



## Rekomendacja nr 127/2012

z dnia 18 grudnia 2012 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Evoltra  
(klofarabina), koncentrat do sporządzania roztworu do  
infuzji 1 mg/ml (20 mg/20 ml), EAN 5909990710997 we  
wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u  
dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie  
chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch  
wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak  
innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej  
odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu  
macierzystych komórek krwiotwórczych**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Evoltra (klofarabina), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 1 mg/ml (20 mg/20 ml), EAN 5909990710997 we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, do finansowania ze środków publicznych w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

### Uzasadnienie rekomendacji

Sposób finansowania klofarabiny stanowił przedmiot rozważań Agencji w styczniu 2012 roku, czego rezultatem było rekomendowanie przez Prezesa Agencji zmiany sposobu finansowania leku, poprzez usunięcia go z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej i podjęcia finansowania tego świadczenia w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, z zastrzeżeniem stosowania go u tych chorych, którzy kwalifikują się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Rekomendacja nr 2/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 16 stycznia 2012 r. w sprawie zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej „podanie klofarabiny we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po



Do chwili wydania niniejszej rekomendacji nie opublikowano nowych dowodów naukowych, które mogłyby stanowić podstawę do zmiany powyższego stanowiska Prezesa.

Prezes Agencji przychyła się do uzasadnienia zawartego w stanowisku Rady Przejrzystości<sup>1</sup>, że pomimo znacznej toksyczności, terapia klofarabiną zarówno w monoterapii, jak i programach wielolekowych, jest terapią skuteczną i pozwala na osiągnięcie długotrwałej remisji umożliwiającej przeprowadzenie zabiegu przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych.

Przedmiotowy produkt leczniczy we wnioskowanym wskazaniu jest efektywny kosztowo w

Klofarabina posiada status leku sierociego (z przeznaczeniem do stosowania w chorobach rzadkich), i zgodnie z posiadanymi danymi, populacja pacjentów kwalifikujących się do leczenia nie przekroczy 30 osób.

### **Przedmiot wniosku**

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, określił wskazanie medyczne, w którym lek ma być refundowany następująco: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Podmiot odpowiedzialny złożył wniosek o utworzenie nowej grupy limitowej wyłącznie dla produktu leczniczego Evoltra, 1 fiolka leku po 20 ml w opakowaniu (EAN 5909990710997).

### **Problem zdrowotny**

Ostre białaczki limfoblastyczne (ang. *acute lymphoblastic leukemia*; ALL) są nowotworami wywodzącymi się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów B lub T, złożonymi z komórek blastycznych małej lub średniej wielkości, ze skąpą cytoplazmą o różnym zagęszczeniu chromatyny i małymi jąderkami, które zasiedlają głównie szpik i krew.

Etiologia ALL nie jest do końca poznana. Najlepiej udokumentowanymi grupami czynników zwiększających zachorowalność są uwarunkowania genetyczne i środowiskowe, w tym promieniowanie jonizujące, długotrwała ekspozycja na czynniki chemiczne i uprzednie leczenie cytostatykami. W wielu doniesieniach wykazano udział czynników infekcyjnych, ale ich związek z rozwojem choroby nie został w pełni udokumentowany.

Brak jest jednoznacznej definicji podziału wynikającego z różnic w rokowaniu. Klasyfikacja WHO proponuje 20% blastów w szpiku, jako wartość progową upoważniającą do rozpoznania białaczki limfoblastycznej, ale w niektórych protokołach leczenia przyjmuje się wartość 25%.

Wznowa ALL, świadcząca o lekooporności komórek nowotworowych, stanowi poważny problem kliniczny. Rocznie w Polsce pierwszą wznowę ALL rozpoznaje się u 30-40 dzieci. Proces nowotworowy może się ponownie rozwinąć zarówno w jamie szpikowej (wznowa szpikowa), jak i w narządach pozaszpikowych - ośrodkowym układzie nerwowym, jądrach (wznowa pozaszpikowa).

Głównym celem terapeutycznym w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie (remisja choroby), a następnie przeprowadzenie przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (hematopoetycznych) (HSCT), który może zapewnić długotrwałe wyleczenie i skutkiem tego dłuższe przeżycie.

---

zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi”

Dzieci z nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej leczy się według protokołu stosowanego w większości krajów europejskich - BFM ALL REZ 2002.

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie, białaczka limfatyczna jest najczęściej rejestrowanym w Polsce nowotworem występującym u dzieci. W roku 2009 współczynnik standaryzowany dla zachorowań na białaczkę limfatyczną wynosił 3,2/100 000 w populacji chłopców w wieku do 19 lat i 2,8/100 000 u dziewczynek w wieku do 19 lat. Liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną jest wysoka w pierwszych latach życia, potem stopniowo maleje i wzrasta ponownie po 40 roku życia. W 2009 roku w Polsce zarejestrowano 1 628 nowych przypadków białaczki limfatycznej. Standaryzowany współczynnik zgonów z powodu białaczki limfoblastycznej w populacji męskiej i żeńskiej w wieku do 19 roku życia w Polsce, w 2009 r. wyniósł odpowiednio 0,6/100 000 (24 przypadki) oraz 0,4/100 000 (15 przypadków).

Otrzymane dane wskazują, iż w latach 2009, 2010 oraz w miesiącach od stycznia do listopada 2011 roku, preparatem Evoltra® (klofarabina) we wskazaniu C91.0 zgodnym z kodem rozpoznania ICD-10 w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa, leczonych było odpowiednio 6, 12 i 2 pacjentów. Ogółem w latach 2009, 2010, I-X.2011 substancjami czynnymi we wskazaniu C91.0 - zgodnym z kodem rozpoznania ICD-10 w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa leczonych było odpowiednio: 97, 112 i 99 pacjentów.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

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

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

Klofarabina musi najpierw przeniknąć lub zostać przetransportowana do komórek docelowych, gdzie ulega sekwencyjnej fosforylacji do mono i difosforanów za pośrednictwem kinaz wewnątrzkomórkowych, a na końcu do aktywnego koniugatu klofarabina 5'-trifosforan.

Wnioskowane wskazanie obejmuje 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 jest innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Wskazanie zarejestrowane obejmuje 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.

Wskazanie zarejestrowane jest szersze niż wskazanie wnioskowane.

W roku 2002 produkt leczniczy uzyskał status leku sierociego.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, technologią alternatywną dla klofarabiny (zalecanej w terapii skojarzonej z cyklofosfamidem i etopozydem) jest nelarabina, stosowana w przypadku pacjentów z nawrotową, ostrą T-komórkową białaczką limfoblastyczną. Eksperci dodatkowo wskazują, że wnioskowana technologia może zastąpić protokół IDA-FLAG (idarubicyna, fludarabina, G-CSF,

cytarybina). Wnioskodawca w przedstawionej analizie, jako hipotetyczny komparator uwzględnił również najlepszą dostępną opiekę paliatywną (ang. *best supportive care*, BSC).

### **Skuteczność kliniczna**

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu - ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych terapii oraz w przypadku, gdy brak jest innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, w porównaniu do: zastosowania produktu leczniczego

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

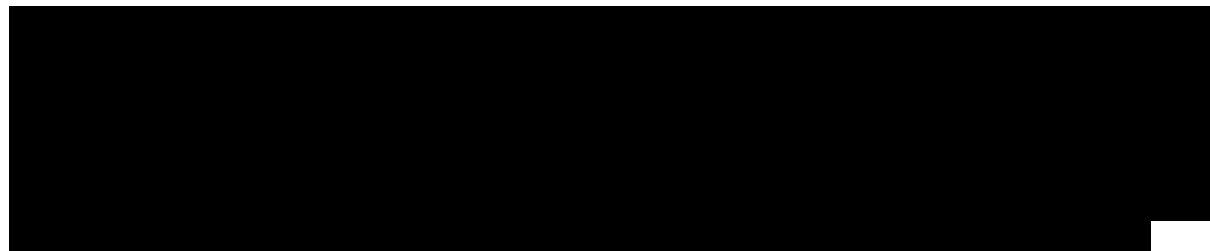
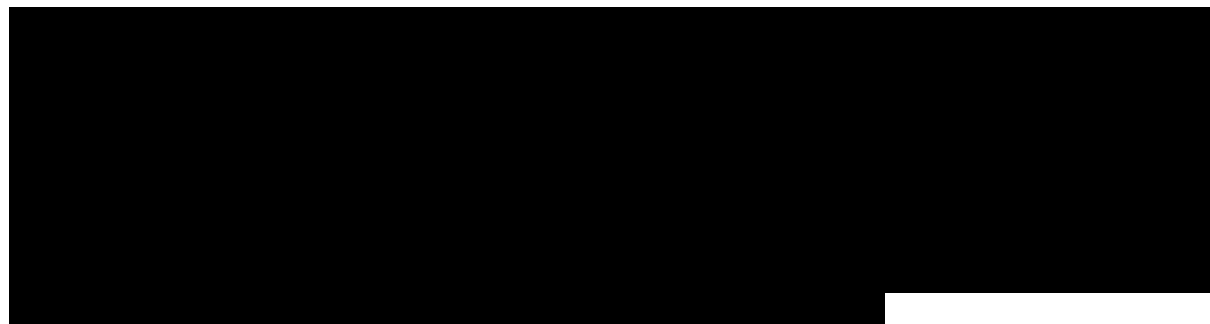
[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

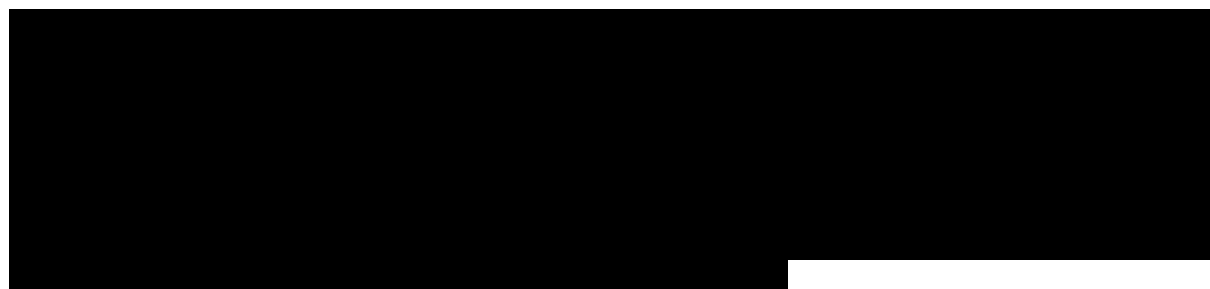
[REDAKTOWANA]



### **Skuteczność praktyczna**

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

### **Bezpieczeństwo stosowania**



Raport EMA na temat klofarabiny stosowanej u 132 pacjentów pediatrycznych (1-21 lat) w leczeniu ALL lub AML, wskazał występowanie najczęstszych działań niepożądanych, związanych z przyjmowaniem leku takich, jak: toksyczności występujące w układzie pokarmowym (wymioty, nudności, biegunka), toksyczności hematologiczne (neutropenia z gorączką, neutropenia), bóle głowy, gorączka. W innym badaniu (24 pacjentów) wśród działań niepożądanych stopnia 5 wymieniono: sepsę, zapalenie płuc, zaburzenia oddychania, wstrząs septyczny oraz niewydolność wielonarządową. W kolejnym badaniu 129 pacjentów, jako najczęściej opisywane działania niepożądane wskazano: nudności, wymioty oraz neutropenię z gorączką. Tylko 2 pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych.

Food and Drug Administration (FDA)- Postmarketingowy przegląd raportów dotyczących bezpieczeństwa klofarabiny na podstawie bazy AERS w okresie grudzień 2004 – sierpień 2005.

W odnalezionych 19 raportach, dotyczących bezpieczeństwa klofarabiny stosowanej u dzieci i młodzieży z ALL, zidentyfikowano następujące działania niepożądane: neutropenia z gorączką, wymioty, tachykardia, wzrost temperatury ciała, bradykardia, kamica żółciowa, biegunka, stężenia hemoglobiny, powiększenie wątroby, hepatotoksyczność, nadciśnienie tętnicze, obrzęk płuc, dysfunkcja lewej komory, migotanie przedsionków, obecność mocznika we krwi, zatrzymanie akcji serca, niedociśnienie tętnicze, nudności, neutropenia, wysięk, przyspieszony oddech, zespół rozpadu guza. Zanotowany jeden przypadek zatrzymania akcji serca wydaje się być związany z wcześniejszymi dysfunkcjami pracy serca pacjenta.

Na podstawie 31 raportów dotyczących bezpieczeństwa leku stosowanego w populacji osób powyżej 17 roku życia, zidentyfikowano występowanie następujących działań niepożądanych: hipotensję, neutropenię, sepsę, neutropenię z gorączką, zaburzenia funkcji nerek, rumień, obrzęki obwodowe,

niewydolność nerek, migotanie przedsionków, bradykardię, ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego, tachykardię.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie mechanizmów podziału ryzyka.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania klofarabiny (Evoltra®) w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu, stosowane u osób kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych w warunkach polskich).

Zestawiono wyniki zdrowotne i koszty stosowania porównywanych interwencji w ramach tzw. naiwnego porównania pośredniego (z uwzględnieniem porównania pośredniego bez adiustacji względem wspólnego komparatora), przeprowadzono kalkulację ilorazów kosztów-efektywności (CER) i ilorazów kosztów-użyteczności (CUR) dla wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnych oraz przeprowadzono kalkulację cen zbytu netto produktu leczniczego Evoltra przy której iloraz kosztów-użyteczności wnioskowanej technologii nie jest wyższy od żadnego z ilorazów kosztów-użyteczności określonych dla refundowanych komparatorów [REDACTED]

[REDACTED] Modelowanie procesu chorobowego przeprowadzono za pomocą drzewa decyzyjnego [REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy wspólnej płatnika (NFZ + pacjent) oraz płatnika publicznego (NFZ) w 67-letnim horyzoncie czasowym.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

[REDACTED]

W analizie kosztów-efektywności wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia (LYG), wynikające ze stosowania produktu leczniczego Evoltra (klofarabina) w miejsce [REDACTED] wiąże się z kosztem z perspektywy płatnika publicznego wynoszącym w horyzoncie trwania życia odpowiednio:

- [REDACTED] przy uwzględnieniu stosowania klofarabiny w skojarzeniu z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd).
- [REDACTED] przy uwzględnieniu stosowania klofarabiny w monoterapii.

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALYG), wynikające ze stosowania produktu leczniczego Evoltra (klofarabina) w miejsce [REDACTED] wiąże się z kosztem z perspektywy płatnika publicznego wynoszącym w horyzoncie trwania życia odpowiednio:

- [REDACTED] przy uwzględnieniu stosowania klofarabiny w skojarzeniu z chemioterapią (cyklofosfamid + etopozyd),

- [redacted] przy uwzględnieniu stosowania klofarabiny w monoterapii.

Wyniki analizy progowej według obliczeń własnych Agencji wskazują, że cena zbytu netto ustalona dla progu opłacalności określonego na poziomie 105 801 zł wynosi:

[redacted] z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), względem odpowiednio [redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

[redacted]  
[redacted]

Mając na uwadze powyższe, cena zbytu netto ustalona w taki sposób, aby koszt stosowania wnioskowanego leku nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, wynosi:

- z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) dla:

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet przedstawionej przez wnioskodawcę jest ocena (w horyzoncie od listopada 2012 do końca grudnia 2014 roku), konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych, w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii, produktu leczniczego klofarabina (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą, po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli, i w przypadku, gdy brak jest innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi (jako leczenie trzeciego rzutu) w odniesieniu do aktualnej praktyki klinicznej, w której leczenie klofarabiną jest finansowane ze środków publicznych u części pacjentów w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego świadczeń chemioterapii niestandardowej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta w ponad 2-letnim horyzoncie czasowym, dla populacji oszacowanej na podstawie badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych [redacted]

[redacted]. Przyjęto, że populacja będzie stała w kolejnych latach analizy.

Scenariusz istniejący [redacted]  
[redacted]

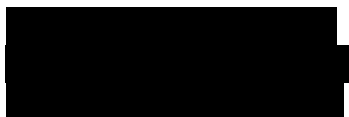




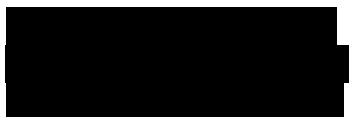
## Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej



Przeprowadzona analiza racjonalizacyjna wykazała, iż wdrożenie podstawowych proponowanych rozwiązań z zakresu refundacji leków uwolni środki finansowe płatnika publicznego w wysokości:



Środki finansowe płatnika publicznego uwolnione w związku z wdrożeniem propozycji racjonalizacyjnych są wyższe od dodatkowych kosztów analizy wpływu na budżet w opcji 1. o:



Środki finansowe płatnika publicznego uwolnione w związku z wdrożeniem propozycji racjonalizacyjnych są wyższe od dodatkowych kosztów analizy wpływu na budżet w opcji 2. o:



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

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania klofarabiny w leczeniu dzieci i młodzieży z ALL: wytyczne amerykańskie NCI i NCCN oraz francuską rekomendację Prescrire. Wszystkie były pozytywne. W wytycznych amerykańskich (NCI 2012) podkreślono, że połączenie klofarabiny, cyklofosfamidu i etopozydu w leczeniu pacjentów pediatrycznych wiązało się z uzyskaniem remisji u ponad 50% pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL. W rekomendacji francuskiej natomiast zwrócono uwagę na częste i niekiedy poważne działania niepożądane towarzyszące terapii klofarabiną.

Spośród trzech odnalezionych rekomendacji finansowych (francuska HAS, brytyjskie SMC oraz AWMSG) jedna była pozytywna, natomiast w pozostałych dwóch zwrócono uwagę na ograniczenie związane z faktem zawężenia populacji docelowej do pacjentów, którzy następnie mają być poddani przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych. Powodem zawężenia populacji był brak efektywności kosztowej zastosowania klofarabiny, jako leczenia paliatywnego.

Rekomendacje kliniczne

National Cancer Institute (NCI 2012) wskazuje, że początkowe leczenie wznowy składa się z leczenia indukcyjnego w celu osiągnięcia ponownej całkowitej remisji. Leczenie oparte jest na terapii podobnej do tej, która stosowana jest u nowozdiagnozowanych chorych wysokiego ryzyka lub na alternatywnym schemacie leczenia z zastosowaniem wysokich dawek metotreksatu i cytarabiny. Połączenie klofarabiny, cyklofosfamidu i etopozydu w leczeniu pacjentów pediatrycznych wiązało się z uzyskaniem remisji u 44-56% pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL.

Prescrire (2007) rekomenduje stosowanie klofarabiny (Evoltra®) u dzieci z ALL przy braku innych opcji terapeutycznych. Terapię określono jako oferującą korzyści. W dwóch otwartych badaniach klinicznych bez grupy kontrolnej, dotyczących zastosowania klofarabiny u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną, przy braku innych opcji terapeutycznych, około 20% pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź hematologiczną. Umożliwiło to około połowie z nich na otrzymanie przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych. W rekomendacji zwrócono jednak uwagę na częste i niekiedy poważne działania niepożądane towarzyszące terapii klofarabiną. Klofarabina (Evoltra) przeznaczona jest wyłącznie do użytku szpitalnego. Może być przepisana przez specjalistów w dziedzinie onkologii, hematologii lub pediatrii, lub innych lekarzy specjalizujących się w zakresie onkologii.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2012) u chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną bez obecności chromosomu Philadelphia w wieku od 15 do 39 lat po rozważeniu badania mutacji genów rekomenduje się zastosowanie: allogenicznego przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, jeśli doszło do remisji choroby; chemioterapii: nelarabiną w przypadku pacjentów z nawrotową ostrą T-komórkową białaczką limfoblastyczną, klofarabiną w przypadku pacjentów będących przed nawrotową, B-komórkową białaczką limfoblastyczną do 21 roku życia.

#### Rekomendacje finansowe

Haute Autorité de Santé (HAS 2006) rekomenduje finansowanie preparatu klofarabina (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci, u których nastąpił nawrót choroby lub które wykazały oporność na przynajmniej dwie zastosowane uprzednio opcje terapeutyczne oraz przy braku innej alternatywy terapeutycznej, obiecującej trwałą odpowiedź. Bezpieczeństwo i skuteczność oceniano w badaniach obejmujących pacjentów ≤ 21 roku życia w momencie wstępnej diagnozy.

Scottish Medicines Consortium (SMC 2006) rekomenduje finansowanie preparatu Evoltra® (klofarabina) we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) u pacjentów pediatrycznych (≤ 21 lat), u których nastąpił nawrót choroby lub którzy wykazali oporność na przynajmniej dwie zastosowane uprzednio opcje terapeutyczne i przy braku innych opcji leczenia, dających szansę na uzyskanie długotrwałej odpowiedzi. Warunkiem jest ścisłe przestrzeganie wskazań rejestracyjnych w grupie pacjentów, którzy oczekują na przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych oraz są leczeni wyłącznie przez specjalistów hematoonkologów. W opinii SMC, leczenie paliatywne z wykorzystaniem klofarabiny nie jest kosztowo efektywne.

All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG 2007) rekomenduje finansowanie preparatu Evoltra® (klofarabina) we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) u pacjentów pediatrycznych (≤ 21 lat), u których nastąpił nawrót choroby lub którzy wykazali oporność na przynajmniej dwie zastosowane uprzednio opcje terapeutyczne i przy braku innych opcji leczenia, dających szansę na uzyskanie długotrwałej odpowiedzi. Leczeniu powinni zostać poddani pacjenci, u których głównym celem jest dążenie do wykonania przeszczepu. Zaleca się, aby leczenie przebiegało pod ścisłą kontrolą hematoonkologów. Nie rekomenduje się natomiast leczenia paliatywnego z wykorzystaniem klofarabiny jako technologii nie efektywnej kosztowo. W rekomendacji AWMSG zadeklarowano monitorowanie terapii oraz dokonanie przeglądu efektywności klinicznej w 2009 roku.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Evoltra jest finansowany w 21 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). W każdym przypadku lek jest finansowany w 100%. W siedmiu krajach lek nie znajduje się w obrocie. W Austrii, Danii, Estonii, Finlandii, Luksemburgu, Niemczech, Norwegii, Słowacji, Szwecji oraz na Malcie, refundacja Evoltry jest ograniczona do lecznictwa szpitalnego

Rozpatrywany lek jest finansowany w trzech krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (Estonia, Słowacja, Węgry). W pozostałych krajach lek nie znajduje się w obrocie. W Estonii i Słowacji finansowanie Evoltry jest ograniczone do leczenia szpitalnego. Na Węgrzech finansowanie Evoltry odbywa się w ramach programu indywidualnej refundacji dla konkretnego pacjenta.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10 maja 2012 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-15020-57/IS/12), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Evoltra (klofarabina), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 1 mg/ml (20 mg/20 ml), EAN 5909990710997we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 137/2012 z dnia 18 grudnia 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Evoltra (klofarabina) we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 137/2012 z dnia 18 grudnia 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Evoltra (klofarabina) we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.
2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-12/2012. Wniosek o objęcie refundacją leku Evoltra (klofarabina) we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.