



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Evoltra (klofarabina)**

**we wskazaniu:**

ostra białaczka szpikowa (mieloblastyczna)

FLT3+ NPM1+ (ICD10: C92.0)

u pacjentów dorosłych

**Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.11.2019

Data ukończenia: 20.02.2019 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Genzyme Europe B.V., Bayer Pharma AG)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Genzyme Europe B.V, Bayer Pharma AG

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>2-CDA</b>	2-chlorodeoksyadenozyna
<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ALL</b>	Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i> )
<b>allo-HSCT</b>	alotransplantacja hematologicznych komórek krwiotwórczych
<b>AML</b>	Ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i> )
<b>APL</b>	Ostra białaczka promielocytowa
<b>Ara-C / CYT</b>	Cytarabina
<b>AZA</b>	Azacytydyna
<b>BSC</b>	Najlepsze leczenie wspomagające
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CLO</b>	Klofarabina
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i> )
<b>CRi</b>	pełna odpowiedź z niepełną regeneracją hematopoetyczną (ang. <i>complete response with incomplete hematopoietic recovery</i> )
<b>CRR</b>	wskaźnik całkowitej odpowiedzi (ang. <i>complete response rate</i> )
<b>DEC</b>	Decytabina
<b>DFS</b>	przeżycie bez choroby (ang. <i>disease-free survival</i> )
<b>DNR</b>	daunorubicyna
<b>DOR</b>	czas trwania remisji (ang. <i>duration of remission</i> )
<b>EFS</b>	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event free survival</i> )
<b>ELN</b>	European LeukemiaNet
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>G-CSF</b>	Czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów
<b>GVHD</b>	choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>Graft-Versus-Host Disease</i> )
<b>HiDAC</b>	Duże dawki cytarabiny
<b>HR</b>	Iloraz hazardów (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>ITD</b>	wewnętrzna tandemowa duplikacja (ITD, ang. <i>internal tandem duplication</i> ).
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.)
<b>MDS</b>	Zespół mielodysplastyczny (ang. <i>myelodysplastic syndrome</i> )
<b>MRD</b>	Zgodny dawca rodzinny
<b>MUD</b>	Zgodny dawca niespokrewniony
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>ORR</b>	wskaźnik remisji całkowitej (ang. <i>overall remission rate</i> ), wskaźnik ogólnej odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i> )
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>PFS</b>	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> );
<b>PO</b>	Poziom odpłatności
<b>PR</b>	częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i> )

---

<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>SCT</b>	transplantacja komórek krwiotwórczych (ang. <i>stem cell transplantation</i> )
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2017 r poz. 1938)
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World's Health Organization)
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Podsumowanie .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
<b>4. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
4.1. Problem zdrowotny.....	10
4.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	14
4.3. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	15
<b>5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją.....</b>	<b>16</b>
<b>6. Skuteczność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>17</b>
6.1. Opis metodyki .....	17
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	17
<b>6. Bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>20</b>
7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	21
<b>7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>24</b>
<b>8. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>25</b>
<b>9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>27</b>
<b>10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>28</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>32</b>
<b>12. Piśmiennictwo .....</b>	<b>33</b>
<b>13. Załączniki.....</b>	<b>34</b>
14.1 Diagram selekcji badań .....	34
14.2 Strategie wyszukiwania .....	35

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego: 01.02.2019, PLD.46434.444.2019.1.AK

---

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Evoltra (klofarabina), 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

- Wnioskowane wskazanie:

ostra białaczka szpikowa (mieloblastyczna) FLT3+ NPM1+ (ICD10: C92.0) u pacjentów dorosłych

---

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
  - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
- 

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ / 8 fiolek a 20 ml / 4 doby

---

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Evoltra (klofarabina) we wskazaniu ostrej białaczki szpikowej (mieloblastyczna) FLT3+ NPM1+ (ICD10: C92.0), w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.

### Problem zdrowotny

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

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*).

### Skuteczność kliniczna

Wyniki dotyczące populacji docelowej, tj. AML z obecnością mutacji NPM1+ i FLT3+ zostały wyodrębnione jedynie 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 odpornej na leczenie i nawrotowej AML w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie, natomiast na brak wpływu na przeżycie całkowite pacjentów. W badaniu RCT (*Faderl 2012*) istotną statystycznie różnicę na korzyść Clo+Ara-C w porównaniu z Ara-C odnotowano w zakresie ORR (46,9% vs 22,9%), CR (35,2% vs 17,8%), EFS (HR=0,63; 95%CI: 0,49-0,80) i 4-miesięcznego EFS (37,7% vs. 16,6%). W badaniach *Roberts 2014* i *Molteni 2017*, stanowiących retrospektywną analizę historii choroby pacjentów leczonych klofarabiną, odsetki pacjentów, u których odnotowano odpowiedź na leczenie były niższe niż w badaniu *Faderl 2012* (*Roberts 2014*: ORR 21%; CRR 14%; *Molteni 2017*: CR 14%; CRi 14%).

Skuteczność technologii alternatywnej (sorafenib – Nexavar) w leczeniu ostrej białaczki mieloblastycznej FLT3+ została opisana w opracowaniu nr: OT.422.14.2017. Zgodnie z powyższym opracowaniem 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.

### Bezpieczeństwo

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu *Faderl 2012* była wyższa w grupie Clo+Ara-C (98% vs. 86%), natomiast 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). 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 AEs 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.

W badaniu *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.

W badaniu *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.

Zgodnie z ChPL Evoltra bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występującymi działaniami niepożądanymi stosowania klofarabiny są: zakażenia, limfopenia, jadłowstręt, hipofosfatemia, krwotoki, nadciśnienie tętnicze, biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, suchość skóry, wysypka, łysienie, zespół ręka-stopą, rumień, świąd, ból mięśniowy, zmęczenie, ból, gorączka, zmniejszenie masy ciała, wzrost aktywności amylazy i lipazy.

### **Wpływ na wydatki NFZ**

Przedstawiony w ramach wniosku MZ koszt netto terapii produktem leczniczym Evoltra na jednego pacjenta wynosi [REDAKTOWANE]. Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, odstąpiono od oszacowania wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Evoltra we wnioskowanym wskazaniu.

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej**

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. 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]). 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 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. Z kolei sorafenib (lek Nexavar) był oceniany w Agencji w roku 2017 w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych we wskazaniu zbieżnym z analizowanym, tj. ostra białaczka mieloblastyczna z mutacją FLT3+. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne kliniczne oraz aktualną sytuację refundacyjną w Polsce uznano, że komparator dla ocenianej interwencji stanowi sorafenib.



### **3. Przedmiot i historia zlecenia**

Pismem z dnia 24 stycznia 2019 r., znak: PLD.46434.444.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 01.02.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.), przygotowanie 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 terapii lekowych. Dodatkowo we wniosku załączonym do zlecenia MZ zawarto informację, iż pacjent jest w wieku około 60 lat.

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

Ostra białaczka szpikowa (AML, ang. 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.

Niniejsze zlecenie dotyczy ostrej białaczki szpikowej z występującymi mutacjami FLT3 oraz NPM1. Gen FLT3 koduje błonowe białko należące do III klasy receptorów kinazy tyrozynowej i bierze udział w proliferacji, różnicowaniu i apoptozie prekursorów komórek krwiotwórczych. Najczęściej występujące typy mutacji tego genu to: wewnętrzna tandemowa duplikacja (ITD, internal tandem duplication). Gen NPM1 koduje wielofunkcyjne białko, zaangażowane między innymi w biogenezę rybosomów, duplikację centrosomu, naprawę DNA, odpowiedź na stres oraz regulację białek supresorowych p53 i ARF.

Źródło: Raport AOTM-OT-431-38/2013, Wierzbowska 2015

#### Klasyfikacja i obraz kliniczny

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

Według aktualnie obowiązujących standardów, diagnostyka ostrych białaczek szpikowych, obok oceny morfologicznej komórek białaczkowych, obejmuje ocenę cytoplazmatycznej aktywności mieloperoksydazy lub nieswoistych esteraz i obecności charakterystycznych dla określonych postaci morfologicznych białaczek błonowych/wewnątrzkomórkowych antygenów różnicowania. Standardem diagnostyki AML jest także wykonanie badania kariotypu, czyli badania genetycznego, które polega na określeniu liczby i budowy chromosomów uzyskanych z dzielących limfocytów metodą analizy mikroskopowej.

W 2008 roku WHO wprowadziła klasyfikację ostrych białaczek szpikowych. Graniczna wartość blastozy w szpiku, powyżej której rozpoznaje się ostrą białaczkę, a poniżej której zespół mielodysplastyczny (MDS), to 20%. Dodatkowo potwierdzenie obecności określonych zaburzeń cytogenetycznych w komórkach białaczkowych zostało powiązane z niektórymi postaciami morfologicznymi AML.

Klasyfikacja ostrych białaczek szpikowych wg WHO:

1. Ostre białaczki z powtarzalnymi zmianami cytogenetycznymi (wyosobnione z całej grupy FAB)
  - 1.1 AML z t(8:21)(q22;q22);(RUNX1:RUNX1T1)
  - 1.2 AML z inv(16)(p13:1q22) lub t(16:16)(p13.1;q22);(CBFB-MYH11)
  - 1.3 ostra białaczka promielocytowa z t(15:17)(q22;q12); (PML-RAR $\alpha$ )
  - 1.4 AML ze zmianami 11 q23 (MLL);t(9:11)(p22;q23); (MLLT3-MLL)
  - 1.5 AML z t(6:9)(q23;q34);(DEK-NUP214)
  - 1.6 AML z inv(3)(q21;q26.2)/t(3:3)(q21;q26.2); (RPN1-EVI1)
  - 1.7 AML megakardioblastyczna z t(1:22)(p13;q13); (RBM15-1MKL1)
  - 1.8 AML z mutacją NPM1 (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. Proliferaacje mieloidalne związane z zespołem Downa
7. Ostre białaczki wykazujące mieszane cechy liniowe (niezróżnicowane, AML z t(9:22), fenotyp mieszany B + mieloidalny, T + mieloidalny)

Źródło: Raport AOTM-OT-431-38/2013, Lewandowski 2012

### Epidemiologia

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.

Źródło: Seferyńska 2015, Seferyńska 2014, Szydłowski 2013

Zgodnie z danymi NFZ (pismo znak DGL.4450.41.2019/ 2019.10639.PD/ IK:280254 z dn. 19.02.2019 r.) 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.

**Tabela 1. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD10: C92.0 (ostra białaczka szpikowa) wg danych NFZ\***

Rok realizacji	Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD10: C92.0 (ostra białaczka szpikowa)			
	< 18 r.ż.	$\geq 18$ r.ż.	$\geq 60$ r.ż.	łącznie
2016	263	3469	1912	3726
2017	260	3603	2035	3857
2018	275	3542	2034	3809

\* pismo znak DGL.4450.41.2019 2019.10639.PD (IK:280254) z dn. 19.02.2019 r.

### Etiologia i patogeneza

Przyczyna choroby nie jest dotychczas znana, chociaż wyodrębniono wiele czynników predysponujących lub inicjujących jej wystąpienie, takich jak czynniki środowiskowe (promieniowanie jonizujące, niektóre związki chemiczne itp.) oraz genetyczne. Konsekwencją ekspozycji na czynniki leukemogenne jest kumulowanie się nabytych zaburzeń genetycznych (mutacji, rearanżacji, amplifikacji genów). Wyniki badań na modelach zwierzęcych wskazują, że do powstania transformacji białaczkowej niezbędne jest współistnienie mutacji aktywującej szlaki przekazywania sygnału (klasa II) i w konsekwencji stymulującej proliferację i/lub przeżycie białaczkowej komórki prekursorowej oraz aberracji genetycznej modulującej funkcje czynników transkrypcyjnych lub ich koaktywatorów (klasa I), odpowiedzialnej za nieprawidłowe różnicowanie komórek.

**Tabela 2. Czynniki związane z ryzykiem wystąpienia ostrej białaczki szpikowej**

Czynniki środowiskowe	Wrodzone defekty genetyczne	Zespoły niewydolności szpiku
Rozpuszczalniki (benzen)	Zespół Downa	Niedokrwistość Fanconiego
Promieniowanie jonizujące	Zespół Blooma	Dyskeratoza wrodzona
Palenie tytoniu	Zespół monosomii chromosomu 7.	Zespół Shwachmana-Diamonda
Cytostatyki	Zespół Klinefeltera (XXY)	Małopłytkowość amegakariocytowa
• leki alkilujące	Zespół Turnera (X0)	Zespół Blackfana-Diamonda

Czynniki środowiskowe	Wrodzone defekty genetyczne	Zespoły niewydolności szpiku
<ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory topoizomerazy II</li> <li>Inne leki</li> <li>• chlorambucyl</li> <li>• fenylbutazon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nerwiakowłókniakowość</li> <li>Wrodzone zespoły dysmorficzne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Agranulocytoza Kostmanna</li> <li>Rodzinna anemia aplastyczna</li> </ul>

Źródło: Raport AOTMiT OT.422.37.2018

### Leczenie

Ponieważ w aktualnej klasyfikacji WHO wyróżnia się ponad 20 różnych podtypów AML definiowanych na podstawie odrębnych cech genetycznych i cytomorfologicznych, niemożliwe jest opracowanie jednej skutecznej terapii celowanej. W ramach leczenia AML stosuje się ujednocnione programy indukujące remisję, natomiast leczenie konsolidujące oraz terapia po konsolidacji są dostosowane do stanu biologicznego pacjenta, stopnia ryzyka, podatności na leczenie, przebiegu leczenia i dostępności dawcy szpiku. U starszych pacjentów korzyść z intensyfikacji leczenia cytostatycznego nie jest jednoznaczna; potrzebne są nowe formy terapii.

Leczenie AML u pacjentów dorosłych obejmuje:

#### 1) Indukcję remisji za pomocą polichemioterapii

W Polsce stosuje się:

- program DAC-7 opracowany i przebadany przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG): daunorubicyna (DNR) 60 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* w dniach 1–3, cytarabina (Ara-C) 200 mg/m<sup>2</sup> *c.i.v.* w dniach 1–7, 2-chlorodeoksyadenozyna (2-CDA) 5 mg/m<sup>2</sup> infuzja 2-godzinna *i.v.* w dniach 1–5;
- program standardowy DA 3+7: DNR 60 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* w dniach 1–3, Ara-C 200 mg/m<sup>2</sup> *c.i.v.* w dniach 1–7.

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

#### 2) Konsolidację remisji całkowitej, w której wg doświadczeń PALG najczęściej stosowane jest:

- Ara-C 2–3 g/m<sup>2</sup> co 12 godzin w 3-godzinnej infuzji w dniach 1, 3, 5,
- HAM: Ara-C 1,5 g/m<sup>2</sup> (infuzja 3-godzinna) (w dniach 1–3) i mitoksantron 10 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* w dniach 3–5.

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

- allotransplantacja hematologicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) stosowana u pacjentów w pierwszej całkowitej remisji (ang. *first complete remission*, CR1) z grupy dużego i pośredniego ryzyka w dobrym stanie biologicznym (młodszy wiek, brak chorób współistniejących); chorych w kolejnych remisjach niezależnie od grupy ryzyka, chorych w częściowej odpowiedzi na leczenie (ang. *partial response*, PR) lub we wczesnej fazie wznowy białaczki; u osób starszych lub biologicznie słabszych stosuje się odmiany allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem; allo-HSCT niewskazana u chorych z rozwiniętą chorobą lub w stanie terminalnym;
- autotransplantację hematologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT) stosowana u chorych w CR1, z grup pośredniego i korzystnego ryzyka, u których nie jest możliwa allo-HSCT z powodu braku dawcy lub występowania przeciwwskazań biologicznych. U chorych z grupy wysokiego ryzyka wyniki są niezadowolające. Przeszczepienie pozwala na uzyskanie przeżycia wolnego od choroby w 45-60%;
- leczenie podtrzymujące remisję u chorych z małym ryzykiem nawrotu, chorych w starszym wieku i w złym stanie ogólnym stanowi opcję dla chorych z przeciwwskazaniami do HSCT; pozwala na uzyskanie przeżycia wolnego od choroby w 10-15%;
- obserwacja + kontrola OUN; pozwala na uzyskanie przeżycia wolnego od choroby 10-15%;

W przypadku pacjentów powyżej 60. roku życia, leczenie zależne jest od stanu ogólnego chorego oraz nasilenia choroby. Chorzy w dobrym stanie ogólnym z niskim wskaźnikiem HCT-CI (hematopoietic cells transplantation-comorbidity index), bez niekorzystnych aberracji cytogenetycznych, powinni otrzymać intensywną chemioterapię z uwzględnieniem możliwości wykonania przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych ze zredukowanym kondycjonowaniem. Chorzy w gorszym stanie ogólnym, i/lub z niekorzystną cytogenetyką, mają nikłe szanse na powodzenie standardowej chemioterapii i powinni być leczeni nowymi lekami w ramach badań klinicznych.

W ostatnich latach wiele uwagi poświęca się inhibitorom metylotransferazy DNA, takim jak azacytydyna (AZA) czy decytabina (DEC). W randomizowanych badaniach klinicznych wykazano wyższy odsetek remisji oraz

dłuższe OS u pacjentów stosujących te leki, w porównaniu do leczenia małymi dawkami cytarabiny (LD-Ara-C) i/lub najlepszego leczenia wspomagającego. Badania te przeprowadzono wśród chorych powyżej 65. roku życia o niekorzystnym rokowaniu, którzy nie kwalifikowali się do intensywnej chemioterapii.

Mutacje i aberracje genetyczne coraz częściej zasadniczo wpływają na wybór określonej strategii terapeutycznej. Stosowane w ramach badań klinicznych inhibitory kinazy FLT3, takie jak midostaurin (PKC-412), lestaurynib (CEP-701), sunitynib (SU11248) czy sorafenib (BAY-43-9006), wykazują umiarkowaną aktywność przeciwbiałaczkową w monoterapii. Obecnie wielkie nadzieje na leczenie AML z FLT3-ITD są związane z inhibitorami II generacji. U chorych na oporną i nawrotową AML z FLT3-ITD wykazano wysoką skuteczność quizartinibu (AC220) w monoterapii. Prowadzone jest również badanie w celu oceny skuteczności selektywnego inhibitora FLT-3 (quizartinibu) w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukującą według protokołu ADE (Ara-C, DNR, etopozyd) u chorych na AML powyżej 60. roku życia.

Źródło: Wierzbowska 2015, Raport AOTM-OT-431-38/2013

### Rokowanie

Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej. U chorych otrzymujących standardowe leczenie indukujące odpowiedź całkowitą (ang. *complete response*, CR) uzyskuje się w 50-80% przypadków. Odsetek uzyskiwanych remisji jest niższy u osób w starszym wieku. U 60–85% chorych w ciągu 2–3 lat od uzyskania remisji występuje nawrót białaczki. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy głównie od grupy ryzyka cytogenetycznego AML. Przyczyną zgonu chorych z lekoopornym nawrotem białaczki jest najczęściej infekcja lub skaza krwotoczna.

U chorych powyżej 60. roku życia o gorszej odpowiedzi na leczenie i złym rokowaniu decydują biologiczne cechy AML. Wyniki badań z ostatnich lat wskazują, że u starszych chorych leczonych mniej intensywnie uzyskanie całkowitej remisji (CR) nie jest dobrym czynnikiem predykcyjnym dłuższego przeżycia całkowitego (OS). Potwierdzają to m.in. wyniki badań porównujące leczenie klofarabiną z leczeniem małymi dawkami cytarabiny (LD-Ara-C). Mimo wyższego odsetka CR w grupie lezonej klofarabiną, nie obserwowano istotnej różnicy OS w obu analizowanych grupach.

Stwierdzenie mutacji FLT3 pogarsza rokowanie i jest wskazaniem do intensyfikacji leczenia, pozwala zastosować jeden z nowych inhibitorów receptora FLT3 oraz kwalifikuje do szybkiego wykonania transplantacji komórek krwiotwórczych (SCT, stem cell transplantation). Odsetki całkowitych remisji hematologicznych, a także przeżycia wolnego od zdarzeń, przeżycia wolnego od choroby oraz OS są znacząco lepsze u pacjentów z obecną mutacją NPM1 z nieobecną FLT3-ITD. Sugeruje się, że efekt ten jest także widoczny u pacjentów w wieku ponad 70 lat oraz, że jego obecność łagodzi negatywne skutki rokownicze obecności FLT3 w przypadkach AML-NK z obecnością mutacji FLT3-ITD/NPM1. Zastosowanie standardowej terapii w grupie chorych NPM1mut/FLT3-ITDneg umożliwia uzyskanie 4-letnich przeżyć u 60% chorych. Wpływ obecności poszczególnych mutacji genów na rokowania chorych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Wpływ mutacji genów na rokowania pacjentów z ostrą białaczką szpikową o normalnym kariotypie**

Gen	Częstość defektu (%)	Charakter zaburzenia	Rokowanie
NPM1	50–60	Mutacje	Korzystne
FLT3-ITD	30–40	Mutacje	Niekorzystne
FLT3-Asp835	5–10	Mutacje	Nieokreślone
BAALC	65	Nadmierna ekspresja	Niekorzystne
MN1	50	Nadmierna ekspresja	Niekorzystne
MLL-PTD	7	Mutacje/Nadmierna ekspresja	Niekorzystne
CEBPA	15–20	Mutacje	Korzystne
ERG-1	25	Nadmierna ekspresja	Niekorzystne
AFIq	75	Nadmierna ekspresja	Niekorzystne

Źródło: Wierzbowska 2015, Raport AOTMiT OT.422.37.2018, Lewandowski 2012

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).

## 4.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 4. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Evoltra, klofarabina 1 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 20 ml, EAN: 5909990710997
<b>Kod ATC</b>	L01BB06
<b>Substancja czynna</b>	Klofarabina
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Ostra białaczka szpikowa mieloblastyczna FLT3+, NPM1+ (ICD10: C92.0)
<b>Dawkowanie wg ChPL*</b>	<p><u>Dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku)</u></p> <p>Obecnie posiadane informacje są niewystarczające do ustalenia bezpieczeństwa stosowania i skuteczności klofarabiny u dorosłych pacjentów.</p> <p><u>Dzieci i młodzież (≥ 1 roku życia)</u></p> <p>Zalecana dawka w monoterapii wynosi 52 mg/m<sup>2</sup> 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) ≥ 0,75 × 10<sup>9</sup>/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.</p> <p>U większości pacjentów reagujących na leczenie klofarabiną odpowiedź uzyskuje się po 1 lub 2 cyklach leczenia (patrz punkt 5.1). 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.</p>
<b>Droga podania</b>	Dożylnie
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>	4 doby**
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Klofarabina jest antymetabolitem nukleozydu puryn. Uważa się, że aktywność przeciwnowotworowa klofarabiny wynika z 3 mechanizmów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zahamowanie polimerazy DNA α powodujące zatrzymanie wydłużania łańcucha DNA i (lub) syntezy/naprawy DNA.</li> <li>• Zahamowanie reduktazy rybonukleotydowej wraz z obniżeniem puli komórkowych trifosforanów deoksyrybonukleotydowych (dNTP).</li> <li>• Przerwanie integralności błony mitochondriów z uwolnieniem cytochromu C i innych czynników proapoptycznych prowadzące do zaprogramowanej śmierci komórek nawet w przypadku limfocytów niedzielących się.</li> </ul> <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 deoksycytydynamowej, która przekracza powinowactwo naturalnego substratu deoksycytydynamy.</p> <p>Ponadto, klofarabina wykazuje większą oporność na rozkład w komórce przez deaminazę adenozyową i mniejszą podatność na rozpad fosforolityczny niż inne substancje aktywne w jej klasie, podczas gdy powinowactwo trifosforanów klofarabiny do polimerazy DNA α i reduktazy rybonukleotydowej jest podobne lub większe niż takie powinowactwo trifosforanów deoksyadenozy.</p>

\* dawkowanie dla wskazania zarejestrowanego, tj. ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) – szczegółowe brzmienie wskazania zarejestrowanego Rozdz. 4.3

\*\* sposób dawkowania wg wniosku załączonego do pism zlecającego: 40 mg na dobę przez 4 doby, co przy założeniu powierzchni ciała 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. Należy zwrócić uwagę, że wnioskowane dawkowanie dotyczy osób dorosłych, tymczasem w ChPL Evoltra jest określone tylko dawkowanie dla dzieci i młodzieży, ponadto dla innej jednostki chorobowej niż wnioskowana.

Źródło: ChPL Evoltra, zlecenie MZ

### 4.3. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu*</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 maja 2006 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 stycznia 2016
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania oceniono w badaniach z udziałem pacjentów w wieku ≤ 21 podczas pierwszej diagnozy
<b>Status leku sierociego</b>	Nie**
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Lek jest na europejskiej liście produktów podlegających dodatkowemu monitorowaniu.

\* Evoltra nie posiada dopuszczenia do obrotu w zarejestrowanym wskazaniu

\*\* 5 lutego 2002 r. produkt Evoltra uznano za lek sierocy, ale w maju 2016 r., na koniec okresu wyłączności na rynku, został on wycofany z rejestru oznaczonych sierocych produktów leczniczych.

Źródło: ChPL Evoltra

Klofarabina była przedmiotem oceny Agencji w 2012 i 2013 r. Zarówno w Rekomendacji Prezesa nr 137/2013 z dnia 14 października 2013 roku oraz w Rekomendacji Prezesa nr 71/2014 z dnia 10 marca 2014 roku w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie klofarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C92.0, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Prezes Agencji nie rekomendował usunięcia klofarabiny z wykazu świadczeń.

Zgodnie z danymi otrzymanymi z NFZ pismem znak DGL.4450.41.2019 2019.10639.PD (IK:280254) z dn. 19.02.2019 r., klofarabina była stosowana w ramach chemioterapii niestandardowej we wskazaniu C92.0 tylko u jednego pacjenta pediatrycznego.

## **5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją**

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano odpowiedzi od ankietowanych ekspertów klinicznych.



## 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

### 6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania klofarabiny we wskazaniu ostrej białaczki szpikowej (mieloblastyczna) FLT3+, NPM1+, dokonano przeszukiwania w następujących bazach:

- MEDLINE (PubMed),
- EMBASE (Embase.com),
- Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.02.2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14.2.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. W trakcie przeszukiwania zastosowano filtry językowe (opracowania w języku polskim i angielskim). Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi AOTMiT
<b>Populacja</b>	Pacjenci z ostrą białaczką szpikową (mieloblastyczna)	Inna niż wymieniono	Populacja zdefiniowana jest szersza niż wnioskowana, dlatego na poziomie analizy abstraktów i pełnych testów uwzględniano badania obejmujące pacjentów z fenotypem FLT3+ NPM1+, a w przypadku nieodnalezienia takich badań, badania obejmujące pacjentów z fenotypem FLT3+
<b>Interwencja</b>	Klofarabina	Inna niż wymieniono	-
<b>Komparatory</b>	Dowolny	-	-
<b>Punkty końcowe</b>	Dowolne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.;	-
<b>Typ badań</b>	Dowolny	-	-
<b>Inne kryteria</b>	Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim w postaci pełnych tekstów	Inne niż wymieniono	-

### 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

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 dotyczące wskaźnika remisji całkowitej ORR 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).

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Faderl 2012</b> (CLASSIC I) <u>Źródło finansowania:</u> Genzyme</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- randomizowane</li> <li>- dwuramienne</li> <li>- brak informacji o typie hipotezy</li> <li>- wielośrodkowe (Ameryka Północna, Europa)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ostra białaczka szpikowa oporna na leczenie (ang. <i>refractory</i>) lub nawrotowa (ang. <i>relapsed</i>, <math>\geq 5\%</math> blastów białaczkowych w szp ku kostnym)</li> <li>- Wiek <math>\geq 55</math> lat</li> <li>- Wcześniejsze leczenie nie więcej niż dwoma terapiami indukującymi</li> <li>- ECOG = 0, 1 lub 2</li> <li>- Właściwe funkcje nerkowe – szacunkowa szybkość filtracji kłębuszkowej <math>\geq 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na podst. równania MDRD<sup>1</sup></li> <li>- Właściwe funkcje wątrobowe – stężenie bilirubiny w surowicy <math>\leq 1,5 \times</math> górnej granicy normy; AST, ALT i fosfataza alkaliczna <math>\leq 2,5 \times</math> górnej granicy normy</li> <li>- nie więcej niż dwa cykle leczenia indukcyjnego przed przystąpieniem do badania</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wcześniejsze leczenie klofarabiną lub cytarabiną (w średnich i dużych dawkach), chyba że całkowity czas remisji po ostatnim cyklu schematu leczenia zawierającego cytarabinę wyniósł <math>&gt; 6</math> mies. i całkowity czas remisji po przyjęciu ostatniej (średniej lub dużej) dawki cytarabiny wyniósł <math>&gt; 3</math> mies.</li> <li>- Wcześniejszy HSCT w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia badania</li> <li>- Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD - Graft-Versus-Host Disease) stopnia <math>\geq 2</math></li> <li>- Umiarkowana lub ciężka przewlekła GVHD</li> </ul> <p><u>grupa A (n=163): klofarabina (40 mg/m<sup>2</sup>) we wlewie dożylnym (1-godzinny) + cytarabina (1 g/m<sup>2</sup>) we wlewie dożylnym (2-godzinny) w trzy godziny po zakończeniu pierwszej infuzji, w dn. 1-5</u> mediana wieku pacjentów: 67 lat (zakres 55-82)</p> <p><u>grupa B (n=163): placebo (40 mg/m<sup>2</sup>) we wlewie dożylnym (1-godzinny) + cytarabina (1 g/m<sup>2</sup>) we wlewie dożylnym (2-godzinny) w trzy godziny po zakończeniu pierwszej infuzji, w dn. 1-5</u> mediana wieku pacjentów: 67 lat (zakres 55-86 lat)</p> <p>Pacjenci, którzy osiągnęli remisję po pierwszym cyklu mogli (opcjonalnie) otrzymać jeszcze jeden cykl konsolidacyjny.</p> <p>Pacjenci, którzy nie osiągnęli remisji, ale u których zaobserwowano poprawę hematologiczną mogli otrzymać jeszcze jeden cykl leczenia oraz cykl konsolidacyjny.</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- OS<sup>2</sup></li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- EFS<sup>3</sup></li> <li>- 4-miesięczny EFS</li> <li>- ORR<sup>4</sup></li> <li>- DFS<sup>5</sup></li> <li>- DOR<sup>6</sup></li> <li>- bezpieczeństwo</li> </ul>
<p><b>Roberts 2014</b> <u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- retrospektywne</li> <li>- dwuśrodkowe (USA)</li> </ul>	<p>Pacjenci z AML (81 pacjentów) lub MDS (3 pacjentów) pierwotnie oporną na leczenie (<i>primary refractory</i>, 30 pacjentów) lub nawrotową (<i>relapsed</i>, 54 pacjentów) leczeni klofarabiną: 65 pacjentów terapią skojarzoną Clo+Ara-C, 19 pacjentów w monoterapii.</p> <p>Mediana wieku pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ogółem – 51 lat (zakres: 22-77)</li> <li>- CLO w monoterapii – 72 lata (34-77)</li> <li>- Clo+Ara-C – 49 lat (22-70)</li> </ul> <p><b>CLO:</b> dawkowanie wynosiło <b>od 15 do 30 mg/m<sup>2</sup>/doba × 5 dni</b>, przy czym pacjenci otrzymali od 1 (połowa, tj. 9 pacjentów) do 4 cykli</p> <p><b>Clo+Ara-C:</b> dawkowanie u większości (62) pacjentów wyniosło 1g/m<sup>2</sup>/doba Ara-C w dn. 1-5 i <b>40 mg/m<sup>2</sup>/doba CLO</b> w dn. 2-6 (u 3 pacjentów dawka <b>CLO</b> wynosiła 30 mg/m<sup>2</sup>/doba)</p>	<p>ORR<sup>7</sup>, CRR<sup>8</sup>, OS<sup>9</sup>, zdarzenia niepożądane, śmiertelność</p>
<p><b>Molteni 2017</b> <u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- retrospektywne</li> <li>- jednośrodkowe (Włochy)</li> </ul>	<p>Pacjenci z ostrą białaczką szpikową nawrotową (ang. <i>relapsed</i>, 7 pacjentów) lub oporną na leczenie (ang. <i>refractory</i>, 7 pacjentów)<sup>10</sup> po co najmniej jednym cyklu chemioterapii „ratunkowej” zawierającej fludarabinę (schemat: FLAIG (fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> podzielone na dwie dawki dziennie w dn. 1-5; cytarabina 2000 mg/m<sup>2</sup> podzielone na dwie dawki dziennie w dn. 1-5; idarubicyna 10 mg/m<sup>2</sup> w dn. 1. i 3.; G-CSF 175 µg/m<sup>2</sup> w dn. 0-4) – u 10 pacjentów, FLAG (fludarabina 25mg/m<sup>2</sup>/doba w dn. 1-5; cytarabina 2000 mg/m<sup>2</sup>/doba w dn. 1-5; G-CSF 175 µg/m<sup>2</sup> w dn. 0-4) – u 3 pacjentów, FLAI (fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup>/doba w dn. 1-3; cytarabina 1000 mg/m<sup>2</sup>/doba w dn. 1-3; idarubicyna 5 mg/m<sup>2</sup>/doba w dn. 1-3) – u 1 pacjenta.), leczeni <b>klofarabiną</b> (14 pacjentów) w <b>dawce 22,5 mg/m<sup>2</sup>/doba</b> w skojarzeniu z cytarabiną 1 g/m<sup>2</sup>/doba w dn. 1-5.</p> <p>Leczenie klofarabiną nie było dostępne dla pacjentów z niewłaściwymi funkcjami nerkowymi (klirens kreatyniny <math>&gt; 70</math> ml/min) lub wątrobowymi (stężenie bilirubiny w surowicy <math>&lt; 1,5 \times</math> górnej granicy normy; AST, ALT <math>&lt; 2 \times</math> górnej granicy normy) lub ECOG <math>\leq 2</math>.</p>	<p>OS, PFS<sup>11</sup>, CR, CRi, PR<sup>12</sup>, zdarzenia niepożądane</p>

<sup>1</sup> MDRD – *modification of diet in renal disease*

<sup>2</sup> OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), definiowane jako czas od randomizacji do zgonu pacjenta (z dowolnej przyczyny) lub momentu zakończenia badania (w którym pacjent był żywy)

<sup>3</sup> EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event free survival*), definiowane jako czas od randomizacji do wystąpienia niepowodzenia leczenia (ang. *treatment failure*), nawrotu (ang. *relapse*), śmierci lub momentu zakończenia badania (w którym pacjent był żywy i w remisji)

<sup>4</sup> ORR – wskaźnik remisji całkowitej (ang. *overall remission rate*), stanowiący sumę odpowiedzi na leczenie, tj. CR (remisja całkowita, ang. *complete remission*, definiowana jako powrót do prawidłowej hematopoezy z bezwzględną liczbą neutrofilii  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ , liczbą płytek krwi  $\geq 100 \times 10^9/l$  i normalizacją blastów szpiku  $< 5\%$ ) oraz CRi (całkowita remisja bez pełnej regeneracji morfologii, ang. *complete remission with incomplete peripheral blood count recovery*, definiowana jako CR bez osiągnięcia kryterium bezwzględnej liczby neutrofilii lub liczby płytek krwi)

<sup>5</sup> DFS – przeżycie bez choroby (ang. *disease-free survival*), definiowane jako czas od udokumentowanej remisji, zatwierdzonej przez niezależny panel (*Independent-response review panel*) do czasu zgonu lub nawrotu

<sup>6</sup> DOR – czas trwania remisji (ang. *duration of remission*), definiowany jako czas od udokumentowanej remisji do wystąpienia zgonu, nawrotu lub rozpoczęcia alternatywnej terapii przeciwbiałaczkowej podczas remisji

<sup>7</sup> ORR – wskaźnik ogólnej odpowiedzi (ang. *overall response rate*)

<sup>8</sup> CRR – wskaźnik całkowitej odpowiedzi (ang. *complete response rate*)

<sup>9</sup> OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)

<sup>10</sup> nawrotowa AML – pacjenci, u których nastąpił nawrót choroby po osiągnięciu odpowiedzi całkowitej na leczenie indukcyjne, oporna na leczenie AML – pacjenci, którzy nie osiągnęli odpowiedzi całkowitej na leczenie indukcyjne

<sup>11</sup> OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*); OS i PFS szacowano od pierwszego dnia cyklu, w którym podawano klofarabinę do zgonu pacjenta

<sup>12</sup> CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*) wymaga obecności  $\leq 5\%$  blastów w szpiku kostnym z prawidłową komórkowością, bez krążących komórek blastycznych, liczby neutrofilów  $\geq 1 \times 10^9 l^{-1}$  i liczby płytek  $\geq 100 \times 10^9 l^{-1}$ ; CRi – pełna odpowiedź z niepełną regeneracją hematopoetyczną (ang. *complete response with incomplete hematopoietic recovery*) definiowana jako CR bez osiągnięcia kryterium bezwzględnej liczby neutrofilii lub liczby płytek krwi; PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*) definiowana, jako CR ze stałą obecnością 5-25% blastów szpiku, z ich równoczesnym spadkiem o co najmniej 50%

### Ograniczenia badań dotyczących skuteczności klinicznej:

1. 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 w opracowaniu 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 wskaźnika remisji całkowitej ORR były podobne do wyników dla populacji całkowitej.
2. 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.
3. W zleceniu MZ dawka dobową wynosi 40 mg na dobę (przez 4 doby), co przy założeniu powierzchni ciała 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.

### Faderl 2012

Mediana OS w grupie Clo+Ara-C wyniosła 6,6 miesiąca oraz 6,3 miesiąca w grupie Ara-C (HR=1,00; 95%CI: 0,78-1,28), 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 (REF), mediana OS wyniosła 5,1 mies. w grupie Clo+Ara-C oraz 5,5 mies. w grupie Ara-C (HR=1,13; 95%CI: 0,81-1,57). W podgrupie pacjentów z nawrotem AML (REL) mediana OS wyniosła 8,7 mies. w grupie Clo+Ara-C oraz 7,2 mies. w grupie Ara-C (HR=0,85; 95%CI: 0,58-1,24). Dla powyższych punktów końcowych związanych z przeżyciem całkowitym nie obserwowano więc istotności statystycznej różnicy wyników.

Wskaźnik ogólnej odpowiedzi 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 (REF i REL). Istotna statystycznie różnica na korzyść CLO została zaobserwowana także w zakresie EFS (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 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 ogólną odpowiedź (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.

#### **Komentarz analityków Agencji**

Wyniki dotyczące populacji docelowej, tj. AML z obecnością mutacji NPM1+ i FLT3+ zostały wyodrębnione jedynie w badaniu retrospektywnym *Molteni 2017*, jednak dotyczą tylko dwóch pacjentów (żaden z pacjentów nie odpowiedział na leczenie klofarabiną).

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 badaniu RCT (*Faderl 2012*) istotną statystycznie różnicę na korzyść Clo+Ara-C w porównaniu z Ara-C odnotowano w zakresie ORR (46,9% vs 22,9%), CR (35,2% vs 17,8%), EFS (HR=0,63; 95%CI: 0,49-0,80) i 4-miesięcznego EFS (37,7% vs. 16,6%). W badaniach *Roberts 2014* i *Molteni 2017*, stanowiących retrospektywną analizę historii choroby pacjentów leczonych klofarabiną, odsetki pacjentów, u których odnotowano odpowiedź na leczenie były niższe niż w badaniu *Faderl 2012* (*Roberts 2014*: ORR 21%; CRR 14%; *Molteni 2017*: CR 14%; CRi 14%).

W odnalezionym przeglądzie systematycznym *Megias-Verigas 2018* również przytoczono wyniki badania *Faderl 2012*, wskazując na istotną statystycznie różnicę w zakresie CR na korzyść CLO (35% vs. 18%), przy braku różnic w OS (6,6 vs. 6,3 mies.); oraz badania *Roberts 2015*, które jako jedyne opisywało stosowanie CLO w monoterapii u osób starszych – wykazano porównywalną niską skuteczność CLO zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z cytarabiną (CR: 11% vs. 19%; OS: 3 miesiące w obu grupach).

Skuteczność technologii alternatywnej (sorafenib – Nexavar) w leczeniu ostrej białaczki mieloblastycznej FLT3+ została opisana w opracowaniu nr: OT.422.14.2017. Zgodnie z powyższym opracowaniem 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.

## **6. Bezpieczeństwo stosowania**

#### **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 AEs 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.

## **7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa**

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Evoltra na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Evoltra jest silnym lekiem przeciwnowotworowym powodującym potencjalnie istotne hematologiczne i niehematologiczne reakcje niepożądane.

U pacjentów leczonych klofarabiną należy prowadzić ścisłą obserwację poniższych parametrów:

- Regularnie badać pełną morfologię krwi i liczbę płytek krwi, częściej u pacjentów, u których wystąpiła cytopenia.
- Czynność nerek i wątroby przed leczeniem, podczas aktywnego leczenia i po zakończeniu leczenia. Klofarabinę należy niezwłocznie odstawić, jeśli zostanie zaobserwowane znaczące zwiększenie stężenia kreatyniny, enzymów wątrobowych i (lub) bilirubiny.
- Wartości parametrów układu oddechowego, ciśnienie krwi, równowaga płynów i masa ciała podczas leczenia i bezpośrednio po 5-dniowym okresie podawania klofarabiny.

### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Należy oczekiwać wystąpienia supresji szpiku kostnego. Supresja szpiku jest na ogół odwracalna i wydaje się, że przebiega w sposób zależny od dawki. U pacjentów leczonych klofarabiną obserwowano przypadki ciężkiej supresji szpiku kostnego, również z neutropenią, niedokrwistością i małopłytkowością. Zgłaszano przypadki, w tym przypadki śmiertelne krwotoku, w tym krwotoku do mózgu, krwotoku z przewodu pokarmowego i płuc. Występowanie większości z tych przypadków było związane z małopłytkowością. W badaniach klinicznych na początku leczenia u większości pacjentów stwierdzono pogorszenie parametrów hematologicznych jako objaw białaczki.

Pacjenci z tej grupy są zagrożeni większym ryzykiem ciężkich zakażeń oportunistycznych, w tym ciężką posocznicą, mogącą prowadzić do zgonu, ze względu na uprzednie zaburzenia prowadzące do obniżenia odporności oraz długotrwałą neutropenię, która może być następstwem leczenia klofarabiną. Należy obserwować stan pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażeń i w razie potrzeby bezzwłocznie rozpocząć leczenie.

Podczas leczenia klofarabiną opisywano przypadki zapalenia jelit, w tym zapalenie okrężnicy neutropeniczne lub wywołane *C. difficile* i zapalenie kąticy. (...).

### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Zgłaszano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), w tym przypadki zakończone zgonem. Podawanie klofarabiny należy przerwać w przypadku wystąpienia złuszczonej się lub pęcherzykowej wysypki albo w przypadku podejrzenia SJS lub TEN.

*Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy) oraz zaburzenia układu immunologicznego.*

Po podaniu klofarabiny następuje szybkie zmniejszenie liczby komórek białaczkowych we krwi obwodowej. U pacjentów leczonych klofarabiną należy prowadzić ocenę i obserwację objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu rozpadu guza i uwalniania cytokin (np. szybki oddech, częstoskurcz, niedociśnienie, obrzęk płuc), które mogą się przekształcić w uogólnioną odpowiedź zapalną (SIRS)/zespół przeziębienia włośniczek lub zaburzenie czynności narządów. (...) Podawanie klofarabiny należy niezwłocznie przerwać w przypadku wystąpienia wczesnych objawów przedmiotowych lub podmiotowych SIRS/zespołu przeziębienia włośniczek lub poważnego zaburzenia czynności narządów i zastosować odpowiednie leczenie wspomagające.

U większości pacjentów reagujących na leczenie klofarabiną odpowiedź uzyskuje się po 1 lub 2 cyklach leczenia. Zatem lekarz prowadzący powinien dokonać oceny potencjalnych korzyści i ryzyka związanego z kontynuacją leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują hematologicznej i (lub) klinicznej poprawy po 2 cyklach leczenia.

### *Zaburzenia serca*

Podczas leczenia klofarabiną pacjenci z chorobami serca oraz pacjenci przyjmujący leki wpływające na ciśnienie krwi lub czynność serca powinni być objęci ścisłą obserwacją.

### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Dane farmakokinetyczne wskazują, że klofarabina może być kumulowana u pacjentów ze zmniejszonym klirensiem kreatyniny. Dlatego należy zachować ostrożność, stosując klofarabinę u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek. Nie ustalono profilu bezpieczeństwa klofarabiny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów otrzymujących terapię nerkozastępczą. (...).

Zaobserwowano, że częstość i nasilenie działań niepożądanych w szczególności takich jak zakażenia, zahamowanie czynności szpiku (neutropenia) i hepatotoksyczność zwiększa się podczas stosowania klofarabiny w leczeniu skojarzonym. W związku z tym należy uważnie monitorować pacjentów, u których klofarabina stosowana jest w leczeniu skojarzonym.

U pacjentów leczonych klofarabiną mogą wystąpić wymioty i biegunka, dlatego należy doradzić odpowiednie postępowanie zapobiegające odwodnieniu. Należy pouczyć pacjentów, by zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpią zawroty głowy, omdlenia lub zmniejszenie wydzielania moczu. Należy rozważyć profilaktyczne stosowanie przeciwwymiotnych produktów leczniczych.

### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Należy zachować ostrożność stosując klofarabinę u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Jeśli tylko jest to możliwe, należy unikać równoczesnego podawania leków mogących mieć toksyczne działanie na wątrobę. Klofarabinę należy odstawić, jeśli po raz trzeci wystąpią objawy ciężkiej toksyczności niehematologicznej (toksyczność 3. stopnia według NCI CTC), objawy ciężkiej toksyczności, które nie ustąpią w ciągu 14 dni (oprócz nudności i wymiotów) lub objawy toksyczności niehematologicznej i niezakaźnej zagrażające życiu lub powodujące niesprawność (toksyczność 4. stopnia według NCI CTC).

U pacjentów, którym wcześniej przeszczepiono macierzyste komórki krwiotwórcze (HSCT), po leczeniu klofarabiną (40 mg/m<sup>2</sup>) w skojarzeniu z etopozydem (100 mg/m<sup>2</sup>) i cyklofosfamidem (440 mg/m<sup>2</sup>) może wystąpić zwiększone ryzyko hepatotoksyczności sugerujące chorobę żylną-okluzyjną wątroby. W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, w następstwie leczenia klofarabiną, u dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych, występowały ciężkie mające szkodliwy wpływ na wątrobę działania niepożądane choroby żylną-okluzyjnej (VOD), kończące się zgonem. W związku ze stosowaniem klofarabiny zgłaszano przypadki zapalenia wątroby i niewydolności wątroby, w tym zakończone zgonem.

Obecnie dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności klofarabiny podawanej dłużej niż podczas 3 cykli leczenia.

### Działania niepożądane na podstawie danych WHO

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Evoltra (klofarabina) z podziałem na typy przedstawione poniżej.

**Tabela 8. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Evoltra wg WHO**

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zakażenia i zarażenia	876
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	703
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	671
Badania	560
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	432
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	363
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	315
Zaburzenia naczyń	277
Zaburzenia serca	277
Zaburzenia układu nerwowego	264
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	245
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	238
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	225
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	217
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	163
Zaburzenia psychiczne	122
Zaburzenia układu immunologicznego	117
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	102
Chirurgiczne i medyczne zabiegi	77
Choroby oczu	36
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	16
Funkcjonowanie społeczne	9
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	8
Zaburzenia endokrynologiczne	7
Zaburzenia ucha i błędnika	4
Ciąża, poród i warunki okołoporodowe	1

Źródło: baza Vigibase (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 15.02.2019

## 7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Zgodnie ze zleceniem MZ, ocena dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu Evoltra (klofarabina) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych ostrej białaczki szpikowej (mieloblastyczna) FLT3+, NPM1+ (ICD10: C92.0) u pacjentów dorosłych. Natomiast według zapisów ChPL Evoltra, wskazanie zarejestrowane to:

- Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania oceniono w badaniach z udziałem pacjentów w wieku  $\leq 21$  podczas pierwszej diagnozy. 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*).

Wskazanie częściowo zbieżne ze wskazaniem wnioskowanym, tj. leczenie ostrej białaczki mieloblastycznej u pacjentów w podeszłym wieku, mających jeden lub więcej następujących czynników ryzyka: niekorzystny profil cytogenetyczny, wtórna AML, wiek  $\geq 70$  lat lub istotne choroby współistniejące i w związku z tym przeciwwskazania do intensywnej chemioterapii, było przedmiotem oceny EMA. W 2008 roku EMA została poinformowana przez podmiot odpowiedzialny „o zamiarze wycofania wniosku dotyczącego zmiany w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Evoltra. Zmiana dotyczyła rozszerzenia wskazania w celu dodania leczenia ostrej białaczki szpikowej u pacjentów w podeszłym wieku”.

Według Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi CHMP „w momencie wycofania nie wykazano w wystarczającym stopniu korzyści związanych ze stosowaniem preparatu Evoltra i nie przeważały one nad rozpoznany ryzykiem”. Należy mieć jednak na uwadze, że od opinii EMA z 2008 r. opublikowano nowe dowody naukowe dla klofarabiny, przedstawione m.in. w niniejszym raporcie.

Źródło:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evoltra>

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/evoltra>



## 8. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r., produkt leczniczy Evoltra jest jedynym produktem zawierającym klofarabinę refundowanym obecnie w ramach grupy limitowej „1111.0, Klofarabina”, w następujących wskazaniach:

- ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0), 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;
- ostra białaczka szpikowa (C92.0), 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;
- histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej (D76.0) – w trzeciej linii leczenia.

Wysokość limitu finansowania produktu leczniczego Evoltra wynosi obecnie 7250,80 zł – szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 9. Refundacja produktu leczniczego Evoltra**

Nazwa, postać, dawka, opakowanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO
Evoltra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. po 20 ml	6 905,52	7 250,80	7 250,80	bezpłatny

UCZ – Urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r.

Cena za 1 opakowanie 20 ml produktu leczniczego Evoltra zgodnie ze zleceniem MZ wynosi: ██████████ zł netto (██████████ zł z 8% VAT)

W latach 2015-2017 każdego roku zrefundowano kolejno 319, 251, 102 opakowania leku Evoltra o wartości kolejno ok. 2,3 mln zł, ok. 1,8 mln zł, ok. 0,7 mln zł. W okresie styczeń-październik 2018 roku zrefundowano 130 opakowań produktu leczniczego Evoltra za ponad 0,95 mln zł. Szczegóły refundacji produktu leczniczego Evoltra w ostatnich latach przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 10. Wielkość refundacji produktu leczniczego Evoltra w latach 2015-2018**

Rok	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Cena opakowania NFZ – zgodnie z komunikatami DGL
2015	319,33	2 315 388,19	7 250,80
2016	251,13	1 820 867,71	
2017	102,38	742 358,58	
2018*	130,80	948 433,63	

NFZ- Narodowy Fundusz Zdrowia

\* okres styczeń – październik 2018

Źródło: komunikaty DGL NFZ

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. Wniosek o refundację sorafenibu w ramach RDTL w leczeniu ostrej białaczki mieloblastycznej FLT3+ był przedmiotem oceny Agencji w 2017 r. 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 (pismo z dn. 21.11.2017, znak: PLD.48434.5563.2017.AK) koszt dwumiesięcznej terapii (224 tabl.) wynosił [REDACTED] zł (netto), czyli [REDACTED] niż wnioskowany koszt terapii produktem leczniczym Evoltra.

**Tabela 11. Dane kosztowe dla technologii ocenianej, maksymalny koszt terapii jednego pacjenta**

Dane kosztowe [zł]		Evoltra (klofarabina)	Nexavar (sorafenib)
Wnioskowany koszt terapii <sup>1</sup>	netto	[REDACTED]	[REDACTED]
	brutto (+8% VAT)	[REDACTED]	[REDACTED]

<sup>1</sup> Evoltra – koszt 1 cyklu (40mg/doba przez 4 doby – łącznie 8 fiolek leku); Nexavar – koszt dwumiesięcznej terapii (2x2 tabletki/doba przez 56 dni)

## 9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 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.

Poniżej przedstawiono koszty leczenia jednego pacjenta (szczegółowe założenia odnośnie szacowania kosztów przedstawiono w rozdziale 8.).

**Tabela 12. Dane kosztowe dla technologii ocenianej, maksymalny koszt terapii jednego pacjenta**

Dane kosztowe [zł]		Evoltra (klofarabina)
Cena leku	netto	██████
	brutto (+8% VAT)	██████
Koszt terapii / cyklu <sup>1</sup>	netto	██████
	brutto (+8% VAT)	██████

<sup>1</sup> zgodnie ze zleceniem MZ lek ma być podawany przez 4 doby w dawce 40mg/doba (łącznie 8 fiolek leku)

## 10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia ostrej białaczki mieloblastycznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), [https://ptok.pl/strona\\_glowna](https://ptok.pl/strona_glowna)
- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>
- Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz), <https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa>
- International Myeloma Working Group (IMWG), <http://imwg.myeloma.org/>
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, (<http://www.pthit.pl/>)
- International Society of Hematology (<https://www.ishworld.org/>)
- European Hematology Association, (<http://www.ehaweb.org>)
- British Society for Haematology (<https://b-s-h.org.uk/>)
- Scottish Haematology Society (<http://www.scothaem.org/>)
- Haematology Association of Ireland (<http://www.haematologyireland.ie/>)
- National Comprehensive Cancer Network, ([http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#site](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site))
- American Society of Hematology (<http://www.hematology.org/>)
- Haematology Society of Australia and New Zealand (<https://www.hsanz.org.au/#>)
- The National Institute for Health and Care Excellence (<http://www.nice.org.uk/guidance/published?type=ta>)
- The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) <https://www.ebmt.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.02.2019 r. Do przeglądu włączono tylko publikacje w języku angielskim i polskim opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat. W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych i w/w stron internetowych, odnaleziono 4 publikacje opisujące wytyczne kliniczne: NCCN 2019, ELN 2017, ESMO 2013, PTOK 2013.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu ostrej białaczki mieloblastycznej**

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p><b>NCCN 2019</b> <b>(Stany Zjednoczone)</b></p>	<p><u>Postępowanie w nawrotowej/opornej na leczenie ostrej białaczce mieloblastycznej:</u></p> <p>– Chorzy &lt;60. r.ż.</p> <p>Nawrót &lt;12 miesięcy: udział w badaniach klinicznych (szczególnie zalecane przez panel ekspertów), chemioterapia + allo-HSCT (do rozważenia).</p> <p>Nawrót &gt;12 miesięcy: do rozważenia powtórzenie leczenia schematem terapeutycznym zastosowanym w ramach leczenia indukcyjnego.</p> <p>– Chorzy &gt;60. r.ż.: udział w badaniach klinicznych (szczególnie zalecane przez panel ekspertów) lub chemioterapia + allo-HSCT (do rozważenia) lub powtórzenie leczenia schematem terapeutycznym zastosowanym w ramach leczenia indukcyjnego (do rozważenia u pacjentów z nawrotem choroby &gt;12 miesięcy).</p> <p>– Zastosowanie BSC jest opcją terapeutyczną dla pacjentów, którzy nie tolerują bądź nie chcą dalszego intensywnego leczenia.</p> <p><u>Zalecane schematy chemioterapii po nawrocie choroby oraz w AML opornej na leczenie</u></p> <p><u>Terapia agresywna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kładrybina + cytarabina + czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów (G-CSF) ± mitoksantron lub idarubicyna</li> <li>• HiDAC (jeśli nie była wcześniej podawana w trakcie leczenia) ± idarubicyna lub daunorubicyna lub mitoksantron</li> <li>• fludarabina + cytarabina + G-CSF ± idarubicyna</li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje																				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>etopozyd + cytarabina ± mitoksantron</li> <li><b>klofarabina</b> ± cytarabina + G-CSF ± idarubicyna</li> </ul> <p><u>Terapia mniej agresywna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>środki hipometylujące (5-azacytydyna lub decytabina)</li> <li>niskie dawki cytarabiny (kategoria 2B)</li> </ul> <p><u>Leczenie pacjentów z FLT3-ITD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>gilteritynib</li> <li>środki hipometylujące (5-azacytydyna lub decytabina) + sorafenib</li> </ul> <p>Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, o ile nie wskazano inaczej.</p> <p><b>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</b></p> <table border="1" data-bbox="405 622 1457 898"> <thead> <tr> <th>Kategoria dowodów</th> <th>Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kategoria 1</td> <td>W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> <tr> <td>Kategoria 2A</td> <td>W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> <tr> <td>Kategoria 2B</td> <td>W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> <tr> <td>Kategoria 3</td> <td>W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria dowodów	Definicja	Kategoria 1	W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.	Kategoria 2A	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.	Kategoria 2B	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.	Kategoria 3	W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.										
Kategoria dowodów	Definicja																				
Kategoria 1	W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.																				
Kategoria 2A	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.																				
Kategoria 2B	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.																				
Kategoria 3	W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.																				
<p><b>ELN 2017</b> (Świat)</p>	<p><u>Terapie ratunkowe u pacjentów nieodpowiadających na pierwszy cykl leczenia indukcyjnego lub z nawrotem choroby, którzy kwalifikują się do intensywnej terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>cytarabina ± daunorubicyna lub idarubicyna lub mitoksantron</li> <li>fludarabina + cytarabina + idarubicyna lub mitoksantron lub amsakryna + G-CSF</li> <li>mitoksantron + etopozyd + cytarabina</li> <li>allo-HSCT</li> </ul> <p><u>Terapie ratunkowe u pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>azacytydyna</li> <li>decytabina</li> <li>niskie dawki cytarabiny</li> <li>BSC</li> </ul> <p>W wytycznych odniesiono się do <b>klofarabiny</b> jedynie przy zaleceniach opisujących schematy intensywnej terapii indukcyjnej. Na podstawie badania RCT – AML16, stwierdzono iż wyniki dotyczące odsetka pacjentów, u których odnotowano remisję całkowitą, nawrót choroby czy przeżycie całkowite oraz stosujących daunorubicynę, cytarabine lub <b>klofarabine</b>, są zasadniczo porównywalne.</p> <p><b>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</b> nie określono</p>																				
<p><b>ESMO 2013</b> (Europa)</p>	<p><u>Leczenie odpornej lub nawrotowej AML</u></p> <p>- pacjenci po niepowodzeniu 1 lub 2 cykli chemioterapii indukcyjnej: allo-HSCT [II, B], BSC, leczenie paliatywne;</p> <p>- pacjenci z nawrotem po pierwszej remisji: ponowna intensywna terapia indukcyjna, której szanse powodzenia są większe przy dłuższym czasie trwania pierwszej remisji. Allo-HSCT należy rozważyć u chorych w drugiej/ kolejnej całkowitej remisji.</p> <p><b>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</b></p> <table border="1" data-bbox="405 1585 1457 1742"> <thead> <tr> <th>Kategoria</th> <th>Siła zaleceń</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>mocne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>umiarkowanie silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Jakość zaleceń dowodów</b></p> <table border="1" data-bbox="405 1765 1437 1966"> <thead> <tr> <th>Kategoria</th> <th>Siła zaleceń</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwie przeprowadzonego badania naukowego, bez randomizacji, dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka), dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynikami</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych</td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria	Siła zaleceń	A	mocne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania	B	umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania	C	słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania	D	umiarkowanie silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu	E	silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu	Kategoria	Siła zaleceń	I	dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego	II	dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwie przeprowadzonego badania naukowego, bez randomizacji, dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka), dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynikami	III	oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych
Kategoria	Siła zaleceń																				
A	mocne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania																				
B	umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania																				
C	słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania																				
D	umiarkowanie silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu																				
E	silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu																				
Kategoria	Siła zaleceń																				
I	dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego																				
II	dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwie przeprowadzonego badania naukowego, bez randomizacji, dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka), dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynikami																				
III	oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych																				
<p><b>PTOK 2013</b> (Polska)</p>	<p><u>Postępowanie w oporności na leczenie indukujące i nawrocie</u></p>																				

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje												
	<p><i>Mimo istotnego postępu w leczeniu AML 20–40% chorych nie uzyskuje remisji po 1 cyklu standardowej chemioterapii indukującej. U chorych w częściowej remisji (PR, partial remission) po 1 cyklu indukującym zaleca się powtórzenie tego samego cyklu leczenia. U chorych bez odpowiedzi na 1 lub 2 cykle indukujące celowe jest podanie chemioterapii drugiej linii, tak zwanej chemioterapii ratunkowej, zawierającej wysokie (2–3 g/m<sup>2</sup>) lub średnie (1–1,5 g/m<sup>2</sup>) dawki Ara-C.</i></p> <p><i>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 (&lt; 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.</i></p> <p><b>Leczenie nawrotu ostrej białaczki szpikowej</b></p> <table border="1" data-bbox="405 607 1433 992"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="405 607 922 645">Chorzy &lt;60 r.ż.</th> <th colspan="2" data-bbox="922 607 1433 645">Chorzy &gt;60 r.ż.</th> </tr> <tr> <th data-bbox="405 645 663 683">Nawrót &lt;12 mies.</th> <th data-bbox="663 645 922 683">Nawrót &gt;12 mies.</th> <th data-bbox="922 645 1171 683">Nawrót &lt;12 mies.</th> <th data-bbox="1171 645 1433 683">Nawrót &gt;12 mies.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="405 683 663 992">Badania kliniczne lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)</td> <td data-bbox="663 683 922 992">Badania kliniczne lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) lub chemioterapia indukująca pierwszej linii<sup>^</sup> + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)</td> <td data-bbox="922 683 1171 992">Badania kliniczne lub BSC lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT<sup>^^</sup> (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)</td> <td data-bbox="1171 683 1433 992">Badania kliniczne lub chemioterapia indukująca pierwszej linii<sup>^</sup> + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)<sup>^^</sup> lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)<sup>^^</sup> lub BSC</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>^</sup>można powtórzyć cykl indukujący, za pomocą którego uzyskano pierwszą całkowitą remisję  <sup>^^</sup>wskazania do allo-HSCT należy rozważyć u chorych w drugiej całkowitej remisji, w pozostałych przypadkach procedura transplantacyjna w ramach badań klinicznych</p> <p><b>Leczenie wspomagające</b></p> <p><i>Leczenie wspomagające u chorych na AML ma kluczowe znaczenie dla ich przeżycia zarówno podczas rozpoznania, jak i podczas chemioterapii. Obejmuje ono przetaczanie koncentratów krwinek czerwonych (kkcz) i płytek (kkp), profilaktykę i leczenie infekcji oraz stosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu. Bardzo ważne, zwłaszcza u starszych chorych, jest leczenie współistniejących chorób. Przetaczanie kkcż jest wskazane u pacjentów, u których stężenie hemoglobiny we krwi jest niższe niż 8 g/dl. Jednostki kkp należy przetaczać w takich ilościach, aby utrzymać liczbę płytek we krwi powyżej 10 × 10<sup>9</sup>/l. Jednakże u chorych obarczonych dodatkowymi czynnikami ryzyka krwawień, jak infekcja czy dodatkowe zaburzenia hemostazy, liczba płytek powinna wynosić powyżej 20 × 10<sup>9</sup>/l, a u krwawiących chorych z APL — powyżej 50 × 10<sup>9</sup>/l. Wszystkie osoby, u których rozważa się allo-HSCT, powinny otrzymywać preparaty krwiopochodne filtrowane. Chorzy na AML, zwłaszcza poddani terapii, w skład której wchodzi analogi nukleozydów purynowych (fludarabina, kladrybina), powinni otrzymywać napromieniane preparaty krwiopochodne.</i></p> <p><b>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</b> nie określono</p>	Chorzy <60 r.ż.		Chorzy >60 r.ż.		Nawrót <12 mies.	Nawrót >12 mies.	Nawrót <12 mies.	Nawrót >12 mies.	Badania kliniczne lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)	Badania kliniczne lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) lub chemioterapia indukująca pierwszej linii <sup>^</sup> + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)	Badania kliniczne lub BSC lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT <sup>^^</sup> (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)	Badania kliniczne lub chemioterapia indukująca pierwszej linii <sup>^</sup> + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) <sup>^^</sup> lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) <sup>^^</sup> lub BSC
Chorzy <60 r.ż.		Chorzy >60 r.ż.											
Nawrót <12 mies.	Nawrót >12 mies.	Nawrót <12 mies.	Nawrót >12 mies.										
Badania kliniczne lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)	Badania kliniczne lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) lub chemioterapia indukująca pierwszej linii <sup>^</sup> + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)	Badania kliniczne lub BSC lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT <sup>^^</sup> (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)	Badania kliniczne lub chemioterapia indukująca pierwszej linii <sup>^</sup> + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) <sup>^^</sup> lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) <sup>^^</sup> lub BSC										

**Skróty:** allo-HSCT – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; AML – ostra białaczka mieloblastyczna; APL – ostra białaczka promielocytowa Ara-C – cytarabina; BSC – najlepsze leczenie wspomagające; CR – całkowita remisja; ELN – European LeukemiaNet; ESMO – European Society for Medical Oncology; G-CSF – czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów; HiDAC – duże dawki cytarabiny; MRD – zgodny dawca rodzinny; MUD – zgodny dawca niespokrewniony; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

### Wybór technologii alternatywnej

Zgodnie ze zleceniem MZ niniejsze opracowanie dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych klofarabiny (lek Evoltra) w populacji dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową (mieloblastyczną) z mutacjami FLT3+, NPM1+ (ICD10: C92.0). Dodatkowo, zgodnie z ustawową definicją, ratunkowy dostęp do technologii lekowych jest zasadny jeśli: „zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych”.

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, tj. 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]). 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 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. Z kolei sorafenib (lek Nexavar) był oceniany w Agencji w roku 2017 w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych we wskazaniu zbieżnym z analizowanym, tj. ostrą białaczką mieloblastyczną z mutacją FLT3+. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne kliniczne oraz aktualną sytuację refundacyjną w Polsce uznano, że komparator dla ocenianej interwencji stanowi sorafenib.

## **11. Opinie ekspertów**

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano odpowiedzi od ekspertów klinicznych.

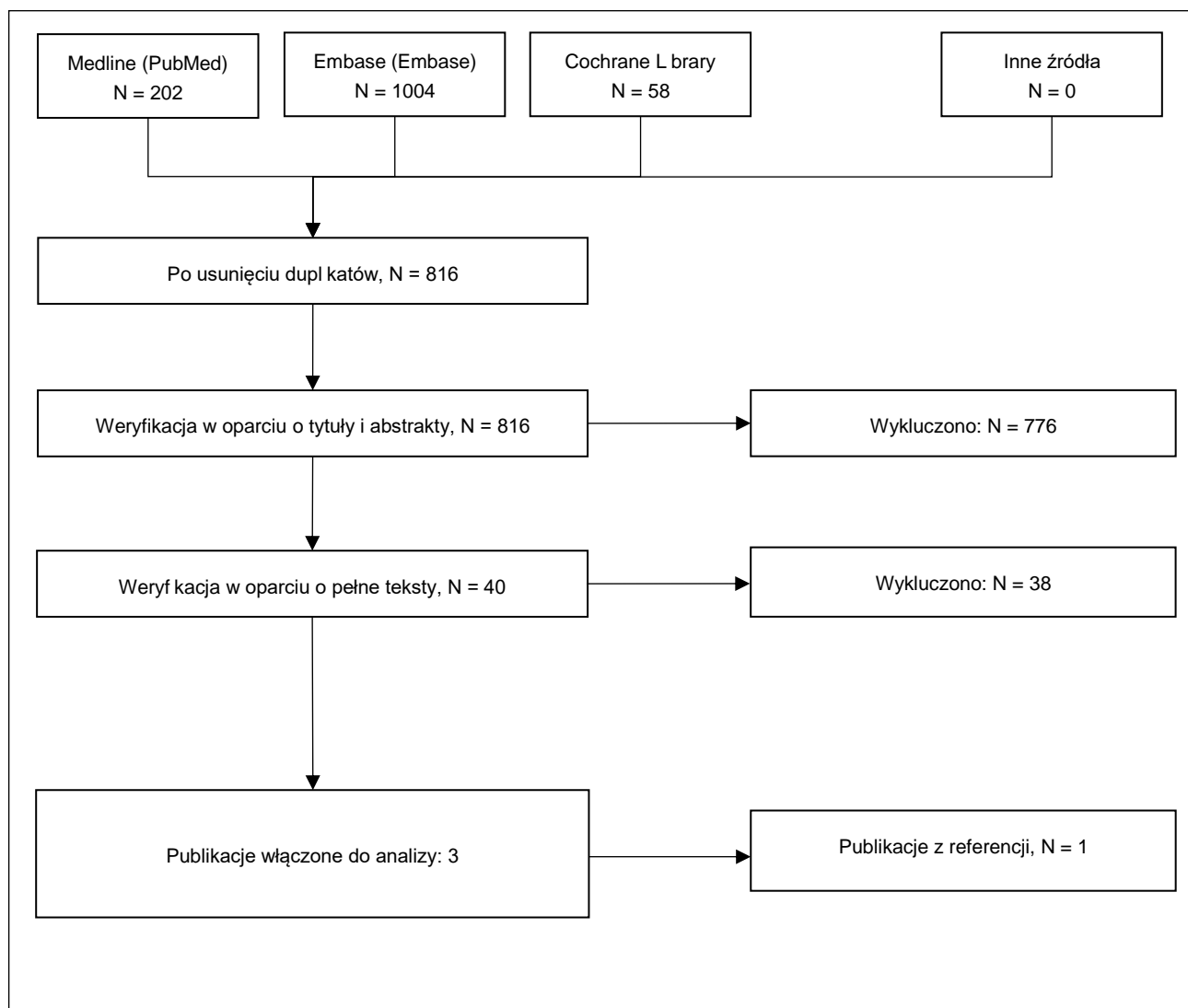


## 12. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
<b>Faderl 2012</b>	Faderl S. et al. Clofarabine plus cytarabine compared with cytarabine alone in older patients with relapsed or refractory acute myelogenous leukemia: results from the CLASSIC I Trial. <i>Journal of clinical oncology</i> , 2012, 30.20: 2492.
<b>Megias-Vericat 2018</b>	Megias-Vericat J.E. et al. Salvage regimens using conventional chemotherapy agents for relapsed/refractory adult AML patients: a systematic literature review. <i>Annals of hematology</i> , 2018, 1-39.
<b>Molteni 2017</b>	Molteni A. et al. Clofarabine-based chemotherapy as a bridge to transplant in the setting of refractory or relapsed acute myeloid leukemia, after at least one previous unsuccessful salvage treatment containing fludarabine: a single institution experience. <i>International journal of hematology</i> , 2017, 105.6: 769-776.
<b>Roberts 2014</b>	Roberts D. et al. Low efficacy and high mortality associated with clofarabine treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. <i>Leukemia research</i> , 2015, 39.2: 204-210.
Rekomendacje kliniczne	
<b>ELN 2017</b>	Döhner, Hartmut, et al. "Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel." <i>Blood</i> 129.4 (2017): 424-447. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27895058">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27895058</a> , data dostępu: 19.02.2019 r.
<b>ESMO 2013</b>	Fey, M. F., and C. Buske. "Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." <i>Annals of oncology</i> 24 (2013): vi138-vi143. <a href="https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Acute-Myeloblastic-Leukaemia-in-Adult-Patients">https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Acute-Myeloblastic-Leukaemia-in-Adult-Patients</a> ; data dostępu: 19.02.2019 r.
<b>NCCN 2019</b>	O'Donnell M. R., et al., Acute myeloid leukemia, version 1.2019. National Cancer Comprehensive Network, 2019. <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx</a> , data dostępu: 19.02.2019 r.
<b>PTOK 2013</b>	Wierzbowska A., Ostra białaczka szpikowa, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_12_Ostra_bialaczka_szpikowa_20130301.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_12_Ostra_bialaczka_szpikowa_20130301.pdf</a> , data dostępu: 19.02.2019 r.
Pozostałe publikacje	
<b>AOTM-OT-431-38/2013</b>	Evoltra (klofarabina) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C.92.0). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej
<b>Rekomendacja Prezesa nr 137/2013</b>	Rekomendacja 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. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/230/REK/RP_137_2013_klofarabina.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/230/REK/RP_137_2013_klofarabina.pdf</a> , data dostępu: 20.02.2019 r.
<b>Rekomendacja Prezesa 71/2014</b>	Rekomendacja nr 71/2014 z dnia 10 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie klofarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C92.0, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/343/REK/RP_71_2014_klofarabina.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/343/REK/RP_71_2014_klofarabina.pdf</a> , data dostępu: 20.02.2019 r.
<b>ChPL Evoltra</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Evoltra
<b>Estey 2018</b>	Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. <i>Am J Hematol</i> 2018, 93(10):1267-1291
<b>Lewandowski 2012</b>	Lewandowski K. Znaczenie prognostyczne zaburzeń molekularnych u chorych na ostrą białaczkę szpikową z prawidłowym kariotypem. <i>Hematologia</i> , 2012, 3.3: 231-242.
<b>OT.422.14.2017</b>	Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: ostra białaczka mieloblastyczna FLT3+ (ICD-10: C92.0). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych
<b>OT.422.37.2018</b>	Mylotarg (gemtuzumab ozogamycin) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa FLT3+ (ICD10: C92.0). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych
<b>Seferyńska 2014</b>	Seferyńska I. et. al. Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004–2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). <i>Hematologia</i> , 2014, 5.2: 162-172.
<b>Seferyńska 2015</b>	Seferyńska I. Zachorowania na ostre białaczki szpikowe i limfoblastyczne u dorosłych w Polsce w latach 2004–2010. <i>Hematologia</i> , 2015, 6.B: 1-40.
<b>Szydłowski 2013</b>	Szydłowski M. et. al. Patogeneza nowotworów układu krwiotwórczego. <i>Hematologia</i> , 2013, 4.4: 279-290.
<b>Wierzbowska 2015</b>	Wierzbowska A.. Postępy w leczeniu dorosłych chorych na ostre białaczki. <i>Hematologia</i> , 2015, 6.1: 52-62.

## 13. Załączniki

### 14.1 Diagram selekcji badań



## 14.2 Strategie wyszukiwania

**Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed – analiza podstawowa (data ostatniego wyszukiwania: 12.02.2019)**

nr	Zapytanie	Liczba
#3	((("Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]) OR (((("Acute Myeloid Leukemia"[Title/Abstract]) OR "Acute Myeloid Leukemias"[Title/Abstract]) OR "Acute Myeloblastic Leukemia"[Title/Abstract]) OR "Acute Myeloblastic Leukemias"[Title/Abstract])) OR ((Acute Myeloid Leukemia[Title/Abstract] OR Acute Myeloblastic Leukemia[Title/Abstract]))) AND (("Clofarabine"[Mesh]) OR (((clofarabine[Title/Abstract] OR Cl-F-ara-A[Title/Abstract] OR Clolar[Title/Abstract] OR Evoltra[Title/Abstract] OR Clofarex[Title/Abstract])))	202
#2	("Clofarabine"[Mesh]) OR (((clofarabine[Title/Abstract] OR Cl-F-ara-A[Title/Abstract] OR Clolar[Title/Abstract] OR Evoltra[Title/Abstract] OR Clofarex[Title/Abstract]))	502
#1	((("Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]) OR (((("Acute Myeloid Leukemia"[Title/Abstract]) OR "Acute Myeloid Leukemias"[Title/Abstract]) OR "Acute Myeloblastic Leukemia"[Title/Abstract]) OR "Acute Myeloblastic Leukemias"[Title/Abstract])) OR ((Acute Myeloid Leukemia[Title/Abstract] OR Acute Myeloblastic Leukemia[Title/Abstract])))	64949

**Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) – analiza podstawowa (data ostatniego wyszukiwania: 12.02.2019)**

nr	Zapytanie	Liczba
#14	6 and 13	1004
#13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	3056
#12	Evoltra.ab,kf,ti.	8
#11	Clofarex.ab,kf,ti.	2
#10	Clolar.ab,kf,ti.	8
#9	Cl-F-ara-A.ab,kf,ti.	16
#8	Clofarabine.ab,kf,ti.	1765
#7	exp clofarabine/	2581
#6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	138795
#5	"Acute Myeloblastic Leukemias".ab,kf,ti.	149
#4	"Acute Myeloblastic Leukemia".ab,kf,ti.	5129
#3	"Acute Myeloid Leukemias".ab,kf,ti.	2393
#2	"Acute Myeloid Leukemia".ab,kf,ti.	75240
#1	exp acute myeloid leukemia/	83160

**Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library – analiza podstawowa (data ostatniego wyszukiwania: 12.02.2019)**

nr	Zapytanie	Liczba
#5	#3 and #4	58
#4	("clofarabine"):ti,ab,kw OR ("Cl-F-ara-A"):ti,ab,kw OR ("Clolar"):ti,ab,kw OR ("Evoltra"):ti,ab,kw OR ("Clofarex"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	103
#3	#1 or #2	3268
#2	("Acute Myeloid Leukemia"):ti,ab,kw OR ("Acute Myeloid Leukemias"):ti,ab,kw OR ("Acute Myeloblastic Leukemia"):ti,ab,kw OR ("Acute Myeloblastic Leukemias"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2664
#1	MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees	1314