czterej pacjenci nie otrzymali kolejnego cyklu chemioterapii ze względu na szybką progresję choroby oraz występowanie następujących zdarzeń niepożądanych: wzrost poziomu AlAT (≥ 3 stopnia) (n=3), zakażenie *Staphylococcus haemolyticus* (n=1), infekcja HSV-1 (n=1), drgawki toniczno-kloniczne (n=1). Spośród zaprezentowanych 10 przypadków tylko 2 pacjentów przeżyło odpowiednio z 13- i 4-miesięcznym okresem obserwacji od przeszczepu homologicznych komórek macierzystych. Ośmiu pacjentów zmarło w wyniku progresji choroby i występowania toksyczności związanej z zastosowanym leczeniem (w tym 3 przedwczesne zgony).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa (na podstawie CHPL)

Niemal u wszystkich (98%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane uznane przez badacza jako związane ze stosowaniem klofarabiny. Najczęściej opisywano nudności (61% pacjentów), wymioty (59%), gorączkę neutropeniczną (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 działanie niepożądane związane z klofarabiną. Po podaniu klofarabiny w dawce 52 mg/m²/dobę jeden pacjent odstąpił od leczenia ze względu na hiperbilirubinemię 4. stopnia, która została uznana za związaną ze stosowaniem klofarabiny. Trzech pacjentów zmarło wskutek następujących działań niepożądanych uznanych przez badacza jako związane z leczeniem klofarabiną: niewydolność oddechowa, uszkodzenie komórek wątrobowych i zespół przeziębienia włóściczek (jedna osoba), posocznica i niewydolność wielonarządowa (jedna osoba) oraz wstrząs septyczny i niewydolność wielonarządowa (jedna osoba).

Podsumowanie rekomendacji klinicznych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 dokumenty odnoszące się do rekomendowanych terapii stosowanych w leczeniu ostrej białaczki szpikowej w populacji ogólnej. Jedną 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.

W niniejszym opracowaniu przeprowadzono aktualizację wytycznych dotyczących stosowania clofarabinum w przedmiotowych wskazaniach pozarejestrycyjnych przeprowadzono w stosunku do ostatniego raportu Agencji (AOTM-RK-434-6/2014). Łącznie odnaleziono 2 opracowania rekomendacji opartych na przeglądzie systematycznym literatury dotyczącym leczenia histiocytozy z komórek Langerhansa niesklasyfikowanej gdzie indziej w trzeciej linii leczenia oraz ostrej białaczki szpikowej u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia. Clofarabinum wymieniane jest jako jedna z substancji czynnych do stosowania w leczeniu u dzieci z histiocytozą z komórek Langerhansa, a także w leczeniu dzieci z ostrą białaczką szpikową z występującymi wznowami.

Ponadto odnaleziono 2 artykuły przeglądowe (Doehner 2015 i Taga 2016) będące przeglądem aktualnych i przyszłych kierunków leczenia ostrej białaczki szpikowej u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia. Clofarabinum jest wymieniane jako substancja czynna mogąca znaleźć zastosowanie w leczeniu ostrej białaczki szpikowej u dzieci, ale także i u dorosłych. Podkreślane jest również, że trwają badania kliniczne w zakresie wykorzystania clofarabinum w populacji pacjentów z AML.

Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W poniższych tabelach przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych objętych zleceniem MZ zawierających substancję czynną clofarabinum. Produkty zawierające clofarabinum są obecnie finansowane w ramach katalogu chemioterapii. Clofarabinum we wnioskowanym wskazaniu pozarejestrycyjnym (załącznik C.66.b) jest dostępny bezpłatnie dla pacjenta. Wysokość kwoty limitu finansowania w grupie limitowej 1111.0, Klofarabina wynosi: 9 667,73 zł. Łączne wydatki NFZ w 2015 r. (styczeń-listopad) na produkt leczniczy zawierający clofarabinum wynosiły ok. 1, 750 mln zł.

6. Źródła

- Allen 2015** Allen CE, Ladisch S, i McClain KL, 2015. How I treat Langerhans cell histiocytosis. BLOOD, 2 JULY 2015 x VOLUME 126, NUMBER 1, 26-35
- AOTM-RK-434-6/2014** Raport Agencji nr AOTM-RK-434-6/2014: „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”
- ChPL Evoltra** Charakterystyka Produktu Leczniczego Evoltra
- Doehner 2015** Doehner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD, 2015. Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2015;373:1136-52.
- NCI 2016 aml** Childhood Acute Myeloid Leukemia/Other Myeloid Malignancies Treatment–Health Professional Version (PDQ®); dostęp: http://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-aml-treatment-pdq#section/_1, 31-03-2016.
- NCI 2016 lch** Langerhans Cell Histiocytosis Treatment–Health Professional Version (PDQ®), dostęp: <http://www.cancer.gov/types/langerhans/hp/langerhans-treatment-pdq>, 31-03-2016
- PUO 2013** Histiocytoza. Krzysztof Lewandowski, Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013; 2(2):975-980.
- Skalska-Sadowska 2015** Skalska-Sadowska, J. 2015. Unsatisfactory outcome of pediatric relapsed and refractory aml treated with clofarabine combined with topotecan, vinorelbine and thiotepa (TVTC). Blood Conference:4921.
- Szczeklik 2013** Szczeklik A red. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2013. Wydaw. Medycyna Praktyczna 2013.
- Taga 2016** Taga T, Tomizawa D, Takahashi H and Adachi S., 2016. Acute myeloid leukemia in children: Current status and future directions. Pediatrics International (2016) 58, 71–80

	device trade name, keyword]	
#7	histiocytosis.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	8786
#8	5 and 6 and 7	4769
#9	1 or 2 or 3 or 4 or 8	6581
#10	exp clofarabine/	1732
#11	clofarabine.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	1773
#12	10 or 11	1773
#13	(CAFda or clofarex or clolar or evoltra or Cl-F-ara-A).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	196
#14	(2 chloro 9 2 deoxy 2 fluoro beta D arbinofuranosyl adenine or 2 chloro 9 2 deoxy 2 fluoroarabinofuranosyl adenine or 2 chloro 2 arabino fluoro 2 deoxyadenosine or 2 chloro 2 fluoroarabino 2 deoxyadenosine).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	15
#15	12 or 13 or 14	1789
#16	9 and 15	29

Cochrane 25.03.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Histiocytosis, Langerhans-Cell] explode all trees	14
#2	Langerhans cell histiocytosis	24
#3	"Langerhans cell histiocytosis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14
#4	Langerhans*	507
#5	cell*	74499
#6	histiocytosis*	45
#7	#4 and #5 and #6	24
#8	#1 or #2 or #3 or #7	26
#9	Clofarabine	40
#10	Clofarabine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	39
#11	Evoltra	4
#12	Clolar	0
#13	Cl-F-ara-A	0
#14	Clofarex	0
#15	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	40
#16	#8 and #15	0

7.1.2. Ostra białaczka szpikowa u dzieci i młodzieży

MEDLINE 25.03.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
#17	(((((AML[Title/Abstract] OR ANLL[Title/Abstract]))) OR (((("Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]) OR Leukemia, Myeloid, Acute) OR ((acut*[Title/Abstract]) AND ((Myeloid OR Myelogenous OR Myeloblastic OR Myelocytic OR Nonlymphoblastic OR Nonlymphocytic[Title/Abstract]))) AND leukemi*[Title/Abstract]))) AND (((("clofarabine" [Supplementary Concept]) OR clofarabine) OR ((Cl-F-ara-A or Clolar or Evoltra or Clofarex)))) OR (((2 chloro 9 2 deoxy	22

ID	Kwerenda	Trafienia
	2 fluoro beta D arbinofuranosyl adenine or 2 chloro 9 2 deoxy 2 fluoroarabinofuranosyl adenine or 2 chloro 2 arabino fluoro 2 deoxyadenosine or 2 chloro 2 fluoroarabino 2 deoxyadenosine)))) Filters: Publication date from 2014/10/01	
#16	Search (((((AML[Title/Abstract] OR ANLL[Title/Abstract]))) OR (((("Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]) OR Leukemia, Myeloid, Acute) OR ((acut*[Title/Abstract]) AND ((Myeloid OR Myelogenous OR Myeloblastic OR Myelocytic OR Nonlymphoblastic OR Nonlymphocytic[Title/Abstract]))) AND leukemi*[Title/Abstract]))) AND (((("clofarabine" [Supplementary Concept]) OR clofarabine) OR ((CI-F-ara-A or Clolar or Evoltra or Clofarex)))) OR (((2 chloro 9 2 deoxy 2 fluoro beta D arbinofuranosyl adenine or 2 chloro 9 2 deoxy 2 fluoroarabinofuranosyl adenine or 2 chloro 2 arabino fluoro 2 deoxyadenosine or 2 chloro 2 fluoroarabino 2 deoxyadenosine))))	180
#15	Search (((("clofarabine" [Supplementary Concept]) OR clofarabine) OR ((CI-F-ara-A or Clolar or Evoltra or Clofarex)))) OR (((2 chloro 9 2 deoxy 2 fluoro beta D arbinofuranosyl adenine or 2 chloro 9 2 deoxy 2 fluoroarabinofuranosyl adenine or 2 chloro 2 arabino fluoro 2 deoxyadenosine or 2 chloro 2 fluoroarabino 2 deoxyadenosine))))	404
#14	Search ((2 chloro 9 2 deoxy 2 fluoro beta D arbinofuranosyl adenine or 2 chloro 9 2 deoxy 2 fluoroarabinofuranosyl adenine or 2 chloro 2 arabino fluoro 2 deoxyadenosine or 2 chloro 2 fluoroarabino 2 deoxyadenosine))	404
#13	Search ((CI-F-ara-A or Clolar or Evoltra or Clofarex))	401
#12	Search clofarabine	401
#11	Search "clofarabine" [Supplementary Concept]	276
#10	Search (((AML[Title/Abstract] OR ANLL[Title/Abstract]))) OR (((("Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]) OR Leukemia, Myeloid, Acute) OR ((acut*[Title/Abstract]) AND ((Myeloid OR Myelogenous OR Myeloblastic OR Myelocytic OR Nonlymphoblastic OR Nonlymphocytic[Title/Abstract]))) AND leukemi*[Title/Abstract]))	72590
#9	Search (AML[Title/Abstract] OR ANLL[Title/Abstract])	24957
#8	Search ((("Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]) OR Leukemia, Myeloid, Acute) OR ((acut*[Title/Abstract]) AND ((Myeloid OR Myelogenous OR Myeloblastic OR Myelocytic OR Nonlymphoblastic OR Nonlymphocytic[Title/Abstract]))) AND leukemi*[Title/Abstract])	69311
#7	Search ((acut*[Title/Abstract]) AND ((Myeloid OR Myelogenous OR Myeloblastic OR Myelocytic OR Nonlymphoblastic OR Nonlymphocytic[Title/Abstract]))) AND leukemi*[Title/Abstract]	41224
#6	Search leukemi*[Title/Abstract]	198268
#5	Search (Myeloid OR Myelogenous OR Myeloblastic OR Myelocytic OR Nonlymphoblastic OR Nonlymphocytic[Title/Abstract])	129715
#4	Search acut*[Title/Abstract]	971778
#3	Search Acute myeloid leukemia[Title/Abstract]	20075
#2	Search Leukemia, Myeloid, Acute	65014
#1	"Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]	46333

EMBASE 25.03.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp acute myeloid leukemia/	9076
2	acute myeloid leukemia.ti,ab,kw.	31243
3	acut*.ti,ab,kw.	1088907
4	(Myeloid or Myelogenous or Myeloblastic or Myelocytic or Nonlymphoblastic or Nonlymphocytic).ti,ab,kw.	112705
5	leukemi*.ti,ab,kw.	200942
6	3 and 4 and 5	47169
7	(AML or ANLL).ti,ab,kw.	42287
8	1 or 2 or 6 or 7	65229
8	exp clofarabine/	1732
9	clofarabine.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug	1773

	manufacturer, device trade name, keyword]	
10	(CAFdA or clofarex or clolar or evoltra or Cl-F-ara-A).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	196
11	(2 chloro 9 2 deoxy 2 fluoro beta D arbinofuranosyl adenine or 2 chloro 9 2 deoxy 2 fluoroarabinofuranosyl adenine or 2 chloro 2 arabino fluoro 2 deoxyadenosine or 2 chloro 2 fluoroarabino 2 deoxyadenosine).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	15
12	8 or 9 or 10 or 11	1789
13	8 and 12	809
14	limit 14 to yr="2014 -Current"	201

Cochrane 25.03.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees	945
#2	Acute myeloid leukemia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2014
#3	Acut*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	77886
#4	Myeloid or Myelogenous or Myeloblastic or Myelocytic or Nonlymphoblastic or Nonlymphocytic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3525
#5	Leukemi*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7510
#6	#3 and #4 and #5	2429
#7	AML or ANLL:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1871
#8	#1 or #2 or #6 or #7	3130
#9	Clofarabine	40
#10	Clofarabine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	39
#11	Evoltra:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#12	Clolar:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#13	Cl-F-ara-A:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#14	Clofarex:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#15	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	19
#16	#8 and #15 Publication Year from 2014	10

7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Tabela 19. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Becker P. S., Medeiros B.C., Stein A.S. et al. 2015. G-CSF priming, clofarabine, and high dose cytarabine (GCLAC) for upfront treatment of acute myeloid leukemia, advanced myelodysplastic syndrome or advanced myeloproliferative neoplasm. American Journal of Hematology 90:295-300.	Niezgodność populacji z populacją wnioskowaną. Publikacja dotyczy badania u pacjentów dorosłych z AML.
Bierings M. 2014. Clofarabin/fludarabin + exposure-targeted busulfan in myeloid and lymphoblastic leukemias in children: First results of a dutch national cohort. Bone Marrow Transplantation Conference: March.	Abstrakt opublikowany przed datą odcięcia (grudzień 2014) uwzględnioną w strategii wyszukiwania.
Chen N. 2014. Low day 100 transplant-related mortality and relapse rate following clofarabine in combination with cytarabine, total body irradiation and allogeneic stem cell transplantation in children, adolescents and young adults with poor-risk acute leukemia. Biology of Blood and Marrow Transplantation Conference: S79-S80. February 2014, Volume 20, Issue 2, Supplement, Pages S79-S80	Abstrakt opublikowany przed datą odcięcia (grudzień 2014) uwzględnioną w strategii wyszukiwania.
Cooper T. M. 2014. AAML0523: A report from the Children's Oncology Group on the efficacy of clofarabine in combination with cytarabine in pediatric patients with recurrent acute myeloid leukemia. Cancer 120:2482-2489.	Publikacja opisana w poprzednim raporcie AOTM-RK-434-6/2014
El-Jawahri A., S. Li, Ballen K. K., Cutler C., et al. 2016. Phase II Trial of Reduced-Intensity Busulfan/Clofarabine Conditioning with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Acute Myeloid Leukemia, Myelodysplastic Syndromes, and Acute Lymphoid Leukemia. Biol. Blood Marrow Transplant 22:80-85.	Niezgodność populacji z populacją wnioskowaną. Publikacja dotyczy badania u pacjentów dorosłych z AML.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Hochberg J. C. 2015. A pilot study of mitoxantrone in combination with clofarabine (MITCL) in children, adolescents and young adults (CAYA) with refractory/relapsed acute leukemia. Blood Conference: 2499.	Niezgodność populacji z populacją wnioskowaną. Abstrakt dotyczy badania u pacjentów dorosłych i pediatrycznych z AML. Nie podano udziału poszczególnych grup wiekowych w badaniu.
Imashuku S. 2015. Strategies for the Prevention of Central Nervous System Complications in Patients with Langerhans Cell Histiocytosis: The Problem of Neurodegenerative Syndrome. Hematology/Oncology Clinics of North America 29:875-893.	Przegląd autorski badań dotyczących zapobiegania powikłaniom w obrębie ośrodkowego układu nerwowego u chorych z histiocytozą z komórek Langerhansa
Loeffler C., M. Kapp, G. U. Grigoleit, S. Mielke, J. Loeffler, P. U. Heuschmann, U. Malzahn, E. Hupp, H. Einsele, and G. Stuhler. 2015. Control of relapsed or refractory acute myeloid leukemia by clofarabine in preparation for allogeneic stem cell transplant. Leuk. Lymphoma 56:3365-3369.	Niezgodność populacji z populacją wnioskowaną. Publikacja dotyczy badania u pacjentów dorosłych z AML.
Morimoto, A. 2014. Recent advances in Langerhans cell histiocytosis. Pediatrics International 56:451-461.	Przegląd autorski badań opublikowany przed datą odcięcia (grudzień 2014) uwzględnioną w strategii wyszukiwania.
Mulneh B., Buhlinger K., Deal A.M. et al. 2015. A comparison of clofarabine-based (GCLAC) and cladribine-based (CLAG) salvage chemotherapy for relapsed/refractory AML. Blood Conference:1342.	Niezgodność populacji z populacją wnioskowaną. Publikacja dotyczy badania u pacjentów dorosłych z AML.
Orciuolo E., Buda E., Benetti E. et al. 2014. Clofarabine as bridge to transplantation in patients with high risk relapsed or refractory acute myeloid leukemia. Bone Marrow Transplantation Conference: March.	Abstrakt opublikowany przed datą odcięcia (grudzień 2014) uwzględnioną w strategii wyszukiwania.
Roberts DA, Wadleigh M., McDonell AM, et al. 2015. Low efficacy and high mortality associated with clofarabine treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. Leukemia Research 39:204-210.	Niezgodność populacji z populacją wnioskowaną. Publikacja dotyczy badania u pacjentów dorosłych z AML.
Shukla N., Kobos R., Renaud T. et al. 2014. Phase II trial of clofarabine with topotecan, vinorelbine, and thiotepa in pediatric patients with relapsed or refractory acute leukemia. Pediatric Blood and Cancer 61:431-435.	Publikacja opisana w poprzednim raporcie AOTM-RK-434-6/2014
Simko S. J., Tran H. D., Jones J., et al. 2014. Clofarabine salvage therapy in refractory multifocal histiocytic disorders, including Langerhans cell histiocytosis, juvenile xanthogranuloma and Rosai-Dorfman disease. Pediatr. Blood Cancer 61:479-487	Publikacja opisana w poprzednim raporcie AOTM-RK-434-6/2014
Boelens J., Bredius R., Versluys B. et al. 2015. Combining clofarabine/fludarabine with exposure targeted busulfan for pediatric leukemia: An effective, low toxic TBI-free conditioning regimen. Biology of Blood and Marrow Transplantation Conference:S93-S94.	Niezgodność populacji z populacją wnioskowaną. Udział pacjentów z AML w kohorcie <50%.
Zwaan, C. M. 2014. Clofarabine in combination with high-dose cytarabine and liposomal daunorubicin in pediatric AML: Results of a phase 1B combination study by the ITCC consortium. Blood Conference:no.	Jedna z zastosowanych interwencji nie jest refundowana w Polsce (liposoman launorubicin)
Derenzini, E. 2015. Treatment of adult langerhans cell histiocytosis. Haematologica Conference:21.	Artykuł przeglądowy leczenia histiocytozy z komórek Langerhansa w formie abstraktu konferencyjnego.

7.3. Wykaz rekordów odnalezionych w bazie Clinical Trials (clofarabinum w histiocytozie z komórek Langerhansa, clofarabinum w ostrej białaczce szpikowej w populacji pediatrycznej)

Tabela 20. Clofarabinum w histiocytozie z komórek Langerhansa (ClinicalTrials.gov)

L.p.	Status	Badanie	
1	Recruiting	Title:	Phase II Study of Clofarabine in Patients With Recurrent or Refractory Langerhans Cell Histiocytosis
NCT Number:		NCT02425904	
Acronym:		null	
Conditions:		Langerhans Cell Histiocytosis	
Interventions:		Drug: Clofarabine	
Study Types:		Interventional	

L.p.	Status	Badanie	
		Phases:	Phase 2
		Study Designs:	Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	Overall Response Rate; Progression Free Survival; Overall Survival; The proportion of patients who experience a toxicity-event requiring stopping clofarabine; Proportion of participants with grade 3-4 toxicity
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child; Adult; Senior
		Enrollment:	85
		Start Date:	April 2015
		Primary Completion Date:	January 2019
		Completion Date:	September 2022
		Funded Bys:	Other; Industry
		Sponsor/Collaborators:	Dana-Farber Cancer Institute; Sanofi; St. Baldrick's Foundation; Cookies for Kids' Cancer
2	Withdrawn	Title:	Clofarabine for Langerhans in Pedi
		NCT Number:	NCT01796405
		Acronym:	-
		Conditions:	Langerhans Cell Histiocytosis
		Interventions:	Drug: Clofarabine
		Study Types:	Interventional
		Phases:	Phase 2
		Study Designs:	Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	Estimated Response Rate; Estimated of Progression Free Survival; Estimated survival with risk organ involvement; Chemotherapy feasibility
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child; Adult; Senior
		Enrollment:	0
		Start Date:	-
		Primary Completion Date:	October 2017
Completion Date:	-		
Funded Bys:	Other		
Sponsor/Collaborators:	Dana-Farber Cancer Institute		
3	Recruiting	Title:	Cord Blood Fucosylation to Enhance Homing and Engraftment in Patients With Hematologic Malignancies
		NCT Number:	NCT01471067
		Acronym:	-
		Conditions:	Blood And Marrow Transplantation; Leukemia; Lymphoma; Transplantation Infection; Transplantation, Bone Marrow
		Interventions:	Drug: Melphalan; Drug: Fludarabine; Drug: Mycophenolate mofetil; Drug: Tacrolimus; Procedure: Cord Blood Infusion; Drug: Rituximab; Drug: ATG; Drug: Busulfan; Drug: Clofarabine ; Radiation: Total Body Irradiation (TBI)
		Study Types:	Interventional
		Phases:	Phase 1
		Study Designs:	Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study

L.p.	Status	Badanie	
			Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	Number of Participants with engraftment within 42 days; Mean Time to Engraftment
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child; Adult; Senior
		Enrollment:	50
		Start Date:	July 2012
		Primary Completion Date:	July 2018
		Completion Date:	-
		Funded Bys:	Other; NIH
		Sponsor/Collaborators:	M.D. Anderson Cancer Center; American Stem Cell, Inc.; National Cancer Institute (NCI)

Tabela 21. Clofarabinum w ostrej białaczce szpikowej w populacji pediatrycznej (ClinicalTrials.gov)

L.p.	Status	Badanie	
1	Completed	Title:	Busulfan, Fludarabine, Clofarabine With Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia
		NCT Number:	NCT00469014
		Acronym:	-
		Conditions:	Acute Myeloid Leukemia; Myelodysplastic Syndrome; Chronic Myeloid Leukemia
		Interventions:	Drug: Clofarabine; Drug: Busulfan; Drug: Fludarabine
		Study Types:	Interventional
		Phases:	Phase 2
		Study Designs:	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	Optimal Dose Level; Treatment Related Mortality
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child; Adult
		Enrollment:	72
		Start Date:	September 2006
		Primary Completion Date:	March 2013
Completion Date:	March 2013		
Funded Bys:	Other; Industry		
Sponsor/Collaborators:	M.D. Anderson Cancer Center Genzyme, a Sanofi Company		
2	Active, not recruiting	Title:	Clofarabine and Cytarabine in Treating Young Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia or Acute Lymphoblastic Leukemia
		NCT Number:	NCT00372619
		Acronym:	-
		Conditions:	Leukemia
		Interventions:	Drug: clofarabine ; Drug: cytarabine; Drug: methotrexate; Other: laboratory biomarker analysis
		Study Types:	Interventional
		Phases:	Phase 1; Phase 2
		Study Designs:	Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	Overall Response (CR for ALL Patients), (CR + CRp for AML Patients); Safety and Tolerability as Measured by CTCAE v3.0; Correlate the Expression of Apoptosis Specific Genes
		Gender:	Both
Age Groups:	Child; Adult		

L.p.	Status	Badanie	
		Enrollment:	74
		Start Date:	March 2007
		Primary Completion Date:	August 2012
		Completion Date:	-
		Funded Bys:	Other; NIH
		Sponsor/Collaborators:	Children's Oncology Group; National Cancer Institute (NCI)
333	Active, not recruiting	Title:	Fludarabine-IV Busulfan ± Clofarabine and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia (AML) and Myelodysplastic Syndrome (MDS)
		NCT Number:	NCT01471444
		Acronym:	-
		Conditions:	Disorder Related to Bone Marrow Transplantation; Leukemia; Transplantation Infection
		Interventions:	Drug: Fludarabine Drug: Clofarabine Drug: Busulfan Drug: Thymoglobulin Procedure: Stem Cell Infusion Drug: Tacrolimus Drug: Methotrexate
		Study Types:	Interventional
		Phases:	Phase 3
		Study Designs:	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	Progression-Free Survival (PFS); Overall Survival (OS)
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child; Adult; Senior
		Enrollment:	250
		Start Date:	November 2011
		Primary Completion Date:	November 2018
		Completion Date:	-
	Funded Bys:	Other; Industry	
	Sponsor/Collaborators:	M.D. Anderson Cancer Center; Sanofi	
4	Recruiting	Title:	Clofarabine Plus Cytarabine Versus Conventional Induction Therapy And A Study Of NK Cell Transplantation In Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia
		NCT Number:	NCT00703820
		Acronym:	-
		Conditions:	Acute Myeloid Leukemia
		Interventions:	Drug: Cytarabine; Drug: Daunorubicin; Drug: Etoposide; Drug: Clofarabine
		Study Types:	Interventional
		Phases:	Phase 3
		Study Designs:	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	To compare the immunologic complete response rate after one course of therapy in patients who receive cytarabine + daunorubicin + etoposide (ADE) with that in patients who receive clofarabine + cytarabine (Clo/AraC); Event-free survival of standard risk patients who receive chemotherapy alone.; Event-free survival of standard risk patients who receive chemotherapy followed by natural killer cell transplantation.
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child; Adult
	Enrollment:	270	
	Start Date:	August 2008	

L.p.	Status	Badanie	
		Primary Completion Date:	September 2016
		Completion Date:	August 2019
		Funded Bys:	Other; Industry; NIH
		Sponsor/Collaborators:	St. Jude Children's Research Hospital; Genzyme, a Sanofi Company; National Cancer Institute (NCI)
5	Recruiting	Title:	Clofarabine and Low-Dose Total-Body Irradiation in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia Undergoing Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant
		NCT Number:	NCT01252667
		Acronym:	-
		Conditions:	Acute Myeloid Leukemia
		Interventions:	Procedure: Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Drug: Clofarabine ; Drug: Cyclosporine; Other: Laboratory Biomarker Analysis; Drug: Mycophenolate Mofetil; Procedure: Peripheral Blood Stem Cell Transplantation; Other: Pharmacological Study; Radiation: Total-Body Irradiation
		Study Types:	Interventional
		Phases:	Phase 2
		Study Designs:	Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	Efficacy of the optimal dose of clofarabine combined with 2, 3, or 4 Gy TBI in reducing the relapse rate in patients with AML compared to our historical experience with fludarabine and 2, 3, or 4 Gy TBI (Part 2); Optimal dose of clofarabine in combination with 2, 3, or 4 Gy TBI in preparation for HCT from HLA-identical related and HLA-matched unrelated donors in patients with AML (Part 1); Engraftment rate; Leukemia-free survival; Minimal residual/recurrent disease; NRM rate; Overall survival; Pharmacokinetics of clofarabine; Prognostic cytogenetic markers; Prognostic genetic markers
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child; Adult; Senior
		Enrollment:	44
		Start Date:	January 2011
		Primary Completion Date:	January 2019
		Completion Date:	-
	Funded Bys:	Other; NIH	
	Sponsor/Collaborators:	Fred Hutchinson Cancer Research Center; National Cancer Institute (NCI)	
6	Completed	Title:	Clofarabine and High-Dose Melphalan Followed by Donor Stem Cell Transplant in Patients With Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphocytic Leukemia, or Myelodysplastic Syndromes
		NCT Number:	NCT00641030
		Acronym:	-
		Conditions:	Leukemia; Myelodysplastic Syndromes
		Interventions:	Drug: clofarabine ; Drug: melphalan; Genetic: gene expression analysis; Genetic: reverse transcriptase-polymerase chain reaction; Other: flow cytometry; Other: laboratory biomarker analysis; Procedure: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
		Study Types:	Interventional
		Phases:	Phase 1
		Study Designs:	Intervention Model: Single Group Assignment; Primary Purpose: Treatment; Masking: Open Label
		Outcome Measures:	Maximum tolerated dose; Dose-limiting toxicity as assessed by NCI CTCAE v3.0 and the Modified Bearman scale; Graft failure or rejection; Efficacy; Correlative laboratory studies of engraftment, immune reconstitution, and therapeutic outcomes
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child; Adult; Senior
	Enrollment:	20	

L.p.	Status	Badanie	
		Start Date:	July 2007
		Primary Completion Date:	January 2011
		Completion Date:	January 2011
		Funded Bys:	Other; NIH
		Sponsor/Collaborators:	City of Hope Medical Center; National Cancer Institute (NCI)
7	Completed	Title:	Sorafenib in Combination With Cytarabine and Clofarabine in Patients With Refractory or Relapsed Hematologic Malignancies
		NCT Number:	NCT00908167
		Acronym:	-
		Conditions:	Acute Myeloid Leukemia Infantile Leukemia (Both AML and ALL) Myelodysplastic Syndrome Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms Biphenotypic Leukemia
		Interventions:	Drug: Sorafenib Drug: Cytarabine Drug: Clofarabine
		Study Types:	Interventional
		Phases:	Phase 1
		Study Designs:	Endpoint Classification: Pharmacokinetics/Dynamics Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	To characterize a tolerable dose of sorafen b when given in combination with cytarabine and clofarabine in patients with relapsed/refractory hematologic malignancies.
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child; Adult
		Enrollment:	44
		Start Date:	September 2009
		Primary Completion Date:	June 2015
		Completion Date:	June 2015
	Funded Bys:	Other; NIH	
	Sponsor/Collaborators:	St. Jude Children's Research Hospital; National Cancer Institute (NCI); Bayer/Onyx	
8	Completed	Title:	Allogeneic Stem Cell Transplant With Clofarabine, Ara-C and TBI for AML and ALL
		NCT Number:	NCT00529360
		Acronym:	-
		Conditions:	Acute Lymphoblastic Leukemia Acute Myelogenous Leukemia
		Interventions:	Drug: Clofarabine; Drug: Clofarabine
		Study Types:	Interventional
		Phases:	Phase 1; Phase 2
		Study Designs:	Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	To determine the maximum tolerated dose (MTD) and/or the safe, tolerated dose of clofarabine in combination with ARA-C and TBI followed by AlloSCT in children with ALL and ANLL. To define the toxicity and safety of the conditioning regimen of clofarabine, ARA-C, TBI followed by AlloSCT in children with ALL and ANLL. To define the pharmacokinetics of clofarabine given in combination with ARA-C and TBI followed by AlloSCT in children with ALL and ANLL. To determine the event-free, disease-free and overall survival of the conditioning regimen of clofarabine, ARA-C and TBI followed by AlloSCT in children with ALL and AML. To estimate the time to hematopoietic reconstitution, stratified by cell source, following clofarabine, ARA-C and TBI followed by AlloSCT in children with ALL and AML. To measure the changes in minimal residual disease with ALL and AML following clofarabine, ARA-C and TBI followed by AlloSCT
		Gender:	Both
	Age Groups:	Child; Adult	
	Enrollment:	32	

L.p.	Status	Badanie	
		Start Date:	June 2007
		Primary Completion Date:	January 2016
		Completion Date:	March 2016
		Funded Bys:	Other; Industry
		Sponsor/Collaborators:	New York Medical College; Genzyme, a Sanofi Company
9	Completed	Title:	Phase II Study of Clofarabine in Pediatric Acute Myelogenous Leukemia (AML) Patients
		NCT Number:	NCT00042354
		Acronym:	-
		Conditions:	Leukemia, Myelocytic, Acute, Pediatric
		Interventions:	Drug: clofarabine (IV formulation)
		Study Types:	Interventional
		Phases:	Phase 2
		Study Designs:	Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	-
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child; Adult
		Enrollment:	40
		Start Date:	May 2002
		Primary Completion Date:	-
		Completion Date:	August 2004
	Funded Bys:	Industry	
	Sponsor/Collaborators:	Genzyme, a Sanofi Company; Sanofi	
10	Recruiting	Title:	Clofarabine, Cyclophosphamide and Etoposide for Minimal Residual Disease Positive Acute Leukemia
		NCT Number:	NCT01677949
		Acronym:	-
		Conditions:	Acute Myeloid Leukemia Acute Lymphoblastic Leukemia
		Interventions:	Drug: Clofarabine; Drug: Etoposide; Drug: Cyclophosphamide; Biological: allogeneic hematopoietic cell transplantation
		Study Types:	Interventional
		Phases:	Phase 2
		Study Designs:	Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	Number of Patients Unable to Proceed to Transplantation Rate of Pre-Transplant Chemotherapy-Induced Aplasia Rate of Infectious Complications Treatment-Related Mortality After Transplant Disease-Free Survival After Transplant Rate of Leukemic Relapse After Transplant
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child; Adult
		Enrollment:	49
		Start Date:	December 2013
		Primary Completion Date:	August 2017
	Completion Date:	August 2017	

L.p.	Status	Badanie	
		Funded Bys:	Other
		Sponsor/Collaborators:	Masonic Cancer Center, University of Minnesota
11	Terminated	Title:	Clofarabine With Cytarabine for Patients With Minimal Residual Disease Positive Leukemia
		NCT Number:	NCT01158885
		Acronym:	-
		Conditions:	Minimal Residual Disease; Leukemia, Lymphoblastic, Acute; Leukemia, Myelogenous, Acute
		Interventions:	Drug: Clofarabine ; Drug: Cytarabine; Drug: Methotrexate; Drug: Cytarabine
		Study Types:	Interventional
		Phases:	Phase 2
		Study Designs:	Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	Ability of clofarabine and cytarabine to eliminate minimal residual disease (MRD) in acute myelogenous leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients whose bone marrows exhibit complete remission by morphology.[To describe the toxicity profile with this treatment]To describe the toxicity profile during hematopoietic cell transplant (HCT) for patients who achieve remission and proceed to transplant.[To determine the duration of complete remission after this treatment to minimize minimal residual disease.
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child; Adult
		Enrollment:	2
		Start Date:	August 2010
		Primary Completion Date:	October 2012
		Completion Date:	October 2012
		Funded Bys:	Other; Industry
	Sponsor/Collaborators:	Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium; Genzyme, a Sanofi Company	
12	Terminated	Title:	T2007-002 Clofarabine, Etoposide, Cyclophosphamide in Relapsed Acute Myelogenous Leukemia (AML)
		NCT Number:	NCT00939653
		Acronym:	-
		Conditions:	Relapsed Acute Myelogenous Leukemia
		Interventions:	Drug: clofarabine ; Drug: etoposide Drug: cyclophosphamide Drug: filgrastim Drug: cytarabine
		Study Types:	Interventional
		Phases:	Phase 2
		Study Designs:	Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	AML disease status after chemotherapy evaluated by bone marrow aspirates/biopsies and complete blood count
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child; Adult
		Enrollment:	7
		Start Date:	July 2009
		Primary Completion Date:	July 2011
		Completion Date:	July 2011
		Funded Bys:	Other; Industry
	Sponsor/Collaborators:	Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium Genzyme, a Sanofi Company	
13	Active, not recruit	Title:	Phase I Dose-Escalation Trial of Clofarabine Followed by Escalating Doses of Fractionated Cyclophosphamide in Children With Relapsed or Refractory Acute Leukemias
		NCT Number:	NCT00852709

L.p.	Status	Badanie	
			Conditions: Interventions: Sponsor/Collaborators:
		Acronym:	POE07-01
		Conditions:	Myelodysplastic Syndrome Acute Myeloid Leukemia Myeloproliferative Disorders Acute Lymphocytic Leukemia Acute Promyelocytic Leukemia Acute Leukemia Chronic Myelogenous Leukemia Myelofibrosis Chronic Myelomonocytic Leukemia Juvenile Myelomonocytic Leukemia
		Interventions:	Drug: Clofarabine ; Drug: Cyclophosphamide
		Study Types:	Interventional
		Phases:	Phase 1
		Study Designs:	Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	To determine the feasibility, tolerability, toxicities, and MTD of clofarabine followed by fractionated cyclophosphamide in pediatric patients with relapsed or refractory acute leukemias. To obtain preliminary descriptive data of the biologic and pharmacodynamic effects of clofarabine followed by fractionated cyclophosphamide on marrow and circulating leukemic blasts in pediatric patients with relapsed or refractory acute leukemias
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child; Adult
		Enrollment:	35
		Start Date:	September 2007
		Primary Completion Date:	January 2010
		Completion Date:	-
		Funded Bys:	Other; Industry
		Sponsor/Collaborators:	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center; Genzyme, a Sanofi Company
14	Completed	Title:	Natural Killer (NK) Cell Transplantation for AML
		NCT Number:	NCT00187096s
		Acronym:	-
		Conditions:	Acute Myeloid Leukemia
		Interventions:	Drug: Cyclophosphamide, Fludarabine, Clofarabine , Etoposide, Interleukin-2 Procedure: Natural Killer Cell Infusion Device: CliniMACS System
		Study Types:	Interventional
		Phases:	-
		Study Designs:	Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Safety Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	Number of Patients Experiencing Grade 3 or 4 Toxicities During Conditioning and up to 100 Days Post-transplant Proportion of Patients Experiencing Grade 3 or 4 Toxicities During Conditioning and up to 100 Days Post-transplant Duration of Engraftment of Natural Killer (NK) Cells Percent of Peak NK Cell Chimerism Percent of Detectable Donor NK Cells at Day 28 Day That Maximum NK Cell Engraftment Was Reached Number of KIR-mismatched NK Cells Number of Participants With Evidence of NK Cells Lysing a Target Cell Line (K562) Relapse-free Survival Overall Survival
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child; Adult
		Enrollment:	49
		Start Date:	September 2005
		Primary Completion Date:	February 2012
	Completion Date:	March 2013	

L.p.	Status	Badanie	
		Funded Bys:	Other
		Sponsor/Collaborators:	St. Jude Children's Research Hospital
15	Completed	Title:	Clofarabine and Cyclophosphamide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia, Chronic Myelogenous Leukemia, or Myeloproliferative Disorders
		NCT Number:	NCT00293410
		Acronym:	-
		Conditions:	Chronic Myeloproliferative Disorders Leukemia Myelodysplastic/Myeloproliferative Diseases
		Interventions:	Drug: clofarabine Drug: cyclophosphamide
		Study Types:	Interventional
		Phases:	Phase 1
		Study Designs:	Primary Purpose: Treatment
		Outcome Measures:	-
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child Adult Senior
		Enrollment:	70
		Start Date:	November 2005
		Primary Completion Date:	April 2010
		Completion Date:	-
Funded Bys:	Other; NIH		
Sponsor/Collaborators:	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI)		
16	Completed	Title:	Investigation of Clofarabine in Acute Leukemias
		NCT Number:	NCT00098033
		Acronym:	-
		Conditions:	Acute Myelogenous Leukemia Acute Lymphocytic Leukemia Chronic Myelogenous Leukemia
		Interventions:	Drug: clofarabine
		Study Types:	Interventional
		Phases:	Phase 2
		Study Designs:	Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	-
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child Adult Senior
		Enrollment:	64
		Start Date:	September 2002
		Primary Completion Date:	-
		Completion Date:	September 2005
Funded Bys:	Other		
Sponsor/Collaborators:	University of Texas FDA Office of Orphan Products Development		
17	Completed	Title:	Combination Chemotherapy With or Without Gemtuzumab Ozogamicin or Tipifarnib in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndromes
		NCT Number:	NCT00454480
		Acronym:	-
		Conditions:	Leukemia Myelodysplastic Syndromes
		Interventions:	Biological: alemtuzumab Drug: arsenic trioxide Drug: azacitidine Drug: busulfan Drug: clofarabine Drug: cytarabine Drug: daunorubicin hydrochloride Drug: fludarabine phosphate Drug: gemtuzumab ozogamicin Drug: melphalan Drug: tipifarnib Genetic: DNA methylation analysis Genetic: cytogenetic analysis Genetic: gene expression analysis Genetic: mutation analysis Other: diagnostic laboratory biomarker analysis Other: immunologic

L.p.	Status	Badanie
		technique Procedure: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation Procedure: nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
		Study Types: Interventional
		Phases: Phase 2; Phase 3
		Study Designs: Allocation: Randomized Primary Purpose: Treatment
		Outcome Measures: Overall survival Achievement of complete remission and reasons for failure Duration of remission, relapse rates, and deaths Hematological and nonhematological toxicity Supportive care requirements (and other aspects of health economics)
		Gender: Both
		Age Groups: Child Adult Senior
		Enrollment: 2000
		Start Date: August 2006
		Primary Completion Date: August 2012
		Completion Date: -
		Funded Bys: Other
		Sponsor/Collaborators: The University of New South Wales National Cancer Institute (NCI)
18	Active, not recruiting	Title: Multi-center Study of Myeloablative Allo Stem Cell Transplant for Non-remission AML Using CloBu4 Regimen NCT Number: NCT01457885 Acronym: CloBu4 Conditions: Acute Myeloblastic Leukemia Interventions: Drug: Clofarabine/Busulfan x 4 Procedure: Peripheral blood stem cell transplant Study Types: Interventional Phases: Phase 2 Study Designs: Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label Outcome Measures: Disease free survival following transplant using a CloBu4 conditioning regimen for patients with non-remission AML Overall survival following transplant using a CloBu4 conditioning regimen for patients with non-remission AML Relapse Rate Gender: Both Age Groups: Child Adult Enrollment: 75 Start Date: November 2011 Primary Completion Date: September 2015 Completion Date: March 2017 Funded Bys: Other Industry Sponsor/Collaborators: University of Michigan Cancer Center Genzyme, a Sanofi Company Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.
19	Completed	Title: Clofarabine and Low Dose Total Body Irradiation as a Preparative Regimen for Stem Cell Transplant in Leukemia. NCT Number: NCT01041508 Acronym: - Conditions: Leukemia Lymphoblastic, Acute Acute Myeloid Leukemia Neoplasm Recurrent Interventions: Drug: Clofarabine Radiation: Total Body Irradiation Other: Stem Cell Infusion Drug: Cyclosporins Drug: Mycophenolate mofetil Study Types: Interventional Phases: Phase 1 Study Designs: Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study

L.p.	Status	Badanie	
			Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	To determine the maximum feasible dose of Clofarabine that can be given in combination with 2Gy total body irradiation as a non-myeloablative preparative regimen for allogeneic stem cell transplantation in pediatric patients with relapsed leukemia. To determine the rate of engraftment in both matched related donor (MRD) and matched unrelated donor (MUD) settings using this novel preparative regimen. To assess the transplant related mortality (TRM) at day +100, associated with this non-myeloablative regimen
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child Adult
		Enrollment:	36
		Start Date:	February 2010
		Primary Completion Date:	December 2014
		Completion Date:	December 2014
		Funded By:	Other Industry
		Sponsor/Collaborators:	Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium Genzyme, a Sanofi Company
20	Completed	Title:	A Study of Clofarabine in Combination With Etoposide and Cyclophosphamide in Children With Acute Leukemias
		NCT Number:	NCT00315705
		Acronym:	-
		Conditions:	Acute Lymphoblastic Leukemia Acute Myelogenous Leukemia Relapsed Leukemia
		Interventions:	Drug: clofarabine Drug: Etoposide Drug: Cyclophosphamide
		Study Types:	Interventional
		Phases:	Phase 1 Phase 2
		Study Designs:	Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	Maximum Tolerated Dose (MTD) in Phase 1 Participants With Dose Limiting Toxicity in Phase 1 Percentage of Participants Achieving A Response Over the First Two Treatment Cycles in Phase 2 Summary of Participants With Adverse Events (AEs) in Phase 1 Percentage of Participants Achieving A Response Over the First Two Treatment Cycles in Phase 1 Time to Remission for Participants Who Had a Response in Phase 1 Kaplan Meier Estimate of Duration of Remission (DOR) for Participants Who Achieved Overall Remission (OR) in Phase 1 Kaplan Meier Estimates of Event-free Survival (EFS) for Participants in Phase 1 Number of Participants With 4-month Event Free Survival in Phase 1 Kaplan Meier Estimates of Overall Survival (OS) for Participants in Phase 1 Summary of Participants With Adverse Events (AEs) in Phase 2 Time to Remission for Participants Who Had a Response in Phase 2 Kaplan Meier Estimate of Duration of Remission (DOR) for Participants Who Achieved Overall Remission (OR) in Phase 2 Kaplan Meier Estimates of Event-free Survival (EFS) for Participants in Phase 2 Number of Participants With 4-month Event Free Survival in Phase 2 Kaplan Meier Estimates of Overall Survival (OS) for Participants in Phase 2
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child Adult
		Enrollment:	50
		Start Date:	March 2006
		Primary Completion Date:	May 2010
	Completion Date:	May 2010	
	Funded By:	Industry	
	Sponsor/Collaborators:	Genzyme, a Sanofi Company Sanofi	
21	Recruiting	Title:	Bridging Study to Eliminate Presence of MRD for Acute Leukemia Before HCT
		NCT Number:	NCT02349178
		Acronym:	-
		Other IDs:	
		Interventions:	Drug: Clofarabine Drug: Cyclophosphamide Drug: Etoposide

L.p.	Status	Badanie	
		Study Types:	Interventional
		Phases:	Phase 2
		Study Designs:	Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	Minimal residual disease
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child Adult
		Enrollment:	50
		Start Date:	December 2014
		Primary Completion Date:	December 2018
		Completion Date:	December 2018
		Funded Bys:	Other
		Sponsor/Collaborators:	Medical College of Wisconsin American Family Children's Hospital Nationwide Children's Hospital
22	Completed	Title:	Combination Chemotherapy in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia
		NCT Number:	NCT00462787
		Acronym:	-
		Conditions:	Leukemia
		Interventions:	Biological: filgrastim Drug: clofarabine Drug: dexamethasone Drug: thiotepa Drug: topotecan hydrochloride Drug: vinorelbine tartrate
		Study Types:	Interventional
		Phases:	Phase 1
		Study Designs:	Endpoint Classification: Safety Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	Maximum tolerated dose of clofarabine Overall survival Progression-free survival
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child Adult
		Enrollment:	23
		Start Date:	April 2007
		Primary Completion Date:	November 2013
		Completion Date:	November 2013
	Funded Bys:	Other NIH	
	Sponsor/Collaborators:	Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI)	
23	Active, not recruiting	Title:	Clofarabine, Melphalan, and Thiotepa Followed By a Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk and/or Advanced Hematologic Cancer or Other Disease
		NCT Number:	NCT00423514
		Acronym:	-
		Conditions:	Graft Versus Host Disease Leukemia Myelodysplastic Syndromes
		Interventions:	Biological: filgrastim Drug: clofarabine Drug: melphalan Drug: mycophenolate mofetil Drug: tacrolimus Drug: thiotepa Procedure: allogeneic bone marrow transplantation Procedure: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation Procedure: peripheral blood stem cell transplantation
		Study Types:	Interventional
		Phases:	Phase 1 Phase 2
		Study Designs:	Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	Relapse of leukemia Overall and disease-free survival Early post-transplant regimen-related severe morbidity (grade III to IV nonhematologic toxicity) and mortality as measured by the NCI Cancer Therapy Evaluation Program CTCAE v 3.0
		Gender:	Both

L.p.	Status	Badanie	
		Age Groups:	Child Adult
		Enrollment:	42
		Start Date:	November 2006
		Primary Completion Date:	November 2016
		Completion Date:	November 2016
		Funded Bys:	Other NIH
		Sponsor/Collaborators:	Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI)
24	Completed	Title:	Haploidentical Stem Cell Transplantation for Children With Therapy Resistant Leukemia
		NCT Number:	NCT01025778
		Acronym:	-
		Conditions:	Acute Lymphoblastic Leukemia Acute Myeloid Leukemia
		Interventions:	Drug: Clofarabine for remission induction Drug: Etoposide for remission induction Drug: Cyclophosphamide for remission induction Drug: Clofarabine in conditioning before transplantation Drug: Thiotepa in conditioning before transplantation Drug: Melfalan in conditioning before transplantation Procedure: Haploidentical transplantation of T-cell depleted graft Procedure: Donor lymphocyte infusion
		Study Types:	Interventional
		Phases:	Phase 2
		Study Designs:	Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	Event free survival Evaluation of induction efficacy by response rate and the number of children proceeding to transplant Tolerance, safety and quality of life Hematological and immunological recovery Incidence of graft versus host disease
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child Adult
		Enrollment:	7
		Start Date:	December 2009
		Primary Completion Date:	December 2012
		Completion Date:	December 2012
	Funded Bys:	Other	
	Sponsor/Collaborators:	Lund University Hospital	
25	Recruiting	Title:	Fludarabine/Clofarabine/Busulfan Combined With SAHA in Acute Leukemia
		NCT Number:	NCT02083250
		Acronym:	-
		Conditions:	Leukemia
		Interventions:	Drug: Fludarabine Drug: Clofarabine Drug: Busulfan Drug: SAHA Procedure: Stem Cell Infusion (SCT) Drug: Thymoglobulin
		Study Types:	Interventional
		Phases:	Phase 1
		Study Designs:	Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	Maximum Tolerated dose (MTD) of SAHA in Combination with Fludarabine, Clofarabine, and Busulfan
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child Adult
		Enrollment:	72
		Start Date:	March 2014
		Primary Completion Date:	March 2019
	Completion Date:	-	

L.p.	Status	Badanie	
		Funded Bys:	Other
		Sponsor/Collaborators:	M.D. Anderson Cancer Center
26	Terminated	Title:	Antithymocyte Globulin, Clofarabine, and Rituximab in Treating Patients After an Unsuccessful Stem Cell Transplant
		NCT Number:	NCT00617929
		Acronym:	-
		Conditions:	Cancer
		Interventions:	Biological: anti-thymocyte globulin Biological: rituximab Drug: clofarabine Procedure: stem cell transplantation
		Study Types:	Interventional
		Phases:	Phase 2
		Study Designs:	Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	Donor engraftment; Treatment-related Death; Time to primary neutrophil engraftment; Overall Survival; Chimerism; Acute graft-vs-host disease
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child Adult Senior
		Enrollment:	11
		Start Date:	January 2008
		Primary Completion Date:	October 2014
		Completion Date:	January 2016
Funded Bys:	Other		
Sponsor/Collaborators:	Masonic Cancer Center, University of Minnesota		
27	Recruiting	Title:	Mitoxantrone and Clofarabine for Treatment of Recurrent NHL or Acute Leukemia
		NCT Number:	NCT01842672
		Acronym:	MITCL
		Conditions:	Acute Lymphoblastic Leukemia Acute Myelogenous Leukemia Lymphoblastic Lymphoma Diffuse Large B-cell Lymphoma Burkitt Lymphoma/Leukemia
		Interventions:	Drug: Clofarabine Drug: Mitoxantrone
		Study Types:	Interventional
		Phases:	Phase 1 Phase 2
		Study Designs:	Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	Determine MTD Response Rate Monitor for Minimal Residual Disease
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child Adult
		Enrollment:	55
		Start Date:	March 2013
		Primary Completion Date:	December 2018
Completion Date:	December 2018		
Funded Bys:	Other		
Sponsor/Collaborators:	New York Medical College		
28	Completed	Title:	Clove In The Treatment Of Relapsed Or Resistant Acute Leukemia In Children
		NCT Number:	NCT01385891
		Acronym:	CLOVE
		Interventions:	Drug: Clofarabine VP 16 ciclophosphamide

L.p.	Status	Badanie	
		Study Types:	Interventional
		Phases:	Phase 2 Phase 3
		Study Designs:	Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	response to treatment Number of patients with toxicity as a measure of safety and tolerability
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child; Adult
		Enrollment:	40
		Start Date:	August 2008
		Primary Completion Date:	December 2009
		Completion Date:	February 2010
		Funded Bys:	Other
		Sponsor/Collaborators:	Istituto Giannina Gaslini
29	Recruiting	Title:	T-Cell Replete Haploidentical Donor Hematopoietic Stem Cell Plus Natural Killer (NK) Cell Transplantation in Patients With Hematologic Malignancies Relapsed or Refractory Despite Previous Allogeneic Transplant
		NCT Number:	NCT01621477
		Acronym:	-
		Conditions:	Acute Lymphoblastic Leukemia Acute Myelocytic Leukemia Chronic Myelocytic Leukemia Juvenile Myelomonocytic Leukemia Myelodysplastic Syndrome Hodgkin or Non-Hodgkin Lymphoma Sarcoma, Myeloid
		Interventions:	Drug: clofarabine Drug: cytarabine Drug: busulfan Drug: Plerixafor Drug: cyclophosphamide Drug: antithymocyte globulin (rabbit) Biological: stem cells Drug: Tacrolimus Drug: mycophenolate mofetil
		Study Types:	Interventional
		Phases:	Phase 2
		Study Designs:	Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	One-year survival Incidence of Malignant Relapse Event-Free Survival (EFS) Disease-Free Survival (DFS) Incidence and severity of acute and chronic Graft Versus Host Disease (GVHD) Rate of transplant related mortality and transplant related morbidity
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child Adult
		Enrollment:	39
		Start Date:	August 2012
		Primary Completion Date:	August 2018
	Completion Date:	August 2018	
	Funded Bys:	Other	
	Sponsor/Collaborators:	St. Jude Children's Research Hospital Assisi Foundation	
30	Recruiting	Title:	HLA-Compatible Related or Unrelated Donors With CD34+ Enriched, T-cell Depleted Peripheral Blood Stem Cells Isolated by the CliniMACS System in the Treatment of Patients With Hematologic Malignancies
		NCT Number:	NCT01119066
		Acronym:	-
		Conditions:	Acute Lymphoblastic Leukemia Acute Myelogenous Leukemia Myelodysplastic Syndrome Multiple Myeloma
		Interventions:	Radiation: total body irradiation Drug: Thiotepa Drug: Cyclophosphamide Drug: Busulfan Drug: Melphalan Drug: Fludarabine Drug: Clofarabine Procedure: (CliniMACS) T-cell depleted PBSC Transplant
	Study Types:	Interventional	

L.p.	Status	Badanie	
		Phases:	Phase 2
		Study Designs:	Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	To assess the incidence of durable hematopoietic engraftment for T-cell depleted transplants fractionated by the CliniMACS system administered after each of the four disease targeted cyto-reduction regimens. To assess the incidence and severity of acute and chronic GVHD following T-cell depleted, CD34+ progenitor cell enriched transplants fractionated by the CliniMACS system. To assess the incidence of non-relapse mortality (transplant-related mortality) following each cyto-reduction regimen and a transplant fractionated by the CliniMACS system. To estimate the probability of survival and disease-free survival (DFS) To determine the proportion of patients receiving optimal CD34+ (> 5x10 ⁶ /kg) and CD3+ (<1x10 ⁵ /kg) cell doses the proportion of patients receiving suboptimal doses (< 2x10 ⁶ /kg) CD34+ cells; and the proportion of patients receiving CD3+ T-cell doses > 1x10 ⁵ /kg. To correlate doses of CD34+ progenitors and CD3+ T cells with engraftment, graft vs. host disease and non-relapse mortality.
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child Adult Senior
		Enrollment:	370
		Start Date:	May 2010
		Primary Completion Date:	May 2017
		Completion Date:	May 2017
		Funded By:	Other
Sponsor/Collaborators:	Memorial Sloan Kettering Cancer Center		
31	Recruiting	Title:	Cord Blood Fucosylation to Enhance Homing and Engraftment in Patients With Hematologic Malignancies
		NCT Number:	NCT01471067
		Acronym:	-
		Conditions:	Blood And Marrow Transplantation Leukemia Lymphoma Transplantation Infection Transplantation, Bone Marrow
		Interventions:	Drug: Melphalan Drug: Fludarabine Drug: Mycophenolate mofetil Drug: Tacrolimus Procedure: Cord Blood Infusion Drug: Rituximab Drug: ATG Drug: Busulfan Drug: Clofarabine Radiation: Total Body Irradiation (TBI)
		Study Types:	Interventional
		Phases:	Phase 1
		Study Designs:	Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	Number of Participants with engraftment within 42 days Mean Time to Engraftment
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child Adult Senior
		Enrollment:	50
		Start Date:	July 2012
		Primary Completion Date:	July 2018
Completion Date:	null		
Funded By:	Other NIH		
Sponsor/Collaborators:	M.D. Anderson Cancer Center American Stem Cell, Inc. National Cancer Institute (NCI)		
32	Active, not recruiting	Title:	Cord Blood Expansion on Mesenchymal Stem Cells
		NCT Number:	NCT00498316
		Acronym:	-
		Conditions:	Myelodysplastic Syndrome Leukemia
		Interventions:	Procedure: Cord Blood Infusion Drug: Busulfan Drug: Fludarabine Drug: Rituximab Other: ATG Drug: Cyclophosphamide Drug: Clofarabine Radiation: Total Body Irradiation (TBI) Drug: Melphalan Drug: Tacrolimus Drug: Mycophenolate Mofetil Drug: G-CSF
		Study Types:	Interventional

L.p.	Status	Badanie	
		Phases:	Phase 1
		Study Designs:	Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	Engraftment and Time to Engraftment
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child Adult Senior
		Enrollment:	125
		Start Date:	July 2007
		Primary Completion Date:	July 2017
		Completion Date:	-
		Funded By:	Other Industry NIH
		Sponsor/Collaborators:	M.D. Anderson Cancer Center ViaCell National Institutes of Health (NIH) National Cancer Institute (NCI)
33	Recruiting	Title:	High Throughput Drug Sensitivity Assay and Genomics- Guided Treatment of Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia
		NCT Number:	NCT02551718
		Acronym:	-
		Conditions:	Acute Leukemia of Ambiguous Lineage Recurrent Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Recurrent Adult Acute Myeloid Leukemia Recurrent Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Recurrent Childhood Acute Myeloid Leukemia Refractory Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia
		Interventions:	Other: Chemosensitivity Assay Other: Cytology Specimen Collection Procedure Genetic: Gene Expression Analysis Drug: In Vitro Sensitivity-Directed Chemotherapy Genetic: Mutation Analysis
		Study Types:	Interventional
		Phases:	-
		Study Designs:	Endpoint Classification: Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	Percentage of patients we are able to test and initiate treatment within a 21 day period. Rate of complete remission Survival
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child Adult Senior
		Enrollment:	15
		Start Date:	September 2015
		Primary Completion Date:	July 2019
		Completion Date:	-
	Funded By:	Other NIH	
	Sponsor/Collaborators:	University of Washington National Cancer Institute (NCI)	
34	Completed	Title:	Pilot Study of Haploidentical Natural Killer Cell Infusions for Poor Prognosis Non-AML Hematologic Malignancies
		NCT Number:	NCT00697671
		Acronym:	-
		Conditions:	Acute Lymphoblastic Leukemia Chronic Myelogenous Leukemia Juvenile Myelomonocytic Leukemia Myelodysplastic Syndrome Non-Hodgkin's Lymphoma
		Interventions:	Other: NK Cell Infusion Biological: Immunotherapy Device: Miltenyi Biotec CliniMACS device Drug: Interleukin-2 (IL-2) Drug: Clofarabine Drug: Cyclophosphamide Drug: Etoposide
		Study Types:	Interventional
		Phases:	Phase 1
		Study Designs:	Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	To assess the safety of chemotherapy and IL-2 administration to facilitate transient NK-cell engraftment in research participants with chemotherapy refractory non-acute myelogenous leukemia (non-AML) hematologic malignancies To study the persistence, phenotype and function of donor natural killer (NK) cells after infusion in research participants with

L.p.	Status	Badanie	
			chemotherapy refractory hematologic malignancies. To explore the efficacy of NK cell infusion in research participants with chemotherapy refractory hematologic malignancies
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child Adult
		Enrollment:	48
		Start Date:	March 2007
		Primary Completion Date:	February 2013
		Completion Date:	May 2013
		Funded Bys:	Other
		Sponsor/Collaborators:	St. Jude Children's Research Hospital Assisi Foundation
35	Recruiting	Title:	Haplo-identical SCT for HR Hematologic Malignancies w/Post-Transplant In-Vivo T-cell Depletion
		NCT Number:	NCT02053545
		Acronym:	-
		Conditions:	Leukemia Lymphoma MDS
		Interventions:	Drug: Conditioning Regimen & GVHD Prophylaxis
		Study Types:	Interventional
		Phases:	Phase 1 Phase 2
		Study Designs:	Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	Cumulative non-relapse mortality at 100 days and 365 days post haplo-identical transplant Cumulative acute and chronic GVHD, cumulative relapse rates, and overall survival and event free survival
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child Adult Senior
		Enrollment:	30
		Start Date:	December 2013
		Primary Completion Date:	December 2018
		Completion Date:	December 2018
	Funded Bys:	Other	
	Sponsor/Collaborators:	Ann & Robert H Lurie Children's Hospital of Chicago	
36	Completed	Title:	Oral Clofarabine Study in Patients With Myelodysplastic Syndrome
		NCT Number:	NCT00299156
		Acronym:	-
		Conditions:	Myelodysplastic Syndrome Chronic Myelomonocytic Leukemia
		Interventions:	Drug: Clofarabine
		Study Types:	Interventional
		Phases:	Phase 2
		Study Designs:	Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Outcome Measures:	Participants With a Complete Remission (CR)
		Gender:	Both
		Age Groups:	Child Adult Senior
		Enrollment:	65
		Start Date:	March 2006
		Primary Completion Date:	December 2012
		Completion Date:	December 2012
	Funded Bys:	Other Industry	
	Sponsor/Collaborators:	M.D. Anderson Cancer Center Genzyme, a Sanofi Company	

