



## Opinia nr 12/2019

z dnia 28 lutego 2019 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

#### w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Evoltra (klofarabina) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (mieloblastyczna) FLT3+ NPM1+ (ICD10: C92.0) u pacjentów dorosłych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Evoltra (klofarabina) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (mieloblastyczna) FLT3+ NPM1+ (ICD10: C92.0) u pacjentów dorosłych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych klofarabiny we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (mieloblastyczna) FLT3+ NPM1+ (ICD10: C92.0) u pacjentów dorosłych.

Nie odnaleziono randomizowanych badań w pełni odpowiadających wnioskowanej populacji. Odnaleziono jedynie wyodrębnione wyniki w badaniu retrospektywnym Molteni 2017, jednak dotyczą tylko dwóch pacjentów (żaden z pacjentów nie odpowiedział na leczenie klofarabiną (CLO), progresja choroby nastąpiła po 17 i 106 dniach, natomiast zgony po 53 i 120 dniach).

Wyniki pozostałych odnalezionych badań dotyczących szerszej populacji niż wnioskowana wskazują na skuteczność stosowania CLO w leczeniu opornej na leczenie i nawrotowej AML w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie, natomiast na brak wpływu na przeżycie całkowite pacjentów.

W odnalezionych najnowszych wytycznych klinicznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019, w których odniesiono się do stosowania klofarabiny usytuowano ją w ramach terapii agresywnej po nawrocie choroby.



## **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Evoltra (klofarabina) we wskazaniu ostrej białaczki szpikowej (mieloblastyczna) FLT3+ NPM1+ (ICD10: C92.0) u pacjentów dorosłych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.).

## **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Ostre białaczki szpikowe (AML) są nowotworami złośliwymi układu białokrwinkowego powstającymi wskutek proliferacji (niepodlegającej fizjologicznym mechanizmom regulacji) klonu stransformowanych komórek wywodzących się z wczesnych stadiów mielopojezy. Do transformacji białaczkowej dochodzi wskutek mutacji genów o kluczowym znaczeniu dla proliferacji, różnicowania, dojrzewania i przeżycia komórek.

W 2003 roku w warszawskim Instytucie Hematologii i Transfuzjologii utworzono Rejestr Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych oparty na zgłoszeniach przesyłanych w formie ankiet z ośrodków hematologicznych w Polsce. Wg opracowania na podstawie tego rejestru, w okresie od 2004 do 2010 roku rocznie do rejestru zgłaszano średnio 643 zachorowania na ostre białaczki (AL). Chorzy z rozpoznaniem AML stanowili ponad 80% wszystkich chorych. Analiza zachorowań na AML w grupach wiekowych wykazała zwiększenie liczby zachorowań z wiekiem. Największy współczynnik zachorowalności dla AML stwierdzono w grupie chorych powyżej 60. roku życia. Należy wziąć pod uwagę, że dane z tego rejestru nie dotyczą pacjentów poniżej 18 roku życia, wśród których przeważa zachorowalność na ostre białaczki limfoblastyczne (ALL).

Mutacje FLT3 zdarzają się w około 30% przypadków AML, a mutacje NPM1 występują w około 50% przypadków AML z prawidłowym kariotypem. Często występują mutacje obu tych genów.

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2016-2018 populacja pacjentów  $\geq 18$  r.ż. z rozpoznaniem wg ICD10: C92.0 (ostra białaczka szpikowa) wynosiła około 3,5 tys. osób rocznie.

Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy głównie od grupy ryzyka cytogenetycznego AML. Zasadnicze znaczenie mają zmiany (mutacje, fuzje, amplifikacje, rearanżacje) w genach, w tym między innymi FLT3 (częstość 59% dla całej kategorii „aktywacja szlaków sygnałowych proliferacji) i NPM1 (27%). Według klasyfikacji cytogenetyczno-molekularnej ostrych białaczek szpikowych zaproponowanej przez European LeukemiaNet (ELN 2017) pacjenci z obecnością mutacji NPM1+/FLT3- ITD+ należą do grupy pośredniego ryzyka cytogenetycznego (Estey 2018).

## **Alternatywne technologie medyczne**

Schematy zalecane w odnalezionych wytycznych klinicznych wskazują na chemioterapię, która jest aktualnie finansowana w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (Obwieszczenie MZ z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r. [DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.123]). Schematy te nie mogą zatem stanowić komparatora dla leku ocenianego w ramach RDTL.

W odnalezionych najnowszych wytycznych klinicznych NCCN 2019, w których odniesiono się do stosowania klofarabiny (w wytycznych światowych ELN 2017 wspomniano jedynie o badaniu RCT, w którym lek był stosowany, jednak bez odniesienia się do możliwości zastosowania go w poszczególnych schematach terapeutycznych) usytuowano ją w ramach terapii agresywnej po nawrocie choroby. W tych samych wytycznych wskazano na dwie opcje terapeutyczne przy stwierdzeniu mutacji FLT3+, tj. gilteritynib lub sorafenib. Gilteritynib (lek Xospata) jest nową

technologią lekową oraz stosunkowo niedawno został zatwierdzony przez FDA, tj. 28 listopada 2018 roku w leczeniu ostrej białaczki mieloblastycznej z mutacją FLT3+, i na chwilę obecną lek ten nie jest dostępny w Polsce.

Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne kliniczne oraz aktualną sytuację refundacyjną w Polsce uznano, że komparator dla ocenianej interwencji stanowi sorafenib.

### Opis wnioskowanej technologii medycznej

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

- Zahamowanie polimerazy DNA  $\alpha$  powodujące zatrzymanie wydłużania łańcucha DNA i (lub) syntezy/naprawy DNA.
- Zahamowanie reduktazy rybonukleotydu wraz z obniżeniem puli komórkowych trifosforanów deoksyrybonukleotydu (dNTP).
- Przerwanie integralności błony mitochondriów z uwolnieniem cytochromu C i innych czynników proapoptotycznych prowadzące do zaprogramowanej śmierci komórek nawet w przypadku limfocytów dzielących się.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Evoltra jest wskazana w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania oceniono w badaniach z udziałem pacjentów w wieku  $\leq 21$  lat podczas pierwszej diagnozy, natomiast zlecenie MZ dotyczy pacjentów dorosłych. W ChPL Evoltra zaznaczono ponadto, że obecnie posiadane informacje są niewystarczające do ustalenia bezpieczeństwa stosowania i skuteczności klofarabiny u dorosłych pacjentów. W związku z powyższym wskazanie z wniosku wykracza poza zapisy rejestracyjne dla produktu leczniczego Evoltra (wskazanie off-label).

### Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono tylko jedną publikację, w której podano wyniki dla pacjentów z AML z mutacjami FLT3+ NPM1+ leczonych klofarabiną - retrospektywne badanie jednoramienne Molteni 2017. W związku z tym, że spośród 14 pacjentów jedynie u dwóch stwierdzono jednocześnie występowanie tych mutacji, dodatkowo zdecydowano się przedstawić wyniki dla populacji szerszej niż wnioskowana, pochodzące z badań, w których wskazano, że wyniki te są przekładalne na subpopulację FLT3+:

- randomizowane badanie Faderl 2012 (CLASSIC I): klofarabina + cytarabina vs placebo + cytarabina (wskazano, że wyniki analizy w podgrupach ze względu na obecność mutacji FLT3 dotyczącej wskaźnika remisji całkowitej były podobne do wyników dla populacji całkowitej),
- retrospektywne badanie Roberts 2014: klofarabina + cytarabina (wskazano, że wyniki analizy w podgrupach porównujące różne czynniki ryzyka nie wykazały zmiany w odsetku odpowiedzi).

W ramach wymienionego badania oceniano następujące punkty końcowe:

- CR – ang. *Complete remission*, całkowita remisja, definiowana jako  $<5\%$  blastów w szpiku w morfologii;
- CRi – ang. *complete response with incomplete hematopoietic recovery*, pełna odpowiedź z niepełną regeneracją hematopoetyczną;

- CRR – ang. *complete response rate*, wskaźnik całkowitej odpowiedzi;
- EFS – ang. *event-free survival*, przeżycie wolne od zdarzenia, definiowane jako czas od rozpoczęcia leczenia do najwcześniejszego wystąpienia niepowodzenia leczenia, nawrotu choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny;
- MRD – ang. *Minimal Residual Disease*, choroba resztkowa, mierzona za pomocą cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) rearanżacji genu immunoglobulin;
- ORR – ang. *overall remission rate*, wskaźnik remisji całkowitej;
- OS – ang. *overall survival*, przeżycie całkowite, definiowane jako czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu z dowolnej przyczyny;
- PFS – ang. *progression free survival*, przeżycie wolne od progresji
- PR – ang. *partial response*, częściowa odpowiedź na leczenie, definiowana jako zmniejszenie ryzyka obciążenia chorobą szpiku od >25% blastów (M3) do 5-25% blastów (M2).

Celem oceny skuteczności posłużono się między innymi ilorazem hazardów (HR – ang. *Hazard ratio*).

### Skuteczność

#### Faderl 2012

Mediana OS w grupie klofarabina + cytarabina (Clo+Ara-C) wyniosła 6,6 miesiąca oraz 6,3 miesiąca w grupie Ara-C, z medianą follow-up kolejno 5,9 mies. (zakres od 0,03 do 43,32 mies.) i 6,4 mies. (zakres od 0,07 do 30,26 mies.). W podgrupie pacjentów opornych na leczenie, mediana OS wyniosła 5,1 mies. w grupie Clo+Ara-C oraz 5,5 mies. w grupie Ara-C. W podgrupie pacjentów z nawrotem AML mediana OS wyniosła 8,7 mies. w grupie Clo+Ara-C oraz 7,2 mies. w grupie Ara-C. Powyższe różnice nie były istotne statystycznie.

Wskaźnik ORR (46,9% vs 22,9%) oraz odpowiedzi całkowitej CR (35,2% vs 17,8%) były istotnie statystycznie wyższe w grupie Clo+Ara-C niż w grupie Ara-C, zarówno ogólnie, jako i w analizowanych podgrupach. Istotna statystycznie różnica na korzyść CLO została zaobserwowana także w zakresie EFS (niższe o 37% ryzyko wystąpienia zdarzenia – HR=0,63; 95%CI: 0,49-0,80) i 4-miesięcznego EFS (37,7% vs. 16,6%).

Po zakończeniu leczenia 34 spośród 162 pacjentów (21%) z grupy Clo+Ara-C oraz 30 ze 158 pacjentów (19%) z grupy Ara-C przeszło transplantację komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic stem cell transplantation, HSCT). Wśród nich w remisji w momencie przeszczepu znajdowało się kolejno 16% i 9 % pacjentów. Alternatywną terapię przeciwbiałaczkową przed HSCT przeszło 68 pacjentów (43%) z grupy Clo+Ara-C oraz 97 pacjentów (61%) z grupy Ara-C.

W badaniu nie wyodrębniano podgrupy pacjentów z mutacjami FLT3 i NMP1, aczkolwiek wskazano, że w podgrupie pacjentów z obecnością mutacji FLT3, wynik ORR był zbliżony do wyniku dla populacji ogólnej.

#### Roberts 2014

U pacjentów przyjmujących klofarabinę w monoterapii lub w terapii skojarzonej z cytarabiną ORR odnotowano u 21%, natomiast odpowiedź całkowitą (CRR) u 14% pacjentów. U pacjentów leczonych terapią skojarzoną (Clo+Ara-C) ORR wyniósł 22%, a CRR 18%. Natomiast wśród pacjentów leczonych klofarabiną w monoterapii ORR wyniósł 21%, a CRR 11%. Mediana OS wyniosła 3 miesiące. Autorzy wskazują, że pomimo małej liczności grup, analiza podgrup nie wykazała różnic w zakresie odsetka odpowiedzi w zależności od różnych czynników ryzyka.

#### Molteni 2017

Po zakończeniu leczenia klofarabiną choroba była wciąż aktywna u 9 (64%) pacjentów. U jednego z nich odnotowano spadek blastów szpiku do mniej niż 10%, jednak bez spełnienia pozostałych kryteriów CR i PR. CR osiągnęło ogółem 2 (14%) pacjentów, natomiast CRi dwóch (14%) innych pacjentów. Mediana OS wyniosła 132 dni.

Spośród pacjentów z nawrotową AML (7 pacjentów), dwóch pacjentów (26 i 58 lat) miało obie mutacje: NPM1+ i FLT3+. Żaden z pacjentów nie odpowiedział na leczenie, progresja choroby nastąpiła po 17 i 106 dniach, natomiast zgony po 53 i 120 dniach.

#### *Bezpieczeństwo*

##### Faderl 2012

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i 4. była zbliżona w obu ramionach badania (77% w grupie Clo+Ara-C vs. 74% w grupie Ara-C), natomiast częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była wyższa w grupie Clo+Ara-C (98% vs. 86%). Najczęstszymi niehematologicznymi AEs stopnia 3. i 4. były gorączka neutropeniczna (47% vs. 35%), hipokaliemia (18% vs. 11%) i zapalenie płuc (16% vs. 17%), a ostra niewydolność nerek wystąpiła u 8 pacjentów (5%) w grupie Clo+Ara-C i u żadnego pacjenta w drugiej grupie. Częstość występowania ciężkich infekcji była wyższa w grupie Clo+Ara-C (38% vs. 22%), a najczęściej występującymi były: bakteriemia (7 pacjentów), sepsa (8 pacjentów), zapalenie płuc (13 pacjentów), wstrząs septyczny (6 pacjentów).

Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u 14,3% pacjentów w grupie Clo+Ara-C i u 5,2% pacjentów w grupie Ara-C, natomiast zgony z powodu AEs powstałych w związku z leczeniem dotyczyły kolejno 6,2% i 1,9% pacjentów.

##### Roberts 2014

U pacjentów przyjmujących klofarabinę w monoterapii lub w terapii skojarzonej z cytarabiną śmiertelność w ciągu 30 dni od podania klofarabiny wyniosła 21% ogółem, 23% w grupie Clo+Ara-C i 16% w grupie CLO. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna był wysoki, zwłaszcza w grupie Clo+Ara-C gdzie wyniósł 90%. Również odsetek pacjentów, u których wystąpiły infekcje był najwyższy w tej grupie pacjentów – wyniósł 75%. Najczęściej występującymi infekcjami były bakteriemia i zapalenie płuc. Jak wskazują autorzy, odsetek wystąpień poszczególnych zdarzeń niepożądanych może być niedoszacowany, ze względu na przyjętą metodologię badania (retrospektywna analiza historii chorób pacjentów).

##### Molteni 2017

Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem CLO. Mediana czasu trwania ciężkiej neutropenii i trombocytopenii, występujących po rozpoczęciu leczenia CLO wyniosła kolejno 27 (zakres 24-37) dni oraz 36 (zakres 28-56) dni. Zakażenia płuc wystąpiło u 5 (36%) pacjentów, zakażenie grzybicze u 2 (14%) pacjentów, zakażenie cytomegalowirusem u 1 (7%) pacjenta, natomiast wirusem BK u 1 (7%) pacjenta.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Evoltra. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka i pozostaje ona nieznaną.

#### *Ograniczenia analizy*

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Wyniki skuteczności odnoszące się ściśle do populacji docelowej (AML z NPM1+ i FLT3+) pochodzą z badania retrospektywnego *Molteni 2017* (analiza historii choroby pacjentów z AML) i dotyczą tylko dwóch pacjentów. Natomiast w uwzględnionym badaniu RCT oceniano

skuteczność i bezpieczeństwo stosowania CLO w populacji szerszej niż wnioskowana, tj. pacjentów z AML. Nie wyodrębniano wyników dla subpopulacji NPM1+ i FLT3+, a jedynie wskazano, że wyniki analizy w podgrupach ze względu na obecność mutacji FLT3 dotyczące ORR były podobne do wyników dla populacji całkowitej.

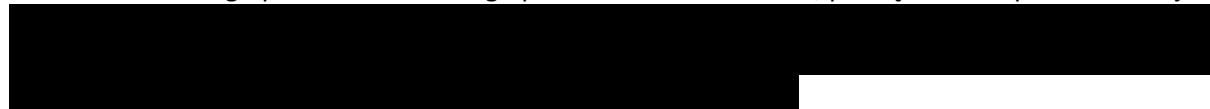
- Włączone badania nie zawierają porównania z wybranym komparatorem, tj. sorafenibem. W badaniu RCT *Faderl 2012* klofarabinę w skojarzeniu z cytarabiną porównywano z cytarabiną stosowaną w monoterapii, natomiast badania *Roberts 2014* i *Molteni 2017* stanowią retrospektywną analizę historii chorób pacjentów leczonych CLO w monoterapii bądź w skojarzeniu z cytarabiną i nie zawierają porównania z żadnym komparatorem.
- W zleceniu MZ dawka dobową wynosi 40 mg na dobę (przez 4 doby), co przy założeniu powierzchni ciała osoby dorosłej wynoszącej 1,79 m<sup>2</sup> (zgodnie z raportem AOTM-OT-431-38/2013), odpowiada dawce ok. 22 mg/m<sup>2</sup>/dobę. Zatem jest to dawka porównywalna z dawką 22,5 mg/m<sup>2</sup> z badania *Molteni 2017*, w którym klofarabinę stosowano w skojarzeniu z cytarabiną, i z dawką z badania *Roberts 2014*, ale tylko dla klofarabiny stosowanej w monoterapii, kiedy to dawka wynosiła 15-30 mg/m<sup>2</sup>/dobę. W badaniu *Roberts 2014* pacjenci przyjmujący klofarabinę w skojarzeniu z cytarabiną w większości przypadków przyjmowali klofarabinę w wyższej dawce niż wnioskowana, wynoszącej 40 mg/m<sup>2</sup>/dobę, podobnie w badaniu *Faderl 2012*. Należy zwrócić również uwagę, że wnioskowany czas podawania klofarabiny, wynoszący 4 dni, jest krótszy od czasu podanego w badaniach – 5 dni. Zarówno dawkowanie jak i okres leczenia mogą mieć wpływ na uzyskiwane efekty, tym samym utrudnione jest wnioskowanie o wynikach możliwych do uzyskania w praktyce klinicznej.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Skuteczność technologii alternatywnej (sorafenib – Nexavar) w leczeniu ostrej białaczki mieloblastycznej FLT3+ była oceniana w ramach zlecenia dotyczącego zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: ostra białaczka mieloblastyczna FLT3+ (ICD-10: C92.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Zgodnie z powyższym zleceniem w największym odnalezionym badaniu (jednoramiennym badaniu fazy I/II Ravandi 2013, N=43) odpowiedź całkowitą na leczenie uzyskano u 46% pacjentów, w tym u 16% odpowiedź całkowitą. Mediana przeżycia całkowitego dla wszystkich pacjentów wyniosła 6,2 m-ca, w tym 7,8 m-ca dla pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie oraz 6,0 m-ca, dla pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Cena analizowanego produktu leczniczego przedstawiona w zleceniu, powiększona o podatek VAT jest



Zgodnie z wytycznymi NCCN z 2019 r. w leczeniu AML z mutacją FLT3+ zalecany jest sorafenib w skojarzeniu z azacytydyną lub decytabiną. Ponadto zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ sorafenib jest refundowany w ramach grupy limitowej „1078.0, Sorafenib”, w trzech programach lekowych:

- B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”;
- B.5 „Leczenie raka wątrobokomórkowego”;
- B.10 „Leczenie raka nerki”.

Wysokość limitu finansowania wynosi obecnie 14 334,33 zł (tabl. powł., 200 mg, op. 112 szt.). W zleceniu MZ z 2017 roku koszt dwumiesięcznej terapii (224 tabl.) wynosił [REDAKTED] zł (netto), czyli [REDAKTED] niż wnioskowany koszt terapii produktem leczniczym Evoltra.

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców**

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, odstąpiono od oszacowania wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Evoltra (klofarabina) we wnioskowanym wskazaniu w populacji docelowej.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne odnoszące się do leczenia ostrej białaczki szpikowej:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019;
- European LeukemiaNet (ELN) 2017;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2013;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013.

Zarówno polskie (PTOK) jak i europejskie (ESMO) wytyczne z 2013 roku nie wskazywały na możliwość zastosowania klofarabiny. Zalecane w nich schematy chemioterapii są aktualnie finansowane w ramach katalogu C. W odnalezionych najnowszych wytycznych klinicznych NCCN 2019, w których odniesiono się do stosowania klofarabiny (w wytycznych światowych ELN 2017 wspomniano jedynie o badaniu RCT, w których lek był stosowany, jednak bez odniesienia się do możliwości zastosowania go w poszczególnych schematach terapeutycznych) usytuowano ją w ramach terapii agresywnej po nawrocie choroby. W tych samych wytycznych wskazano na dwie opcje terapeutyczne przy stwierdzeniu mutacji FLT3+, tj. gilteritynib lub sorafenib. Gilteritynib (lek Xospata) jest nową technologią lekową oraz stosunkowo niedawno został zatwierdzony przez FDA, tj. 28 listopada 2018 roku w leczeniu ostrej białaczki mieloblastycznej z mutacją FLT3+, i na chwilę obecną lek ten nie jest dostępny w Polsce.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 01.02.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.444.2019.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Evoltra (klofarabina) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (mieloblastyczna) FLT3+ NPM1+ (ICD10: C92.0) u pacjentów dorosłych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 52/2019 z dnia 25 lutego 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Evoltra (klofarabina) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (mieloblastyczna) FLT3+ NPM1+ (ICD10: C92.0) u pacjentów dorosłych oraz raportu nr OT.422.11.2019 Evoltra (klofarabina) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (mieloblastyczna) FLT3+ NPM1+ (ICD10: C92.0) u pacjentów dorosłych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych