

**Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina),  
stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i  
młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po  
zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych  
cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na  
przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do  
przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem  
wybranych komparatorów (refundowanych technologii  
opcjonalnych)**

**Przegląd systematyczny badań  
dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.**

**[Redacted]**

**[Redacted]**

**[Redacted]**

**[Redacted]**

**[Redacted]**

Kraków, czerwiec-październik 2012





**Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy**

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

ul. Bonifraterska 17

00-203 Warszawa

**Adres korespondencyjny**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

**Wkład pracy**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

**Konflikt interesów**

**Opracowanie finansowane przez Sanofi-Aventis Sp. z o.o.**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu maderzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

## Spis treści

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania.....	5
Zdefiniowanie niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku .....	8
Kluczowe informacje z analizy klinicznej.....	9
Streszczenie .....	12
1. Cel przeprowadzenia analizy klinicznej .....	18
2. Metody przeprowadzenia analizy klinicznej .....	19
2.1.Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej .....	19
2.2.Metody wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych .....	20
2.3.Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	21
2.4.Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego .....	22
2.5.Ocena profilu bezpieczeństwa.....	24
2.6.Selekcja informacji.....	24
2.7.Metody oceny wiarygodności badań klinicznych .....	26
2.8.Metody ekstrakcji danych do analizy klinicznej .....	27
2.9.Synteza danych .....	27
3. Analiza problemu decyzyjnego.....	29
3.1.Problem zdrowotny w kontekście klinicznym.....	29
3.2.Populacja .....	32
3.3.Interwencja wnioskowana .....	32
3.4.Komparatory (refundowane technologie opcjonalne).....	33
3.5.Efekty zdrowotne – oceniane punkty końcowe .....	34
4. Przegląd medycznych baz danych .....	35
4.1.Wstęp .....	35
4.2.Wyniki przeglądu medycznych baz danych .....	35
5. Analiza efektywności klinicznej klofarabiny względem wybranych refundowanych technologii opcjonalnych stosowanych 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, kwalifikujących się do przeszczepu maderzystych komórek krwiotwórczych.....	39
5.1.Analiza skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa klofarabiny w porównaniu do [REDACTED] [REDACTED] 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, kwalifikujących się do przeszczepu maderzystych komórek krwiotwórczych (porównanie bezpośrednie lub pośrednie) .....	39
5.2.Analiza skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa klofarabiny w porównaniu [REDACTED] [REDACTED] stosowanych 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, kwalifikujących się do przeszczepu maderzystych komórek krwiotwórczych (porównanie bezpośrednie lub pośrednie) .....	40
6. Badania o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej, opisy przypadków) dotyczące stosowania klofarabiny .....	42

6.1. Analiza badań o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej, opisów przypadków) dotyczące stosowania klofarabiny	43
6.2. Podsumowanie analizy badań o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej, opisów przypadków) dotyczących stosowania klofarabiny	64
7. Badania o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej) dotyczące wybranych dla klofarabiny komparatorów – refundowanych technologii opcjonalnych	67
7.1. Podsumowanie wyników z badań o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej)	68
7.2. Podsumowanie wyników z badań o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej)	68
8. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa klofarabiny	70
8.1. Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz raportów o działaniach niepożądanych	70
8.2. Inne doniesienia naukowe	78
8.3. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa	79
9. Opracowania wtórne (artykuły przeglądowe)	81
9.1. Wstęp	81
9.2. Podsumowanie analizy opracowań wtórnych (artykułów przeglądowych)	81
10. Dyskusja	84
11. Ograniczenia analizy klinicznej	90
12. Wnioski końcowe	94
13. Bibliografia	97
14. Spis tabel, wykresów, schematów	105
15. Aneks	110
15.1. Przegląd medycznych baz danych	110
15.2. Tabelaryczne zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej	135
15.3. Charakterystyki Produktów Leczniczych	137
15.4. Charakterystyka badań klinicznych o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej)	151
15.5. Badania nieopublikowane	177
15.6. Analiza wyników i wniosków opracowań wtórnych (artykułów przeglądowych)	180
15.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej) dotyczących stosowania	194
15.8. Wykresy uzupełniające analizę kliniczną (wykresy dla przeprowadzonych meta-analiz na podstawie wyników badań o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej dotyczących zastosowania klofarabiny w monoterapii)	207
15.9. Analiza wyników w skali GRADE	209
15.10. Tabele pomocnicze	210

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu maderzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

## Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
5-FU	5-fluorouracyl
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska agencja badawcza
AL	ang. <i>Acute Leukemia</i> ; Ostra białaczka
ALL	ang. <i>Acute Lymphoblastic Leukemia</i> ; Ostra białaczka limfoblastyczna (lub inne synonimy: ostra białaczka limfocytowa, ang. <i>Acute lymphocytic Leukemia</i> ; ostra białaczka limfatyczna)
ALL IC BFM 2002	ang. <i>Acute Lymphoblastic Leukemia Intercontinental Berlin-Frankfurt-Muenster 2002</i> ; Protokół leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej
ALT, AIAT	Aminotransferaza alaninowa
ANC	ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i> ; Bezwzględna liczba neutrofilów
AML	ang. <i>Acute myeloid Leukemia</i> ; Ostra białaczka szpikowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; Amerykańskie Stowarzyszenie Onkologów Klinicznych
AST, AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
B-ALL	ang. <i>Acute B Lymphoblastic Leukemia</i> ; Ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa
b.d.	Brak danych
BFM ALL REZ 2002	Protokół leczenia dzieci z nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej
GML	ang. <i>Chronic Myeloid Leukemia</i> ; Przewlekła białaczka szpikowa
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COMP	ang. <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> ; Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
DNA	ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i> ; Kwas deoksyrybonukleinowy

<b>dNTP</b>	ang. <i>Deoxyribonucleotides</i> ; Deoksynukleotydy
<b>EBM</b>	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna Oparta na Dowodach Naukowych
<b>ECOG</b>	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; Europejska Kooperatywna Grupa ds. Onkologii
<b>EMA</b>	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
<b>EMBASE</b>	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
<b>EMTREE</b>	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
<b>EPAR</b>	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające
<b>ESMO</b>	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Medycznej
<b>FAB</b>	ang. <i>French-American-British classification</i> ; Francusko-amerykańsko-brytyjska klasyfikacja ostrych białaczek limfoblastycznych na podstawie cech morfologicznych
<b>FDA</b>	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>g</b>	Gram
<b>G-CSF</b>	ang. <i>Granulocyte Colony Stimulating Factor</i> ; Czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów
<b>GM-CSF</b>	ang. <i>Macrophage Granulocyte Colony Stimulating Factor</i> ; Czynnik pobudzający kolonie makrofagów i granulocytów
<b>GRADE</b>	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
<b>HTA</b>	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
<b>IDA-FLAG</b>	Schemat leczenia: idarubicyna, fludarabina, G-CSF, cytarybina
<b>INAHTA</b>	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
<b>ITT</b>	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
<b>kg</b>	Kilogram
<b>MDS</b>	ang. <i>Myelodysplastic syndrome</i> ; Zespoły mielodysplastyczne
<b>MEDLINE</b>	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
<b>MESH</b>	ang. <i>Medical Subject Reading</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
<b>m, m<sup>2</sup></b>	Metr, metr kwadratowy
<b>mg</b>	Miligram (10 <sup>-3</sup> grama)

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu maderzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

μl	Mkrolitr (10 <sup>-6</sup> litra)
μg	Mkrogram (10 <sup>-6</sup> grama)
MCHL	ang. <i>Mixed cellularity Hodgkin's lymphoma</i> ; Chłoniak ziarnicy mieszanokomórkowy
MRD	ang. <i>Minimal Residual Disease</i> ; Minimalna choroba resztkowa
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
NHL	ang. <i>Non-Hodgkin lymphomas</i> ; Chłoniaki niezłośliwe
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut dla Zdrowia i Jakości Klinicznej
p.c.	Powierzchnia ciała
PICO	ang. <i>Population, intervention, comparator, outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator (technologia opcjonalna), wyniki
PICOS	ang. <i>Population, intervention, comparator, outcome, study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator (technologia opcjonalna), wynik, badanie
PEG	ang. <i>Polyethylene glycol</i> ; Glikol polietylenowy
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PUO	Polska Unia Onkologii
RNA	ang. <i>Ribonucleic Acid</i> ; Kwas rybonukleinowy
RTC	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
SIRS	ang. <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i> ; Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej
T-ALL	ang. <i>Acute T Lymphoblastic Leukemia</i> ; Ostra białaczka limfoblastyczna T-komórkowa
URLP	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

## Zdefiniowanie niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [110]
<b>Badanie pierwotne</b>	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
<b>Badanie wtórne</b>	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
<b>Porównanie</b>	Prezentowanie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
<b>Przegląd systematyczny</b>	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
<b>Refundowana technologia opcjonalna</b>	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
<b>Technologia opcjonalna</b>	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu maderzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## Streszczenie

### **Cel analizy klinicznej:**

określenie efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu sierozego Evoltra<sup>®</sup> (klofarabina), w leczeniu choroby rzadkiej - ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych w porównaniu do:

### **Metody:**

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [108], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez Cochrane Collaboration - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [109] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [110];

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### **Badania włączone do analizy klinicznej:**

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu maderzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[Redacted text block]

**Wyniki:**

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu maderzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu maderzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





## 1. Cel przeprowadzenia analizy klinicznej

Celem niniejszego opracowania jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania leku sierocego klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu choroby rzadkiej - 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 innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, w porównaniu do:

[Redacted text]

[Redacted text]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



## 2. Metody przeprowadzenia analizy klinicznej

### 2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych”, opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 [108], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [109] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [110].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego zgodnie ze schematem PICO odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów – technologii opcjonalnych (C), poszukiwanych punktów końcowych - wyników (O);
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych odnośnie: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności zgodnie ze schematem PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory - technologie opcjonalne (C), wyniki (O), badania (S));
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby);
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby);
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonanej niezależnie, przez co najmniej dwie osoby);
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych;
- analizie i interpretacji wyników badań włączonych do analizy;
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu wyników zgodnie z gradacją dowodów w skali GRADE,



- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd systematyczny medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

## 2.2. Metody wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 2.3. Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### **2.4. Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego**

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) uwzględniały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*): dzieci i młodzież z ostrą białaczką limfoblastyczną, z nawrotem lub oporną na leczenie, po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli leczenia, oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, którzy kwalifikują się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych;
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*): zastosowanie klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej w powyższej populacji chorych;

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



**2.5. Ocena profilu bezpieczeństwa**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**2.6. Selekcja informacji**

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





## 2.7. Metody oceny wiarygodności badań klinicznych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



## 2.8. Metody ekstrakcji danych do analizy klinicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 2.9. Synteza danych

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

[Redacted text block]



[Redacted text line]

[Redacted text block consisting of three lines]

[Redacted text block consisting of six lines]

[Redacted text block consisting of five lines]

[Redacted text block consisting of seven lines]

[Redacted text block consisting of two lines]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

### **3. Analiza problemu decyzyjnego**

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego. Bardziej szczegółowe informacje dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego, jak również opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego (rozdz. 2 – Problem zdrowotny w kontekście klinicznym; rozdz. 5. Komparatory – interwencje alternatywne (technologie opcjonalne); rozdz. 8. Wybrane aspekty finansowania ocenianej interwencji wnioskowanej oraz komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) ze środków publicznych; rozdz. 12. Aneks;), opracowanej przez ██████████

#### **3.1. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym**

##### Definicja

Ostre białaczki limfoblastyczne (ang. *Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL*) [115], zwana inaczej ostrą białaczką limfocytową (ang. *Acute Lymphocytic Leukemia, ALL*) [142] (lub też ostrą białaczką limfatyczną) to różnorodna (heterogenna) po względem biologicznym grupa nowotworów, wywodzących się z komórek prekursorowych układu krwiotwórczego i chłonnego [115]. Choroba rozwija się w wyniku proliferacji komórek nowotworowych w szpiku i wyparcia prawidłowej hematopoezy lub w wyniku zajęcia przez komórki nowotworowe innych narządów poza szpikiem [115]. Szacuje się, iż ostre białaczki limfoblastyczne są najczęstszą postacią białaczki u dzieci i stanowią około 75%-80% [116], [131]. Bezpośrednie przyczyny ostrej białaczki limfoblastycznej nie zostały do końca poznane. Przyjmuje się, że czynniki przyczyniające się do rozwoju choroby to: ekspozycja na czynniki chorobotwórcze, wpływ otaczającego środowiska i predyspozycje genetyczne [115], [117], [138].

##### Epidemiologia

W Polsce ostra białaczka limfoblastyczna stanowi 30% wszystkich nowotworów wieku dziecięcego, a ostra białaczka limfoblastyczna stanowi 75-80% ogółu białaczek u dzieci poniżej 18 roku życia [116] oraz około 20% wszystkich przypadków ostrych białaczek u osób dorosłych [111]; standaryzowany współczynnik zachorowalności w grupie wiekowej 0-17 lat wynosi 37 na milion dzieci.

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie, białaczka limfatyczna jest najczęściej rejestrowanym w Polsce nowotworem występującym u dzieci. W roku 2010 współczynnik standaryzowany dla zachorowań na białaczkę limfatyczną wynosił

3,3/100 000 w populacji chłopców do 19 roku życia i 2,2/100 000 u dziewczynek do 19 roku życia. Liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną jest wysoka w pierwszych latach życia, potem stopniowo maleje i wzrasta ponownie po 40 roku życia [113]. Białaczka jest jednym z 10 najczęściej występujących typów nowotworów we wszystkich rasach i narodowościach [114]. W przypadku rasy białej standaryzowany współczynnik zachorowalności jest dwukrotnie wyższy niż u Afroamerykanów i wynosi odpowiednio 1,6/100 000 i 0,8/100 000 ludności [115].

Szczyt zachorowań na ostrą białaczkę limfoblastyczną obserwuje się między 2 a 5 rokiem życia dziecka [116], [138]. W Stanach Zjednoczonych diagnozuje się wtedy aż 6,2/100 000 przypadków rocznie [115]. Częstość występowania ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci w wieku 1-4 lat jest 8 razy większa niż w przypadku młodych dorosłych w wieku 20-24 lat [114]. U osób powyżej 20 roku życia spada do wartości mniejszej niż 1/100 000 ludności i na tym poziomie utrzymuje się do momentu ukończenia 60 lat. Wtedy zachorowalność ponownie wzrasta do 2,4/100 000 ludności w grupie osób, które ukończyły 80 lat [115].

**Na podstawie przedstawionej liczebności pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną w Polsce, analizowaną jednostką chorobową można zakwalifikować do grona *chorób rzadkich*.**

#### Rokowanie

Dzięki postępowi, jaki dokonał się w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, obecnie całkowitą remisję choroby udaje się osiągnąć u ponad 95% pacjentów, jednak **u około 20-30% chorych dochodzi do wznowy choroby, która pozostaje najczęstszą przyczyną niepowodzeń leczenia i wiąże się ze złą prognozą** [119]. Śmiertelność w nawrocie ostrej białaczki limfoblastycznej wynosi odpowiednio 75,5% w przypadku ostrej białaczki prekursorowej limfocytów B (BCP-ALL) oraz 95% w przypadku białaczki T-komórkowej (T-ALL) [118].

Bardzo ważnym parametrem w ocenie ryzyka rozwoju choroby jest poziom białych krwinek w momencie diagnozy ostrej białaczki limfoblastycznej. Innym kryterium oceny ryzyka w terapii polegającej na indukcji remisji jest występowanie nacieków w obrębie centralnego układu nerwowego i zaburzeń genetycznych w komórkach blastycznych. Dodatkowo w klinikach europejskich przy rokowaniu ocenia się odpowiedź na trwającą tydzień wstępną fazę leczenia prednizonem i podoponowo metotreksatem. Jest to niezależny czynnik prognozujący odpowiedź na leczenie i pozwala pacjentów ze słabą reakcją na prednizon poddać intensywnej terapii [117].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

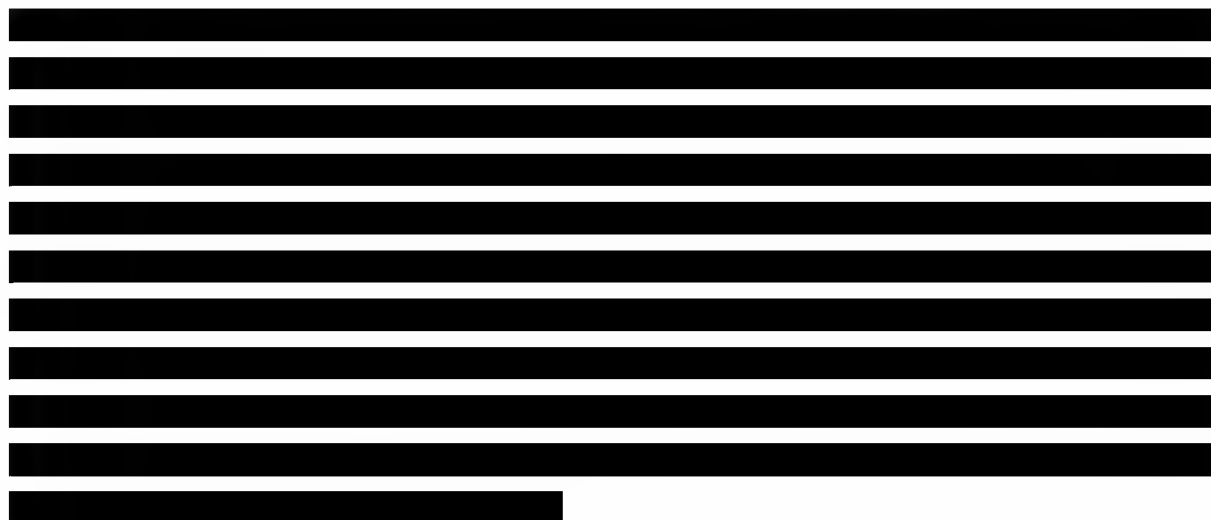
Polska Pediatria Grupa ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków stosuje się do zaleceń programu ALL IC BFM 2002, który wyróżnia trzy grupy ryzyka, wymagające odrębnego leczenia. Kryteriami są: wstępna reakcja na leczenie kortykosteroidami, obecność komórek blastycznych w szpiku w 15 i 33 dobie leczenia, obecność rearanżacji BCR/ABL lub MLL/AF4 w blastach, wiek i wstępna leukocytoza w momencie diagnozy. Najgorzej rokują chorzy z mutacją BCR/ABL lub MLL/AF4, u których chorobę wykryto późno, gdyż z wiekiem gromadzą się w komórkach kolejne mutacje związane z utratą kontroli cyklu komórkowego i apoptozy [112].

Wśród pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, 5-letni względny współczynnik przeżycia wynosi: 66,4% dla ogółu populacji, 89% dla dzieci poniżej 15 lat i 90,8% dla dzieci poniżej 5 roku życia [114].

### Leczenie

Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej obejmuje 5 fazy: leczenie indukujące remisję, leczenie wczesną intensyfikację, leczenie konsolidujące, profilaktykę zmian w ośrodkowym układzie nerwowym oraz leczenie reindukujące i postępowanie podtrzymujące remisję [116].

Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej jest oparte na intensywnej polichemioterapii. Intensywność leczenia jest dostosowana do szacowanego ryzyka nawrotu. Ogólną zasadą jest dążenie do przestrzegania przewidzianych programem dawek cytostatyków, a także terminów stosowania kolejnych kursów terapii [111].



Stosowanie III linii leczenia w ostrej białaczkę limfoblastycznej ma na celu osiągnięcie stanu całkowitej remisji choroby i umożliwienie pacjentom poddanie się przeszczepowi macierzystych komórek

krwiotwórczych. Rokowania po transplantacji są wyższe, jeśli przeprowadzono ją w fazie całkowitej remisji, tym istotniejsze jest zastosowanie skutecznej terapii umożliwiającej remisję u pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie [136], [137].

### 3.2. Populacja

Populację docelową, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej opcji terapeutycznej (Evoltra<sup>®</sup>, kłofarabina), stanowią dzieci i młodzież z ostrą białaczką limfoblastyczną (kolejny nawrót choroby lub białaczka oporna na leczenie po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych terapii i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi) [40].

Zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej nr 3/2012 z dnia 16 stycznia 2012 roku [131] oraz rekomendacją Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 2/2012 z dnia 16 stycznia 2012 roku [130] ze względów klinicznych i ekonomicznych populacja ta powinna zostać zawężona jedynie do tych chorych, którzy są zakwalifikowani do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

### 3.3. Interwencja wnioskowana

Analizowaną interwencją wnioskowaną jest zastosowanie produktu sierocego Evoltra<sup>®</sup> (kłofarabina) w terapii skojarzonej (w ramach tzw. schemat Locatelli: kłofarabina + 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, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. Dodatkowo w analizie oceniono również zastosowanie kłofarabiny w monoterapii, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym - jest to jednak schemat niestosowany w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Warto podkreślić, że produkt leczniczy Evoltra<sup>®</sup> zawierający kłofarabinę jest tak zwanym lekiem sierocym - czyli znajduje zastosowanie w leczeniu rzadkiej choroby. Zgodnie z dyrektywą EMEA choroba rzadka to taka, która występuje z częstością niższą niż 5 przypadków na 10 000 mieszkańców [134]. W Polsce obowiązuje definicja choroby rzadkiej podana przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w załączniku nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Informuje ona, że **choroba rzadka występuje z częstością  $\leq$  5 przypadku na 10 000 osób** [140].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

Uznanie produktu leczniczego za sierocy wiąże się z wpisaniem go do specjalnego rejestru utworzonego przez Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*, COMP) utworzony przy EMEA. Komitet ten przyznaje status sierociego produktu leczniczego na podstawie analizy częstości występowania choroby, kryterium opłacalności inwestycji oraz kiedy nie została dotychczas zarejestrowana satysfakcjonująca metoda terapii schorzenia lub jeśli wprowadzenie produktu leczniczego przyniesie znaczną korzyść pacjentom w analizowanej populacji [134]. W związku z tym przy decyzji o dopuszczeniu leku sierociego do praktyki klinicznej nie jest wymagane przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych.

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanej interwencji wnioskowanej – produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), m.in.: mechanizm działania, wskazania do stosowania, dawkowanie i sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane, znajdują się w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego [127] oraz częściowo w Aneksie niniejszego opracowania.

### **3.4. Komparatory (refundowane technologie opcjonalne)**

Wyboru komparatorów (technologii opcjonalnych) dokonano po przeprowadzeniu Analizy Problemu Decyzyjnego opracowanej przez [127].

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji wnioskowanej klofarabiny (produkt leczniczy Evoltra®) 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, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, brano pod uwagę przede wszystkim zarejestrowane wskazania dla leków, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, krajowe i światowe wytyczne postępowania terapeutycznego oraz zalecenia ekspertów, jak również sposób podania leków.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

**3.5. Efekty zdrowotne – oceniane punkty końcowe**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



#### **4. Przegląd medycznych baz danych**

##### **4.1. Wstęp**

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania wtórne (wartościowe artykuły przeglądowe) oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

[Redacted text block]

##### **4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych**

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]



[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



**5. Analiza efektywności klinicznej klofarabiny względem wybranych refundowanych technologii opcjonalnych stosowanych 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, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.2. Analiza skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa klofarabiny w porównaniu do [REDACTED] stosowanych 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, kwalifikujących się do przeszczepu miedzykostnych komórek krwiotwórczych (porównanie bezpośrednie lub pośrednie) [REDACTED]

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

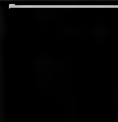
Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



[Redacted text block]

[Redacted text block]





**6. Badania o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej, opisy przypadków) dotyczące stosowania klofarabiny**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiobórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted header row]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

6.1. Analiza badań o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej, opisów przypadków) dotyczących stosowania klofarabiny



			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
--	--	------------	------------	------------



				<p>[Redacted text]</p>
--	--	--	--	------------------------

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



				<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>				
<p>[Redacted]</p>				
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>



Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.








[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



[Redacted Table Content]



6.1. Analiza badań o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej, opisów przypadków) dotyczących stosowania klofarabiny

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



6.1. Analiza badań o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej, opisów przypadków) dotyczących stosowania klofarabiny

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiobórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



[Redacted text]			
[Redacted text]			
[Redacted text]			
[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]
[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]
[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]
[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]
[Redacted text]			
[Redacted text]			
[Redacted text]			
[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]
[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]
[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]
[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]



6.1. Analiza badań o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej, opisów przypadków) dotyczących stosowania klofarabiny

		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>			

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



[Redacted line]

[Redacted line]

[Redacted line]

[Redacted line]

[Redacted line]

[Redacted line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





			<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
--	--	--	------------------------	------------------------

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



			[REDACTED]	[REDACTED]
--	--	--	------------	------------

[REDACTED]



6.1. Analiza badań o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej, opisów przypadków) dotyczących stosowania klofarabiny

[Redacted Table Header]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



6.1. Analiza badań o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej, opisów przypadków) dotyczących stosowania klofarabiny

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block consisting of 13 lines]

[Redacted text block consisting of 8 lines]

[Redacted text block consisting of 11 lines]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

**Badania o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej) dotyczące wybranych dla klofarabiny komparatorów – refundowanych technologii opcjonalnych**

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]

7.1. Podsumowanie wyników z badań o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej) [REDACTED]

7.2. Podsumowanie wyników z badań o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej) [REDACTED]

**7.1. Podsumowanie wyników z badań o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej)**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**7.2. Podsumowanie wyników z badań o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej)**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

---

[Redacted content]



**8. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa klofarabiny**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**8.1. Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz raportów o działaniach niepożądanych**

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



**8.2. Inne doniesienia naukowe**

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block 6]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 8.3. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

## **9. Opracowania wtórne (artykuły przeglądowe)**

### **9.1. Wstęp**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### **9.2. Podsumowanie analizy opracowań wtórnych (artykułów przeglądowych)**

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block 6]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 10. Dyskusja

Ostra białaczka limfoblastyczna jest chorobą rzadką, co według definicji przyjętej w Unii Europejskiej, jak również w Polsce [140] oznacza chorobowość nieprzekraczającą 5 przypadków na 10 tysięcy osób. Rzadkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych.

Ostre białaczki limfoblastyczne (ang. *Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL*) [115], zwane inaczej ostrą białaczką limfocytową (ang. *Acute Lymphocytic Leukemia, ALL*) [142] (lub też ostrą białaczką limfatyczną) to różnorodna (heterogenna) po względem biologicznym grupa nowotworów, wywodzących się z komórek prekursorowych układu krwiotwórczego i chłonnego [115]. Choroba rozwija się w wyniku proliferacji komórek nowotworowych w szpiku i wyparcia prawidłowej hematopoezy lub w wyniku zajęcia przez komórki nowotworowe innych narządów poza szpikiem [115]. Szacuje się, iż ostre białaczki limfoblastyczne są najczęstszą postacią białaczki u dzieci i stanowią około 75%-80% [116], [131]. W Polsce ostra białaczka limfoblastyczna stanowi 30% wszystkich nowotworów wieku dziecięcego, a ostra białaczka limfoblastyczna stanowi 75-80% ogółu białaczek u dzieci poniżej 18 roku życia [116]. Bezpośrednie przyczyny ostrej białaczki limfoblastycznej nie zostały do końca poznane. Przyjmuje się, że czynniki przyczyniające się do rozwoju choroby to: ekspozycja na czynniki chorobotwórcze, wpływ otaczającego środowiska i predyspozycje genetyczne [115], [117], [138].

Opierając się na wynikach zawartych w rejestrach klinicznych, szacowana długość życia bez zastosowania interwencji wyrażona w postaci mediany w tej grupie pacjentów wynosi od 9 do 10 tygodni. Dlatego też, wdrażanie nowych technologii medycznych dla tej grupy pacjentów powinno stanowić priorytet kliniczny [132].

W aktualnych zaleceniach PUO z 2011 roku zaleca się podawanie **klofarabiny** według tzw. schematu Locatelli [139]. Ten schemat leczenia obejmuje: **klofarabinę** (w dawce 40 mg/m<sup>2</sup>), cyklofosfamid (400 mg/m<sup>2</sup>) oraz etopozyd (150 mg/m<sup>2</sup>), stosowane przez 5 kolejnych dni [14].

Dzięki postępowi, jaki dokonał się w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, obecnie całkowitą remisję choroby udaje się osiągnąć u ponad 95% pacjentów, jednak u około 20-30% chorych

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

dochodzi do wznowy choroby, która pozostaje najczęstszą przyczyną niepowodzeń leczenia i wiąże się ze złą prognozą [119]. W przypadku tej grupy chorych głównym celem terapeutycznym jest uzyskanie długotrwałej remisji choroby w celu podjęcia próby leczenia przez allogeniczny przeszczep szpiku kostnego [132].

Klofarabina jest antymetabolitem nukleozydu puryn, wpływającym na DNA. Klofarabina (Evoltra®) jest przyjmowana we wlewie dożylnym raz na dobę przez 5 kolejnych dni. Klofarabina została zatwierdzona przez agencję *Food and Drug Administration* i jest rekomendowana do stosowania w terapii dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfoblastyczną, w przypadku co najmniej drugiego nawrotu choroby lub białaczki odpornej na leczenie i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi [40].

Klofarabina jest lekiem nowej generacji wskazanym w leczeniu dzieci i młodzieży ze zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną oporną na dwa wcześniejsze standardowe cykle leczenia. Można, zatem zaryzykować stwierdzenie, że jest to lek ostatniej szansy w terapii tej grupy chorych. Oceniany produkt leczniczy Evoltra® w dniu 5 lutego 2002 roku został oznaczony jako lek sierocy (ang. *orphan medical product*) [41]. Ze względu na charakter choroby dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa klofarabiny pozyskano badając niewielką populację chorych. Jednakże biorąc pod uwagę, że zgodnie z szacunkami liczba chorych kwalifikujących się do leczenia w skali roku wynosi około 20 pacjentów oraz fakt, iż mediana życia bez leczenia wynosi maksymalnie 10 tygodni, zebranie odpowiednio licznej grupy chorych do badania wydaje się utrudnione.

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





**11. Ograniczenia analizy klinicznej**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

Warto również podkreślić, że kłofarabina jest lekiem nowej generacji wskazanym w leczeniu dzieci i młodzieży ze zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną oporną na dwa wcześniejsze standardowe cykle leczenia. Można zatem zaryzykować stwierdzenie, że jest to lek ostatniej szansy w terapii tej grupy chorych. Ponadto, **produkt leczniczy Evoltra® posiada status leku sierocego, znajdującego zastosowanie w leczeniu rzadkich chorób** [41]. Zgodnie z dyrektywą EMA choroba rzadka to taka, która występuje z częstością niższą niż 5 przypadków na 10 000 mieszkańców. Uznanie produktu leczniczego za sierocy wiąże się z wpisaniem go do specjalnego rejestru utworzonego przez Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*, COMP) utworzony przy EMA. Komitet ten przyznaje status sierocego produktu leczniczego na podstawie analizy częstości występowania choroby, kryterium opłacalności inwestycji oraz kiedy nie została dotychczas zarejestrowana satysfakcjonująca metoda terapii schorzenia lub jeśli wprowadzenie produktu leczniczego przyniesie znaczną korzyść pacjentom w analizowanej populacji. W związku z tym przy decyzji o dopuszczeniu leku sierocego do praktyki klinicznej nie jest wymagane przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych. W przypadku, gdy takie badania jednak

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

---

istnieją, opierają się zwykle na niewielkiej ilości analizowanych pacjentów, ze względu na niską częstość występowania choroby w populacji. W związku z powyższym należy zauważyć, że wyniki dotyczące efektywności klinicznej klofarabiny mogą zostać oparte o dane o niższej wiarygodności.

[Redacted text block]



**12. Wnioski końcowe**

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

VII. [Redacted text block]

VIII. Warto również podkreślić, że **klofarabina uzyskała status leku sierocego** (jako że jest przeznaczona do stosowania w niewielkiej populacji) **i została zarejestrowana z uwzględnieniem wyników badania klinicznego II fazy bez grupy kontrolnej (a więc z wykorzystaniem doświadczenia klinicznego o niższej wiarygodności).**

[Redacted text block]



[Redacted text block consisting of 18 horizontal black bars]

- X. Należy także wspomnieć o **stanowisku Rady Konsultacyjnej przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych wydanych w styczniu 2012 roku, w których uznano za zasadne finansowanie ze środków publicznych klofarabiny w ramach trzeciego rzutu ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych [130], [131]. Ponadto, tzw. schemat Locatelli, w ramach którego podawana jest klofarabina w skojarzeniu z cyklofosfamidem oraz etopozydem rekomendowany jest do stosowania przez Polską Unię Onkologii w zaleceniach z 2011 roku w przypadku braku reakcji na leczenie w analizowanym wskazaniu [139].**

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

### 13. Bibliografia

[Redacted Bibliography Content]





[Redacted text block containing multiple lines of obscured content]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]



[Redacted text block containing multiple lines of obscured content]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]



[Redacted Bibliography Content]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

## 14. Spis table, wykresów, schematów

### Spis tabel

[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	37
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	43
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	54
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	57
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	61
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	63
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	112
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	





[Redacted text] ..... 112

[Redacted text] ..... 114

[Redacted text] ..... 117

[Redacted text] ..... 118

[Redacted text] ..... 121

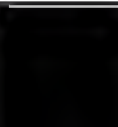
[Redacted text] ..... 123

[Redacted text] ..... 125

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

---

[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	136
[REDACTED]	
[REDACTED]	151
[REDACTED]	
[REDACTED]	152
[REDACTED]	
[REDACTED]	153
[REDACTED]	
[REDACTED]	154
[REDACTED]	
[REDACTED]	154
[REDACTED]	
[REDACTED]	155
[REDACTED]	
[REDACTED]	156
[REDACTED]	
[REDACTED]	157
[REDACTED]	
[REDACTED]	158
[REDACTED]	
[REDACTED]	159
[REDACTED]	
[REDACTED]	159
[REDACTED]	
[REDACTED]	160
[REDACTED]	
[REDACTED]	161
[REDACTED]	
[REDACTED]	162
[REDACTED]	
[REDACTED]	163
[REDACTED]	
[REDACTED]	164
[REDACTED]	
[REDACTED]	164
[REDACTED]	
[REDACTED]	165



[Redacted content]

**Spis wykresów**

[Redacted content]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[Redacted text block]

### Spis schematów

[Redacted list of schemes]



## 15. Aneks

### 15.1. Przegląd medycznych baz danych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

■	■	■		
		■	■	■
■	■	■	■	■
■				
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■				
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■				
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]









[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]



[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]







[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]



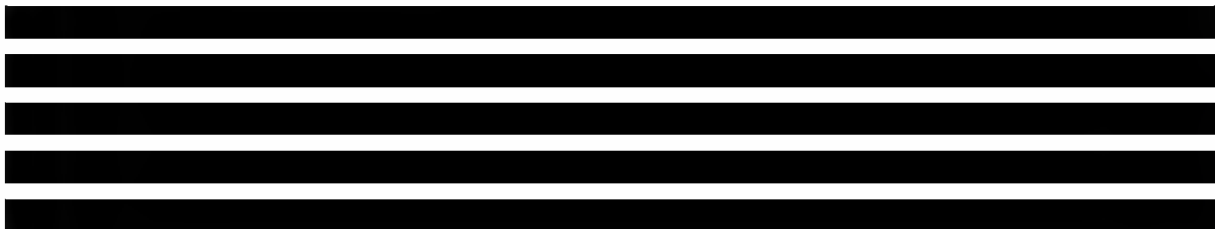
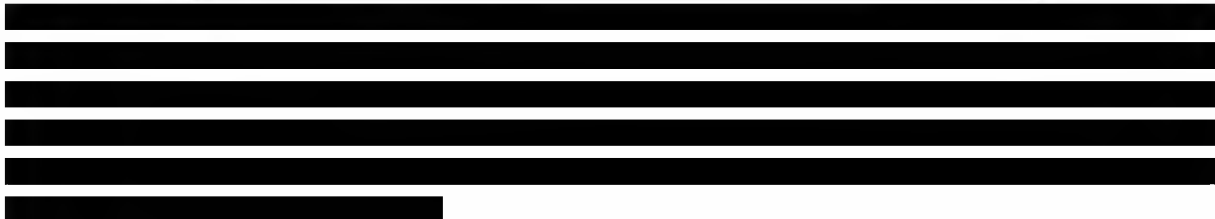
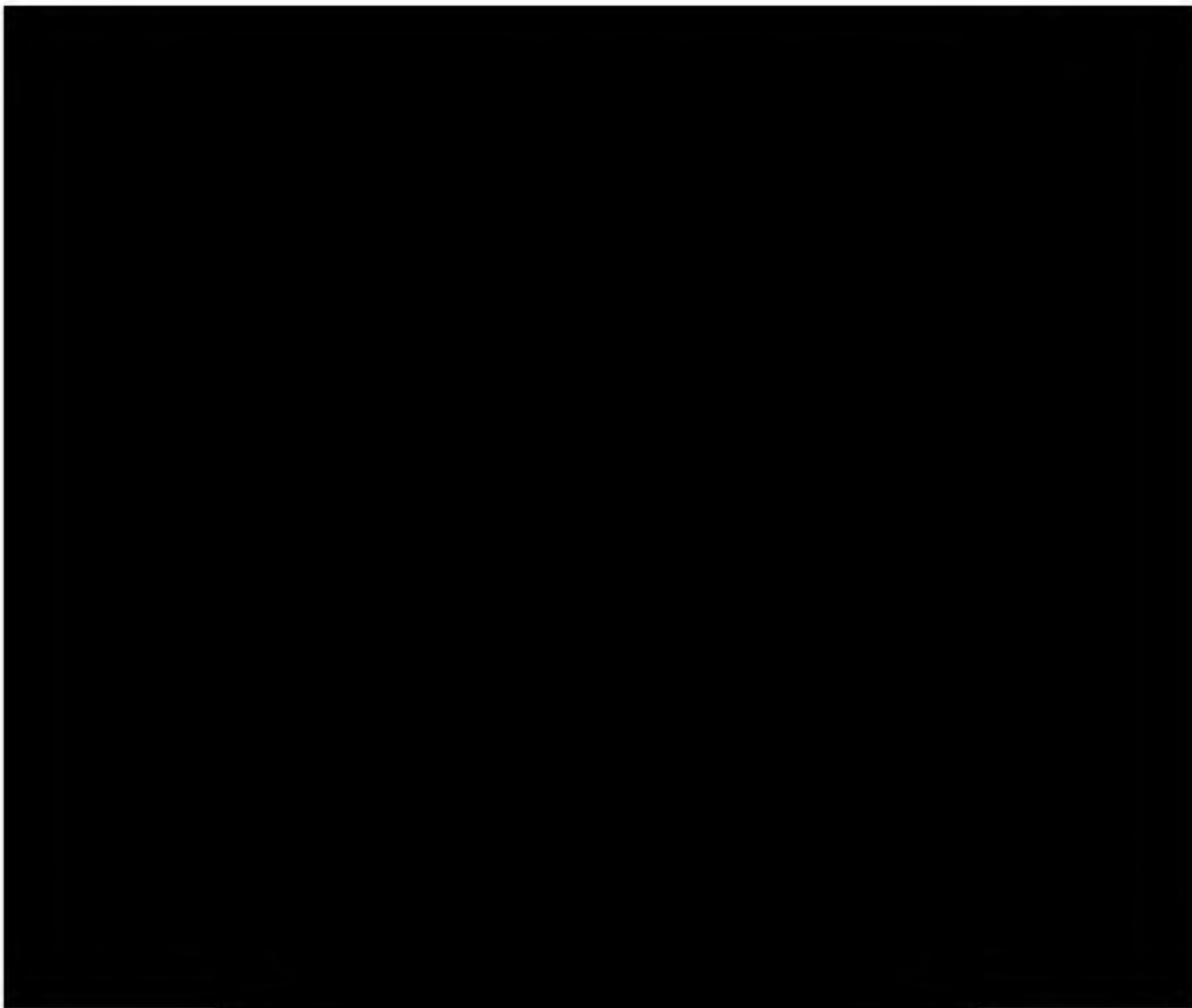
[Redacted text]

[Redacted text block consisting of seven lines]

[Redacted text]

[Redacted text block consisting of six lines]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.





[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text block consisting of five horizontal bars]

[Large redacted text block covering the majority of the page content]

[Redacted text block consisting of six horizontal bars]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars]

[Large redacted text block covering the majority of the page content]

[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars]



[Redacted text block consisting of approximately 18 horizontal black bars covering the main content of the page.]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

## 15.2. Tabelaryczne zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej

The table contains multiple rows of redacted text, likely representing a list of excluded publications. The redactions are represented by solid black bars of varying lengths and positions, covering the entire content of the table.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

### **15.3. Charakterystyki Produktów Leczniczych**

#### **15.3.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Evoltra® (klofarabina) [interwencja wnioskowana]**

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Evoltra® (klofarabina) firmy Genzyme Europe B.V. [40].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi puryn.

Kod ATC: L01 BB 06.

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

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

- zahamowanie polimerazy DNA o powodujące zatrzymanie wydłużania łańcucha DNA i(lub) syntezy/naprawy DNA,
- zahamowanie reduktazy rybonukleotydowej wraz z obniżeniem puli komórkowych trifosforanów deoksyrybonukleotydowych (dNTP),
- przerwanie integralności błony mitochondriów z uwolnieniem cytochromu C i innych czynników proapoptotycznych prowadząc do zaprogramowanej śmierci komórek nawet w przypadku limfocytów 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. Klofarabina wykazuje duże powinowactwo do jednego z aktywujących enzymów fosforylujących – kinazy deoksytydynowej, która przekracza powinowactwo naturalnego substratu deoksytydyny. Ponadto, klofarabina wykazuje większą oporność na rozkład w komórce przez deaminazę adenozynową i mniejszą podatność na rozpad fosforolityczny niż inne substancje aktywne w jej klasie, podczas gdy





powinowactwo trifosforanów klofarabiny do polimerazy DNA o i reduktazy rybonukleotydowej jest podobne lub większe niż takie powinowactwo trifosforanów deoksyadenozyny.

Postać farmaceutyczna: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Wskazania do stosowania: 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 prawdopodobne uzyskanie długotrwałej odpowiedzi. Pacjenci powinni być w wieku  $\leq 21$  lat w momencie rozpoznania białaczki.

Dawkowanie i sposób podawania w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej: Zalecana dawka 52 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała podawana jest we wlewie dożylnym trwającym 2 godziny, przez 5 kolejnych dni. Powierzchnię ciała należy obliczyć na podstawie rzeczywistego wzrostu i masy ciała pacjenta przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia. Cykle należy powtarzać co 2-6 tygodni licząc od pierwszego dnia poprzedniego cyklu po przywróceniu normalnej hematopoezy, tj. do momentu osiągnięcia ANC  $\geq 0,75 \times 10^9$  (ang. *Absolute Neutrophil Count*, bezwzględna liczba neutrofilii) i powrotu do czynności wyjściowych narządów. W przypadku wystąpienia objawów dużej toksyczności leku możliwe jest zmniejszenie dawki o 25%. Zalecaną dawkę należy podać we wlewie dożylnym, mimo że w badaniach klinicznych podawana jest przez cewnik centralny. Leku nie można mieszać ani podawać jednocześnie w tym samym zestawie do wlewu dożylnego z innymi lekami.

Specjalne środki ostrożności należy zachować w przypadku:

- dzieci, których masa ciała jest mniejsza niż 20 kg i rozważyć czy ze względu na zredukowanie objawów niepokoju i drażliwości oraz uniknięcie niepotrzebnie wysokiego stężenia klofarabiny nie zwiększyć czasu podawania leku powyżej 2 godzin,
- dzieci poniżej 1 roku życia – bezpieczna i skuteczna dawka nie została dla nich ustalona,
- pacjentów z niewydolnością nerek – zabronione jest podawanie klofarabiny przy ciężkiej niewydolności nerek, natomiast u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością należy lek podawać ostrożnie, obserwując tych pacjentów, gdyż nie ma dostatecznych danych, co do dawkowania u pacjentów ze zmniejszonym klirensiem kreatyniny (stężenie kreatyniny  $\geq 2 \times$  górnej granicy normy),
- pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby – należy klofarabinę stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny  $> 1,5 \times$  górnej granicy normy oraz AspAT i AlAT  $> 5 \times$  górnej granicy normy), gdyż wątroba jest potencjalnym narządem docelowym dla działania toksycznego,

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

- zmniejszenia dawki u pacjentów z toksycnością hematologiczną – jeśli liczba neutrofilii nie ulegnie poprawie w ciągu 6 tygodni od rozpoczęcia cyklu trzeba wykonać aspiracyjną biopsję szpiku kostnego, by określić stopień oporności choroby. Jeśli nie stwierdzono jednoznacznie odpornej białaczki to przy wzroście ANC do  $\geq 1 \times 10^9/l$  powinno się zmniejszyć dawkę leku o 25% w kolejnym cyklu. Jeśli u pacjenta przez 4 tygodnie od rozpoczęcia ostatniego cyklu będzie występować ANC  $< 0,5 \times 10^9/l$  również zaleca się zmniejszyć dawkę o 25% w kolejnym cyklu,
- pacjentów z toksycnością niehematologiczną gdy:
  - dojdzie do zakażenia – można wtedy klofarabinę odstawić, a po opanowaniu zakażenia wrócić do leczenia w pełnej dawce; w przypadku kolejnego istotnego klinicznie zakażenia, po odstawieniu klofarabiny i opanowaniu zakażenia leczenie przywraca się w dawce o 25% mniejszej niż poprzednia,
  - wystąpią ciężkie objawy toksyczności – jeśli u pacjenta zaobserwuje się jeden lub kilka symptomów ciężkiej toksyczności – 3 stopnia wg NCI CTC, oprócz nudności i wymiotów, leczenie należy opóźnić do ustąpienia objawów toksyczności i powrotu do parametrów wyjściowych lub stanu, gdy toksyczność nie jest ciężka, a potencjalne korzyści z kontynuacji leczenia przewyższają ryzyko związane z podawaniem leku; niemniej jednak dawkę leku należy obniżyć o 25%,
  - objawy ciężkiej toksyczności pojawią się ponownie; zaleca się wtedy opóźnienie leczenia do momentu ustąpienia objawów toksyczności i powrotu do parametrów wyjściowych lub stanu, gdy toksyczność nie jest ciężka, a potencjalne korzyści z kontynuacji leczenia przewyższają ryzyko związane z podawaniem leku; dawkę leku należy obniżyć o kolejne 25%. Jeśli po raz trzeci wystąpiły objawy ciężkiej toksyczności i nie ustępują w ciągu 14 dni z wyjątkiem nudności i wymiotów, lub jeśli wystąpiły objawy 4 stopnia toksyczności – zagrażające życiu lub powodujące niesprawność, leczenie klofarabiną należy przerwać.

Działania niepożądane: Działania niepożądane występujące w związku z zastosowaniem produktu leczniczego Evoltra® zostały szczegółowo opisane w rozdziale 8, dotyczącym dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa w niniejszej analizie.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na klofarabinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- stosowanie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby,
- karmienie piersią.



Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411DD Naarden, Holandia.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/06/334/001 3 fiołki; EU/1/06/334/002 4 fiołki;  
EU/1/06/334/003 10 fiołek; EU/1/06/334/004 20 fiołek; EU/1/06/334/005 1 fiołka.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 maja 2006 roku.

Data przedłużenia pozwolenia: 24 marzec 2011 rok.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]















Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]









[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra<sup>®</sup> (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra<sup>®</sup>) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[Redacted Table Content]



Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.


[Redacted text]


[Redacted text]




[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]







Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]



	<p>[Redacted]</p>	
	<p>[Redacted]</p>	
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

[Redacted]

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>





[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]





[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





-	[REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



	[REDACTED]			[REDACTED]			
[REDACTED]							
-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>



			<p>[Redacted text block]</p>	
	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------



	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
--	------------------------------	------------------------------	------------------------------	------------------------------

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>





[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



[Redacted line]

[Redacted line]

[Redacted line]

[Redacted line]

[Redacted line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------



Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



				<p>[Redacted content]</p>
--	--	--	--	---------------------------



				<p>[Redacted text block]</p>
--	--	--	--	------------------------------

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



				<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>				
<p>[Redacted]</p>				
				<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>



	[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
--	------------	------------	--	------------

[Redacted]

[Redacted]









		[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>		<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>				

[Redacted text]



15.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej) [redacted]

---

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

**15.8. Wykresy uzupełniające analizę kliniczną (wykresy dla przeprowadzonych meta-analiz na podstawie wyników badań o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej dotyczących zastosowania klofarabiny w monoterapii)**

[Redacted text]

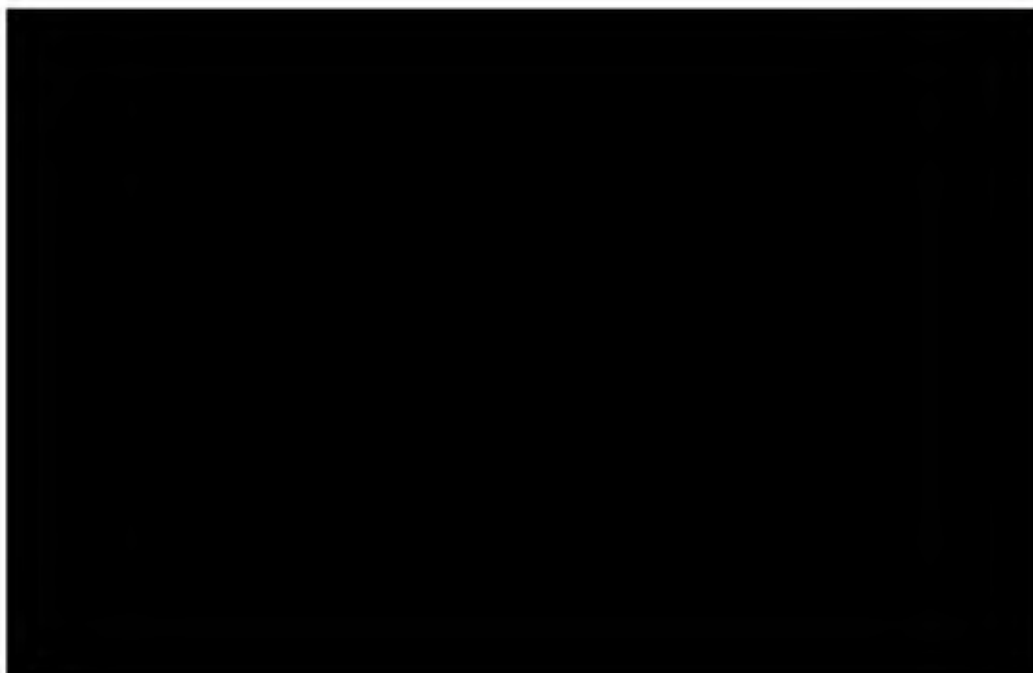


[Redacted text]

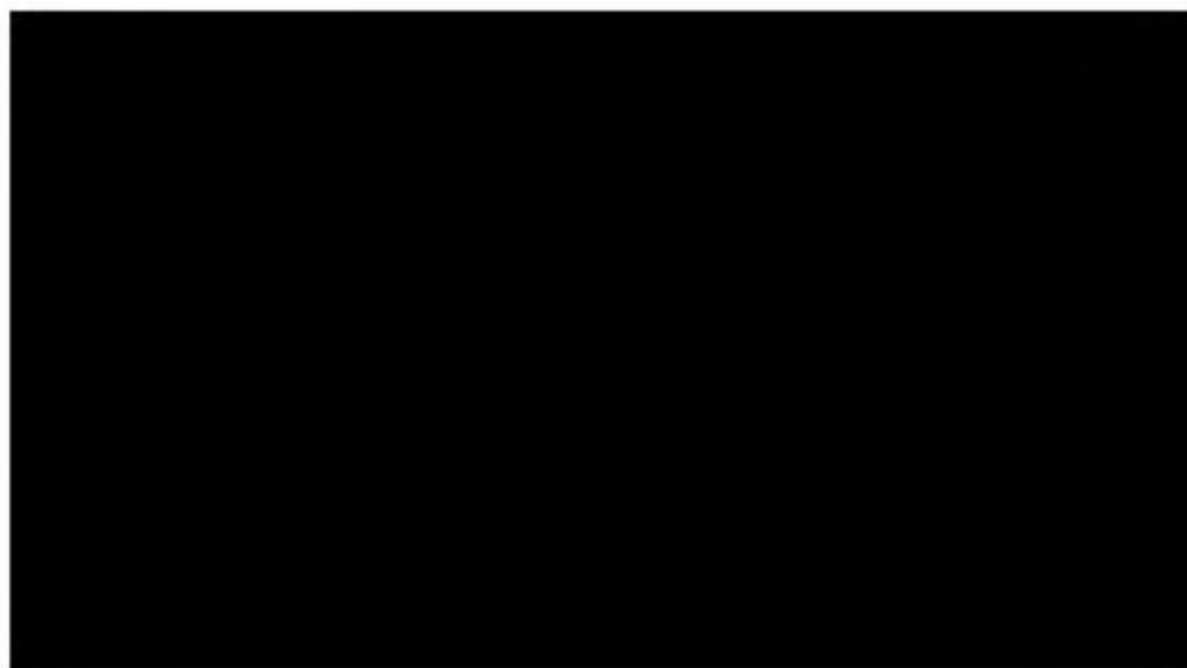


15.8. Wykresy uzupełniające analizę kliniczną (wykresy dla przeprowadzonych meta-analiz na podstawie wyników badań o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej dotyczących zastosowania klofarabiny w monoterapii)

[Redacted text]



[Redacted text]



Analiza kliniczna produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli oraz w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Przegląd systematyczny badań Przegląd systematyczny badań dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

## 15.9. Analiza wyników w skali GRADE

[Redacted content]





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]