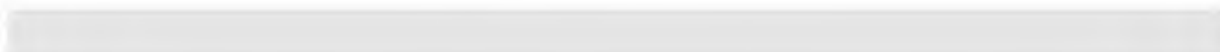


Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi

**Analiza problemu decyzyjnego
dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej**



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]

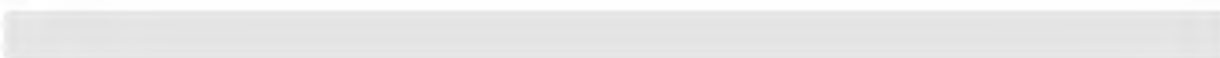
Wkład pracy

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

Konflikt interesów

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

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



Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierociego (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
Streszczenie	9
1. Cel i metody analizy problemu decyzyjnego	12
2. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym.....	14
2.1. Opis problemu zdrowotnego.....	14
2.2. Klasyfikacja ostrej białaczki limfoblastycznej.....	14
2.3. Etiologia i czynniki ryzyka ostrej białaczki limfoblastycznej	17
2.4. Objawy i rozpoznanie (diagnostyka)	19
2.5. Epidemiologia ostrej białaczki limfoblastycznej	23
2.6. Ostra białaczka limfoblastyczna jako choroba rzadka	27
2.7. Rokowanie w ostrej białaczce limfoblastycznej.....	29
2.8. Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej	33
2.9. Wytyczne praktyki klinicznej (ang. <i>practice guidelines</i>).....	38
3. Analizowana populacja.....	48
4. Oceniana interwencja wnioskowana.....	49
5. Komparatory – interwencje alternatywne (technologie opcjonalne).....	50
5.1. Potencjalne komparatory (technologie opcjonalne) dla produktu leczniczego Evoltra®.....	50
5.2. Podsumowanie wyboru komparatorów (technologii opcjonalnych)	55
6. Efekty zdrowotne	57
7. Analiza rekomendacji agencji HTA dotyczących technologii medycznych stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży	58
7.1. Interwencja wnioskowana (Evoltra®, klofarabina) oraz analogiczne technologie medyczne wybrane na komparatory (refundowane technologie opcjonalne) w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, stanowisk Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	58
7.2. Rekomendacje dla interwencji wnioskowanej oraz analogicznych technologii medycznych wybranych na komparatory (refundowane technologie opcjonalne) w krajach europejskich, Australii i Kanadzie	59
8. Wybrane aspekty finansowania ocenianej interwencji wnioskowanej oraz komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) ze środków publicznych	64
8.1. Aktualny status finansowania klofarabiny (Evoltra®) ze środków publicznych.....	64
8.2. Możliwy scenariusz finansowania klofarabiny (Evoltra®) ze środków publicznych	66
8.3. Kalkulacja kosztu stosowania produktu leczniczego Evoltra®	67
8.4. Aspekty kosztowe finansowania wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) ze środków publicznych.....	71
8.5. Koszty przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.....	73
9. Podsumowanie	74

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego.

10. Bibliografia.....	78
11. Spis tabel.....	84
12. Aneks	86
12.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Evoltra® [11]	86
12.2. Charakterystyka Produktów Leczniczych – komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) ...	89

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra[®] (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierociego (Evoltra[®]) stosowanego w chorobie rzadkiej.

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
AcP	ang. <i>Acid phosphatase</i> ; Kawśna fosfataza
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)
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
ALL IC BFM 2002/ 2009	ang. <i>Acute Lymphoblastic Leukemia Intercontinental Berlin-Frankfur-Muenster 2002/ 2009</i> ; Protokół leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej
ANAE/ ANBE	ang. <i>Alfa-naphthol acetate esterase/ Alfa-naphthol butyrate esterase</i> ; Esteraza octanu alfa-naftolu/esteraza maślanu alfa-naftolu
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska agencja oceny technologii medycznych
BFM ALL REZ 2002	Protokół leczenia dzieci z nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CBC	ang. <i>Complete blood count</i> ; Pełna morfologia krwi
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
DNA	ang. <i>DeoxyriboNucleic Acid</i> ; Kwas deoksyrybonukleinowy
dNTP	ang. <i>Deoxiribonucleotides</i> Deoksynukleotydy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EBM	ang. <i>Evidence-Based Medicine</i> ; Medycyna Oparta na Dowodach Naukowych
EEG	Elektroencefalografia
EKG	Elektrokardiografia
FAB	ang. <i>French-American-British classification</i> ; Klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska ostrych białaczek limfoblastycznych na podstawie cech morfologicznych
FC MRD	ang. <i>Flow cytometry minimal residual disease</i> ; Minimalna choroba resztkowa badana metodą cytometrii przepływowej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
FISH	ang. <i>Fluorescent In Situ Hybridization</i> ; Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ
g	Gram
G-CSF	ang. <i>Granulocyte Colony Stimulating Factor</i> ; Czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów
GM-CSF	ang. <i>Macrophage Granulocyte Colony Stimulating Factor</i> ; Czynnik pobudzający kolonie makrofagów i granulocytów
Gy	Grey; jednostka dawki pochłoniętej w międzynarodowym układzie jednostek
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HLA	ang. <i>Human Leukocyte Antigen</i> ; Ludzki antygen leukocytowy
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
HR	Grupa wysokiego ryzyka
IDA-FLAG	Schemat leczenia: idarubicyna, fludarabina, G-CSF, cytarybina;
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka agencja oceny technologii medycznych
IR	Grupa pośredniego ryzyka
kDa	Kilodalton; jednostka masy atomowej
i.v.	ang. <i>Intravenous</i> ; Podanie dożylnie
LDHL	ang. <i>Lymphocyte depleted Hodgkin's lymphoma</i> ; Chłoniak ziarniczny zubożony w limfocyty
LP	ang. <i>Lumbar puncture</i> ; Punkcja lędźwiowa
LRCHL	ang. <i>Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma</i> ; Chłoniak ziarniczny bogaty w limfocyty
KT	Tomografia komputerowa klatki piersiowej
m, m ²	Metr, metr kwadratowy
μl	Mikrolitr (10 ⁻⁶ litra)
MCHL	ang. <i>Mixed cellularity Hodgkin's lymphoma</i> ; Chłoniak ziarniczny mieszanokomórkowy
mg	Miligram
MGG	Barwienie May-Grünwald-Giemsa
MPO	ang. <i>Myeloperoxidase</i> ; Mieloperoksydaza
MR	Rzeonans magnetyczny
MRD	ang. <i>Minimal Residual Disease</i> ; Minimalna choroba resztkowa
NACE	Ang. <i>naphthol AS-D chloroacetate esterase</i> ; Estraza chlorooctanu naftolu

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
NaF	Fluorek sodu
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; Amerykańska organizacja zajmująca się tematyką onkologiczną
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjska agencja oceny technologii medycznych
NSHL	ang. <i>Hodgkin's Lymphoma nodular sclerosis</i> ; Chłoniak ziarniczny ze stwardnieniem guzkowym
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NK	ang. <i>Natural Killers</i> komórki układu odpornościowego
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
PAS	Barwienie <i>periodic acid-Schiff</i>
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijska agencja oceny technologii medycznych
p.c.	Powierzchnia ciała
PEG	ang. <i>Polyethylene glycol</i> ; Glikol polietylenowy
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne
p.o.	ang. <i>per os</i> ; Podanie doustne
RNA	ang. <i>Ribonucleic Acid</i> ; Kwas rybonukleinowy
RTG	Technika obrazowania wykorzystująca promieniowanie rentgenowskie
RT-PCR	ang. <i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i> ; Odwrotna transkrypcja łańcuchowej reakcji polimerazy
S1, S2, S2, S4	Grupy rokownicze ze wznową ostrej białaczki limfoblastycznej (S1 – najlepsze rokowanie; S4 – najgorsze rokowanie)
SBB	ang. <i>Sudan Black B</i> ; Barwienie Sudanem czarnym B
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka agencja oceny technologii medycznych
SEER	ang. <i>Surveillance Epidemiology and End Results</i> ; Baza danych epidemiologicznych
SMC	ang. <i>The Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka agencja oceny technologii medycznych
SR	Grupa standardowego ryzyka
USG	Badanie ultrasonograficzne
T-ALL	ang. <i>Acute T Lymphoblastic Leukemia</i> ; Ostra białaczka limfoblastyczna T-komórkowa

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa)
	Polski odpowiednik
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 [134]
Porównanie	Przedstawienie 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.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	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.
Technologia opcjonalna	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.

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych leku sierocego klofarabina (produkt leczniczy Evoltra®) stosowanego w leczeniu choroby rzadkiej jaką jest białaczka limfoblastyczna u dzieci i młodzieży, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych w Polsce.

W ślad za definicją chorób rzadkich zalecaną w Unii Europejskiej schorzenie uznaje się w Polsce za chorobę rzadką, jeśli dotyka ona nie więcej niż 5 na 10 000 osób [45]. Rzadkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych.

Oceniany produkt leczniczy Evoltra® w dniu 2 lutego 2002 roku został oznaczony jako lek sierocy (ang. *orphan medical product*), stosowany w populacji dzieci i młodzieży w leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych (postać nawrotowa, oporna lub po zastosowaniu co najmniej dwóch wcześniejszych cykli terapii) [143]. Mając zatem na uwadze charakter schorzenia i niewielką liczbę chorych dotkniętych chorobą, produkt leczniczy Evoltra® można zaklasyfikować jako lek sierocy, mający priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjnych.

Ze względu na niewielką liczbę dowodów naukowych, która jest typowa dla leków stosowanych w chorobach rzadkich, niniejsza analiza została przeprowadzona w oparciu o najlepsze dostępne dowody naukowe.

W ramach analizy problemu decyzyjnego przeprowadzono opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO w odniesieniu do zastosowania produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego 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.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome; populacja, interwencja wnioskowana, komparator – technologia opcjonalna, efekt zdrowotny*) przedstawia się następująco:

- (P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) będą stanowiły **dzieci i młodzież z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną**, u których zastosowano przynajmniej dwa wcześniejsze standardowe cykle terapii i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (populacja zgodna z zarejestrowanym wskazaniem [11] oraz z pozytywnym stanowiskiem Rady Konsultacyjnej przy AOTM [123] i rekomendacją Prezesa AOTM [122] z 2012 roku);
- ocenianą interwencją wnioskowaną jest zastosowanie **preparatu sierocego Evoltra® (klofarabina) w ww. wskazaniu, w terapii skojarzonej (w ramach tzw. schematu Locatelli: klofarabina + cyklofosfamid + etopozyd) oraz dodatkowo w monoterapii;**



[REDACTED]

Ostre białaczki limfoblastyczne (ang. *Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL*) stanowią heterogenną grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi, które bez leczenia prowadzą do śmierci chorego w ciągu kilku tygodni [24]. Przyjmuje się, że czynniki przyczyniające się do rozwoju ostrej białaczki limfoblastycznej to: ekspozycja na czynniki chorobotwórcze, wpływ otaczającego środowiska i predyspozycje genetyczne [4]. Szacuje się, iż ostre białaczki stanowią około 40% wszystkich zdiagnozowanych białaczek. Współczynnik zachorowalności na te nowotwory w krajach rozwiniętych wynosi 5/100 000 ludności [3].

[REDACTED]

Polskie (PUO 2011) i światowe (NCI 2012) wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie klofarabiny w terapii skojarzonej (w tzw. schemacie Locatelli: klofarabina + cyklofosfamid + etopozyd) w przypadku braku reakcji na leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży [34], [131] (stan na: 10.10.2012).

Klofarabina (produkt leczniczy Evoltra[®]) to dożylny cytostatyk (antymetabolit nukleozydu puryn), blokujący podziały komórek i wykazujący dużą skuteczność w leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych u dzieci z

postacią oporną lub wznową choroby, po wcześniejszym zastosowaniu innych cykli terapii [11]. Klofarabina pozwala na uzyskanie remisji choroby u znacznego odsetka pacjentów, co umożliwia przeprowadzenie zabiegu przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych, zwiększającego szanse na osiągnięcie długotrwałej remisji w porównaniu do pacjentów, u których stosuje się wyłącznie chemioterapię [122], [123]. Produkt leczniczy Evoltra[®] został uznany za tzw. lek sierocy [143], a ostra białaczka limfoblastyczna to choroba rzadka.

[REDACTED]

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

Produkt leczniczy Evoltra® w 2012 roku uzyskał pozytywne stanowisko Rady Konsultacyjnej przy AOTM oraz rekomendacją Prezesa AOTM odnośnie finansowania w ramach Katalogu Chemioterapii.

Rada Konsultacyjna przy AOTM w stanowisku nr 3/2012 [123] oraz Prezes AOTM w rekomendacji nr 2/2012 z dnia 16 stycznia 2012 roku [122], zmieniają swoje stanowisko przedstawione w [2] i **zalecają** usunięcie świadczenia gwarantowanego „Podanie klofarabiny we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi” z „programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” i **finansowanie klofarabiny w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii, jedynie u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.**

Odnalezione, aktualnie opublikowane rekomendacje finansowe zagranicznych agencji HTA są pozytywne. Francuska agencja HAS [126], szkocka SMC [128] i walijska AWMSG [130] rekomendują stosowanie klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów pediatrycznych (\leq 21 lat), z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą, po zastosowaniu wcześniejszych linii terapii, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych pod opieką lekarza specjalizującego się w zakresie hematologii (stan na: 10.10.2012).

W chwili obecnej (październik 2012 r.) klofarabina w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ICD-10: C91.0) jest finansowana ze środków publicznych w ramach

terapeutycznego programu zdrowotnego „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” (kod programu: 03.0000.087.02) [111].

Podmiot odpowiedzialny, firma Genzyme Europe B.V., wnioskuje o finansowanie ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii, jedynie u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, w proponowanej cenie producenta

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych w Rekomendacji nr 2/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r. rekomenduje podjęcie finansowania klofarabiny w analizowanym wskazaniu w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii [122].

Podsumowując, zastosowanie klofarabiny może pomóc pacjentowi uzyskać na tyle dobry stan zdrowia, że będzie możliwe wykonanie przeszczepu. Dane z dostępnych badań klinicznych pokazują, że wyniki terapii klofarabiną pozwalają na uzyskanie remisji, w następstwie której pacjenci mogą zostać poddani przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych. Bez możliwości leczenia klofarabiną jedynym sposobem terapii ostrej białaczki limfoblastycznej z nawrotem lub opornej na leczenie jest leczenie paliatywne. Biorąc pod uwagę wyniki badań klinicznych oraz brak skutecznych terapii alternatywnych wydaje się uzasadnione zwiększenie dostępności do stosowania klofarabiny dla chorych z analizowanej populacji.

1. Cel i metody analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych leku sierocego klofarabina (produkt leczniczy Evoltra®) stosowanego w leczeniu choroby rzadkiej jaką jest białaczka limfoblastyczna u dzieci i młodzieży, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych w Polsce.

Oceniany produkt leczniczy Evoltra® w dniu 2 lutego 2002 roku został oznaczony jako lek sierocy (ang. *orphan medical product*), stosowany w populacji dzieci i młodzieży w leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych (postać nawrotowa, oporna lub po zastosowaniu co najmniej dwóch wcześniejszych cykli terapii) [143]. **Mając zatem na uwadze charakter schorzenia i niewielką liczbę chorych dotkniętych chorobą, produkt leczniczy Evoltra można zaklasyfikować jako lek sierocy, mający priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjnych.**

W ślad za definicją chorób rzadkich zalecaną w Unii Europejskiej schorzenie uznaje się w Polsce za chorobę rzadką, jeśli dotyka ona nie więcej niż 5 na 10 000 osób [45]. Rzadkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych.

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO w odniesieniu do zastosowania produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego 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. Celem opracowania jest również określenie zakresu analiz oceny technologii medycznych, dotyczących stosowania produktu Evoltra® (klofarabina), w porównaniu do obowiązujących obecnie standardów w terapii ostrej, nawracającej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

W ramach analizy problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego; rozpoznanie i objawy, dane epidemiologiczne oraz metody leczenia;
- przedstawienie aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) w analizowanym wskazaniu w Polsce i na świecie;
- przedstawienie analizowanego produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina) z punktu widzenia farmakologicznego;

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra[®] (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierocego (Evoltra[®]) stosowanego w chorobie rzadkiej.

- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt leczniczy, w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- przedstawienie efektów zdrowotnych, rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej;
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, dotyczących preparatów stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych;
- przedstawienie rekomendacji wybranych światowych agencji HTA, dotyczących stosowania klofarabiny oraz interwencji alternatywnych (technologii opcjonalnych) w leczeniu dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych;
- przedstawienie kosztów, związanych z zastosowaniem analizowanego preparatu lub komparatorów (technologii opcjonalnych) w analizowanym wskazaniu;
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Evoltra[®] stosowanego w ww. wskazaniu.



2. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym

2.1. Opis problemu zdrowotnego

Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. *Acute Lymphoblastic Leukemia*, ALL) [3], zwana inaczej ostrą białaczką limfocytową (ang. *Acute Lymphocytic Leukemia*, ALL) [142] (lub też ostrą białaczką limfatyczną) jest różnorodną (heterogenną) pod względem biologicznym grupą nowotworów, wywodzących się z komórek prekursorowych układu krwiotwórczego i chłonnego [3]. 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 [3]. Szacuje się, iż ostre białaczki limfoblastyczne są najczęstszą postacią białaczki u dzieci i stanowią około 75%-80% [1], [123]. Szczyt zachorowalności przypada na wiek 2-5 lat [1], [9]. W Polsce białaczki rozpoznaje się co roku u około 35 chorych/1 milion dzieci. W innych krajach Europy wskaźnik ten wynosi około 44/1 milion dzieci [1]. Współczynnik zachorowalności na te nowotwory w krajach rozwiniętych wynosi 5/100 000 ludności i stale wzrasta [3].

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 tego schorzenia i wiąże się ze złą prognozą. Wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej spowodowana jest przez klon pozostałych blastów białaczkowych opornych na leczenie pierwszej linii, stąd dla wyboru odpowiedniej strategii leczenia wznowy duże znaczenie może mieć ocena charakterystyki biologicznej blastów, w tym ich immunofenotyp [47].

2.2. Klasyfikacja ostrej białaczki limfoblastycznej

2.2.1. Klasyfikacja cytomorfologiczna ostrej białaczki limfoblastycznej

W klasyfikacji francusko-amerykańsko-brytyjskiej (FAB) na podstawie cech morfologicznych, takich jak: wielkość komórki, stopień heterogenności i kondensacji chromatyny, kształt jądra komórkowego, występowanie jąderek i odczyn zasadowy cytoplazmy oraz na podstawie dystrybucji tych cech w komórkach białaczkowych, wyodrębniono trzy podtypy ostrej białaczki limfoblastycznej: L1, L2 i L3 [24]. U około 85% dzieci występuje podtyp L1, u 14% spotyka się podtyp L2, a podtyp L3 stwierdza się u 1% chorych [9].

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierocznego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

Tabela 1. Klasyfikacja ostrej białaczki limfoblastycznej na podstawie cech morfologicznych komórek krwi i szpiku kostnego [8], [9].

Cechy morfologiczne	L1	L2	L3
Wielkość komórki	Przeważnie małe komórki	Duże o różnych kształtach	Duże o podobnym kształcie
Postać chromatyny	Homogenna	Heterogenna	Homogenna
Kształt jądra komórkowego	Regularne, rzadkie zagłębienia błony komórkowej	Różnorodne, częste zagłębienia błony komórkowej	Regularne, owalne lub okrągłe
Ilość jąderek komórkowych	Niewidoczne lub bardzo małe	Jedno lub więcej, duże	Duże, pęcherzykowate, jedno lub więcej
Ilość cytoplazmy	Skąpa	Średnia	Średnia
Odczyn zasadowy cytoplazmy	Słaby / średni, rzadko silny	Zmienny	Silny
Ilość wakuoli w cytoplazmie	Zmienna	Zmienna	Duża

W 1999 roku na konferencji Światowej Organizacji Zdrowia ogłoszono, iż klasyfikacja FAB w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej jest niepełna, ponieważ nie uwzględnia współczesnych metod diagnostycznych – immunofenotypowych, cytogenetycznych i wyników badań klinicznych [6]. Od 2008 roku obowiązuje klasyfikacja WHO, która zastąpiła klasyfikację FAB.

2.2.2. Klasyfikacja ostrych białaczek limfoblastycznych zaproponowana przez WHO

Klasyfikacja białaczek limfoblastycznych, zaproponowana przez Światową Organizację Zdrowia [21], wyróżnia kilka podstawowych typów białaczek wywodzących się z limfopoazy.

Tabela 2. Klasyfikacja białaczek wywodzących się z limfopoazy według WHO [21].

Nowotwory limfoidalne z komórek prekursorowych	białaczka/ chłoniak limfoblastyczna/y z prekursorów komórek B, inaczej nieokreślona/y, białaczka/chłoniak limfoblastyczna/y z komórek B z powtarzalnymi nieprawidłowościami genetycznymi,
Nowotwór z prekursorowych komórek T	chłoniak/białaczka limfoblastyczny/a z prekursorowych komórek T (ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorowych komórek T),
Nowotwory z dojrzałych komórek B	przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów wywodzące się z komórek B, białaczka prolimfocytowa z komórek B, chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej z komórek B (± z kosmkowych limfocytów), białaczka włochatokomórkowa, chłoniak limfoplazmocytoidalny, choroby łańcuchów ciężkich, szpiczak plazmocytowy, odosobniony plazmocytoza kości, plazmocytoza pozakostny, pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej z komórek B typu MALT, węzłowy chłoniak strefy brzeżnej z komórek B, chłoniak grudkowy, pierwotny skórny chłoniak centrum grudki, chłoniak z komórek płaszczka,

	<p>chłoniak rozlany z dużych komórek B, inaczej nieokreślony, chłoniak rozlany z dużych komórek B, bogaty w komórki T i histiocyty, pierwotny chłoniak rozlany ośrodkowego układu nerwowego, pierwotny skórny chłoniak rozlany typu nożnego, chłoniak rozlany skojarzony z przewlekłym zapaleniem, ziarnikowatość chłoniakowata (<i>Lymphomatoid granulomatosis</i>) pierwotny śródpiersiowy (grasiczy) chłoniak z dużych komórek B, wewnątrznaczyniowy chłoniak z dużych komórek B, ALK-dodatni chłoniak z dużych komórek B, chłoniak plazmoblastyczny, chłoniak z dużych komórek B rozwijający się w wieloośrodkowej, chorobie Castlemana skojarzonej z HHV8, pierwotny chłoniak wysiękowy, chłoniak Burkitta, chłoniak B-komórkowy, niesklasyfikowany z cechami pośrednimi między chłoniakiem z dużych komórek B a chłoniakiem Burkitta, chłoniak B-komórkowy, niesklasyfikowany z cechami pośrednimi między chłoniakiem z dużych komórek B i klasycznym chłoniakiem Hodgkina,</p>
<p>Nowotwory z dojrzałych komórek T i komórek NK*</p>	<p>białaczka prolimfocytowa z komórek T, białaczka limfocytowa z komórek T posiadających ziarnistości, agresywna białaczka z komórek NK, uogólniona dziecięca choroba limfoproliferacyjna z EBV-dodatnich komórek T, chłoniak podobny do Hydroa vacciniforme, chłoniak/białaczka z komórek T dorosłych (HTLV1+), pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T, typ nosowy, chłoniak z komórek T, typ jelitowy, chłoniak wątrobowo-śledzionowy z komórek T z receptorem gamma-delta, chłoniak z komórek T podobny do zapalenia tkanki podskórnej, ziarniak grzybiasty, zespół Sezary'ego, pierwotne choroby limfoproliferacyjne skóry z komórek T CD30+, pierwotny chłoniak skóry z komórek T z receptorem gamma-delta, chłoniak z obwodowych komórek T bez dodatkowej charakterystyki, chłoniak angioimmunoblastyczny z komórek T, chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T, ALK-dodatnich,</p>
<p>Chłoniak Hodgkina</p>	<p>węzłowy z przewagą limfocytów ± rozrost rozlany (NLPHL, <i>nodular lymphocyte predominant HL</i>), klasyczny chłoniak ziarniczny: ze stwardnieniem guzkowym (stopnie 1 i 2) (NSHL, <i>nodular sclerosis HL</i>) bogaty w limfocyty (LRCHL, <i>lymphocyte rich classic HL</i>) mieszanokomórkowy (MCHL, <i>mixed cellularity HL</i>) zubożony w limfocyty (LDHL, <i>lymphocyte depleted HL</i>)</p>

* Nowotwory z komórek B i T/NK są zgrupowane stosownie do dominującego obrazu klinicznego (przeważnie rozlany/białaczkowy, przeważnie węzłowy, pierwotnie pozawęzłowy).

2.2.3. Międzynarodowa Klasyfikacja Nowotworów Dziecięcych

Z kolei popularna, Międzynarodowa Klasyfikacja Nowotworów Dziecięcych (*International Classification of Childhood Cancer*) wyróżnia następujące rodzaje białaczek:

1. białaczki, choroby mieloproliferacyjne, mielodysplazje:

(a) białaczka limfoblastyczna,

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

- (a.1) białaczka komórek prekursorowych,
- (a.2) białaczka dojrzałych komórek B,
- (a.3) białaczka dojrzałych komórek T i komórek NK,
- (a.4) białaczka limfoidalna, NOS,
- (b) ostra białaczka szpikowa,
- (c) przewlekła choroba mieloproliferacyjna,
- (d) mielodysplazja i inne choroby mieloproliferacyjne,
- (e) inne specyficzne białaczki i białaczki niespecyficzne [23].

2.3. Etiologia i czynniki ryzyka ostrej białaczki limfoblastycznej

Ostra białaczka limfoblastyczna jest wywołana namnażaniem się komórek prekursorowych białych krwinek, które uległy przemianie nowotworowej. Komórki te są niedojrzałe, gdyż ich rozwój został zablokowany na wczesnym etapie różnicowania [9]. 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 [3], [6],[9].

Czynniki genetyczne

Wystąpienie niektórych chorób o podłożu genetycznym zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju ostrej białaczki limfoblastycznej, zwłaszcza u dzieci i młodzieży. Do schorzeń tych należą:

1. wrodzone choroby o podłożu genetycznym:

- zespół Downa,
- *ataxia-teleangiectasia*,
- zespół Blooma,
- anemia Franconi'ego,
- neurofibromatosis,
- zespół Klinefeltera,
- zespół Turnera
- rodzinna monosomia 7,

2. wrodzone zespoły niewydolności szpiku:

- anemia Fanconiego,
 - ciężki złożony niedobór odporności,
 - *dyskeratosis congenita*,
-

- zespół Shwachmana-Diamonda,
- zespół Blackfan-Diamonda,
- agranulocytoza Kostmana,
- agammaglobulinemia związana z chromosomem X [3].

Do grupy czynników, biorących udział w rozwoju ostrej białaczki limfoblastycznej należą także: płeć męska, wiek 2-5 lat, rasa biała lub czarna. Jeśli choroba rozwinię się u jednego z bliźniąt jednojajowych, to prawdopodobieństwo zachorowania drugiego przed ukończeniem 10 roku życia wynosi 20% [3]. Powodem jest prawdopodobnie to, iż proces nowotworowy może rozpocząć się już w okresie życia płodowego, co powoduje przemieszczanie się komórek białaczkowych przez wspólne krążenie łożyskowe. W przypadku innych stopni pokrewieństwa największą zachorowalność obserwuje się wśród rodzeństwa nie bliźniaczego [3]. Istnieją także doniesienia o związku występowania białaczki z pewnymi formami polimorficznymi antygenów klasy II układu HLA (ludzki antygen leukocytowy) [3], [6], znanego też jako główny kompleks zgodności tkankowej klasy II.

Czynniki środowiskowe

Promieniowanie jonizujące powoduje uszkodzenie podwójnej nici DNA i zwiększa częstość mutacji w komórkach. Narażenie kobiety w ciąży na działanie promieniowania jonizującego może być czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój białaczki u dziecka. Napromienianie stosowane w leczeniu chorób nowotworowych również zwiększa ryzyko rozwoju wtórnej ostrej białaczki [3].

Substancje chemiczne, które podejrzewa się o sprzyjanie rozwojowi białaczki limfoblastycznej, to przede wszystkim benzen, który dobrze wchłania się przez skórę i płuca, a odkłada się w tkance tłuszczowej i komórkach nerwowych. Kumulacja tego związku w komórkach jest czynnikiem sprzyjającym rozwojowi choroby, przede wszystkim w etiologii choroby u osób dorosłych [3], [6]. Inne substancje chemiczne, które mogą działać kancerogennie, to: czterochlorek węgla, dwusiarczek węgla, butadien, styren i inne rozpuszczalniki organiczne, oraz herbicydy i pestycydy [3].

Większe ryzyko wystąpienia białaczki zaobserwowano u osób leczonych cytostatykami w dużych dawkach i przez dłuższy okres czasu. Korelacja między stosowaniem leków: chloramfenikol, fenylbutazon, metoksypolaren i chlorochinony, a rozwojem białaczek nie jest jednoznaczna [3], [10].

Infekcje mogą stanowić czynnik sprzyjający rozwojowi białaczek u dzieci [6], [7]. Nie ma jednak wystarczająco przekonujących danych o etiologii wirusowej ostrych białaczek poza białaczką/chłoniakiem T-komórkowym osób dorosłych, wywołwanym przez zakażenie HTLV-1 i występującymi endemicznie w rejonie Japonii i Karaibów. Wskazuje się natomiast, że zakażenia (przede wszystkim wirusowe), przebyte przez matkę w okresie ciąży lub występujące w pierwszych latach życia mogą zwiększać ryzyko rozwoju ostrej białaczki u dzieci [3].

Ponadto, podejrzewa się związek pomiędzy rozwojem ostrej białaczki limfoblastycznej u dziecka i jego dużą masą urodzeniową lub wystąpieniem poronień u matki.

Istnieją ograniczone dowody na związek z: paleniem tytoniu (głównie u mężczyzn po 60 roku życia), farbowaniem włosów (zwłaszcza u osób stosujących trwale ciemne barwniki) [3], spożywaniem alkoholu w czasie ciąży, ekspozycją na pole elektryczne i magnetyczne oraz na czynniki chemiczne (ekspozycja rodziców na węglowodory, leczenie chloramfenikolem). Dieta bogata w witaminę K u noworodków nie jest już uznawana za czynnik ryzyka [7].

2.4. Objawy i rozpoznanie (diagnostyka)

2.4.1. Objawy ostrej białaczki limfoblastycznej

U większości pacjentów stwierdza się mało charakterystyczne objawy (osłabienie, objawy infekcyjne z gorączką i zmianami zapalnymi a nawet ropnymi w obrębie nosogardła, brak łaknienia) na 2-6 tygodni przed ustaleniem właściwego rozpoznania [1].

Klasyczne objawy ostrej białaczki limfoblastycznej to:

- pancytopenia, czyli spadek poniżej dolnej granicy normy liczby wszystkich elementów morfotycznych krwi – krwinek białych i czerwonych, oraz płytek krwi,
- bladość skóry i błon śluzowych, wywołane obniżoną ilością oksyhemoglobiny w wyniku anemii i krwawień z nosa,
- wybroczyny spowodowane zmniejszoną liczbą płytek krwi; u 75% dzieci ilość płytek w momencie diagnozy jest mniejsza niż 100 000/ μ l [6],
- liczba białych krwinek może być wyższa niż 50 000/ μ l ($50 \times 10^9/l$) u 20% dzieci [6], zawierać się w przedziale 50-99 $\times 10^9/l$ (9% dzieci), lub wynosić powyżej 100 $\times 10^9/l$ (14% dzieci) [4],
- limfadenopatia, czyli powiększenie symetryczne węzłów chłonnych, występuje u 50% dzieci [6],
- różnego stopnia powiększenie śledziony i wątroby [4],
- bolesność kości ze względu na rozwój nowotworowych komórek blastycznych w szpiku kostnym obserwuje się u 25% dzieci [6],
- sporadycznie występują nacieczenia: ślinianek, gruczołów łzowych, jąder, nerek i skóry [4],
- guz w obrębie klatki piersiowej, który zazwyczaj występuje w ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek T; może wystąpić także kaszel lub inne objawy ze strony układu oddechowego, które czasem mylone są z astmą lub zapaleniem płuc [6],
- naciekanie centralnego układu nerwowego przez komórki białaczkowe, będące przyczyną bólu głowy, wymiotów oraz porażenia nerwów czaszkowych [4].

Wszelkie symptomy, które nie ustąpią w ciągu 2-3 tygodni, powinny skłonić do wykonania morfologii krwi z rozmazem. Jeśli zostaną zauważone odstępstwa od normy w którejkolwiek z populacji krwinek lub płytek krwi, należy zasięgnąć opinii onkologa dziecięcego [6].

2.4.2. Diagnostyka (rozpoznanie) ostrej białaczki limfoblastycznej

2.4.2.1. Informacje ogólne

Jeżeli u chorych na skutek wyparcia prawidłowych elementów krwi ze szpiku dochodzi do małopłytkowości, to pojawiają się objawy skazy krwotocznej w postaci wybroczyn oraz podbiegnięć krwawych na skórze i błonach śluzowych. Czasami występują bóle kostne, a ich przyczyną są ogniskowe zmiany destrukcyjne kości spowodowane naciekiem kości blastami. Stosunkowo rzadko stwierdza się u pacjentów powiększenie narządów limfatycznych. Niekiedy białaczka z linii komórek T występuje w postaci guzowatej, ze znacznym powiększeniem węzłów chłonnych obwodowych i śródpiersiowych, hepatosplenomegalią oraz hiperleukocytozą. U około 5% dzieci w czasie ustalania rozpoznania stwierdza się zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przez proces nowotworowy.

Badania diagnostyczne, niezbędne do rozpoznania i stratyfikacji ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci to:

- badanie morfotyczne krwi — umożliwia stwierdzenie niedokrwistości, małopłytkowości oraz granulocytopenii przy ogólnej leukocytozie, która może być prawidłowa, obniżona lub też znacznie podwyższona,
- badanie rozmazu szpiku kostnego — rozpoznania ostrej białaczki limfoblastycznej można dokonać wyłącznie na podstawie badania przeprowadzonego w ośrodku specjalistycznym; obejmuje ono:
 - ocenę cytomorfologiczną,
 - badanie cytochemiczne,
 - określenie immunofenotypu,
 - badanie cytogenetyczne,
 - badania molekularne [1].

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe omówienie obowiązkowych badań diagnostycznych niezbędne do biologicznej charakterystyki ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci.

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

Tabela 3. Obowiązkowe badania diagnostyczne niezbędne do biologicznej charakterystyki ostrej białaczki limfoblastycznej [1].

Cytomorfologia/ cytochemia	Szpiki kostny: MGG, PAS, AcP, MPO, SBB, NACE, ANAE/ANBE ± NaF; Krew obwodowa: CBC i rozmaz (MGG); Płyn mózgowo-rdzeniowy: liczba komórek (komora) i cytologia (MGG-barwiony preparat cytospinowy).
Cytometria przepływowa	Szpik kostny/ krew obwodowa: immunofenotyp i indeks DNA, markery do oceny FC MRD.
Cytogenetyka	Szpik kostny/ krew obwodowa: prążki G-wysokiej rozdzielczości, FISH;
Genetyka molekularna	Szpik kostny/ krew obwodowa: RT-PCR dla wyselekcjonowanych genów fuzyjnych (BCR/ABL, MLL/AF4, TEL/MLL1).

W celu określenia wyjściowego stanu pacjenta oraz pozaszpikowych objawów choroby w każdym przypadku konieczne jest wykonanie następujących badań diagnostycznych:

- dokładny wywiad,
- badanie przedmiotowe obejmujące miejsca zajętych lub podejrzanych węzłów chłonnych, wielkość wątroby, śledziony i jąder,
- punkcja lędźwiowa (ang. *lumbar puncture*, LP) przed rozpoczęciem terapii cytoredukującej,
- zdjęcia klatki piersiowej (RTG) klatki piersiowej w dwóch rzutach: przednio-tylnym i bocznym; należy ocenić maksymalną średnicę śródpiersia na wysokości piątego kręgu piersiowego,
- rezonans magnetyczny (MR) lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (KT) - koniecznie w przypadku, gdy wyniki są niejasne,
- prześwietlenie lewej ręki - rzut grzbietowo-dłoniowy,
- prześwietlenie lędźwiowego kręgosłupa - boczne,
- badania ultrasonograficzne (USG) szyi, śródpiersia, brzucha (i jąder, jeśli będzie to konieczne)
- tomografia magnetycznego rezonansu jądrowego (MR) czaszki - jeśli badania nie można wykonać, wskazana jest KT czaszki,
- EKG i echokardiografia,
- badanie neurologiczne i elektroencefalografia (EEG),
- oftalmoskopia [1].

2.4.2.2. Rozpoznanie nawrotu ostrej białaczki limfoblastycznej

W celu rozpoznania i określenia typu nawrotu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci należy wykonać badania, takie jak:

- morfologia krwi obwodowej z rozmazem manualnym;
- biopsja aspiracyjna szpiku kostnego z:

- cytomorfologią,
 - cytochemią,
 - immunofenotypizacją z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych i cytometru przepływowego, z użyciem panelu przeciwciał odpowiednich dla różnicowania fenotypu T i nie-T oraz linii mieloidalnej,
 - koniecznym oznaczaniem wewnątrzcytoplazmatycznej lokalizacji CD3 oraz mieloperoksydazy,
 - badaniem genetycznym: cytogenetyka i/lub badanie molekularne wykrywające obecność translokacji t(9;22) oraz t(4;11),
 - identyfikacją specyficznych markerów do monitorowania MRD (cytometria przepływowa i/lub RT-PCR),
- nakłucie lędźwiowe z oceną rozmazu płynu mózgowo-rdzeniowego. W przypadku obecności objawów neurologicznych bez pleocytozy białaczkowej w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) konieczne jest wykonanie badań obrazowych, takich jak rezonans magnetyczny (MR) czy tomografia komputerowa (KT);
 - badanie USG jąder i badanie przedmiotowe — w przypadku podejrzenia nacieków jądra konieczne są: pobranie materiału i badanie histopatologiczne oraz immunofenotypizacja (zwłaszcza w przypadku izolowanej wznowy). Jeżeli jedno z jąder klinicznie wydaje się wolne od procesu nowotworowego, należy zawsze wykonać biopsję takiego jądra w celu wykluczenia subklinicznej obecności komórek nowotworowych;
 - podejrzenie innej pozaszpikowej lokalizacji wznowy należy zawsze zweryfikować histopatologicznie [34].

2.4.2.3. Ogólny stan zdrowia pacjentów

Do oceny ogólnego stanu zdrowia wykorzystywane są skale, między innymi przedstawione poniżej: skala Karnofsky'ego i skala Zubrod-WHO.

Informacje o stanie zdrowia pacjenta są przydatne w podejmowaniu decyzji o przeprowadzeniu kolejnego cyklu leczenia lub włączenia pacjenta do badań klinicznych, prowadzonych w celu uzyskania informacji na temat nowych, skutecznych metod terapii.

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

Tabela 4. Skala Karnofsky'ego pozwalająca ocenić ogólny stan pacjenta w zakresie 0-100% [10].

Stan pacjenta	Zakres [%]	Opis
Osoba zdolna do prowadzenia aktywnego trybu życia, nie wymaga żadnej opieki	100	Stan normalny, brak objawów choroby
	90	Zdolność do prowadzenia normalnego trybu życia, słabe symptomy choroby
	80	Zdolność do prowadzenia normalnego trybu życia przy niewielkim wysiłku, występują pewne symptomy choroby
Niezdolność do pracy, konieczność pozostania w domu, zdolność do samodzielnego zaspokojenia większości potrzeb życiowych, pomoc wymagana w różnym stopniu	70	Zdolność do zadbania o siebie, ale niezdolność do aktywnej pracy i prowadzenia normalnego trybu życia
	60	Konieczna niewielka pomoc, przy zdolności do zaspokojenia większości własnych potrzeb
	50	Wymagana pewna pomoc i przewlekła opieka lekarska
Brak zdolności do zadbania o własne potrzeby, wymagany pobyt w szpitalu lub placówce opiekuńczej, choroba może się gwałtownie nasilać	40	Niepełnosprawność, wymagana specjalistyczna opieka
	30	Ciężka niepełnosprawność, wskazany pobyt w szpitalu, prawdopodobieństwo zgonu
	20	Zaawansowana choroba, konieczność hospitalizacji i czynnego leczenia wspomagającego
	10	Agonia, choroba postępuje gwałtownie
	0	Zgon

Tabela 5. Skala Zubrod-WHO pozwalająca na ogólną ocenę stanu pacjenta w pięciopunktowej skali 0-4 [10].

Skala	Stan pacjenta
0	Normalna aktywność
1	Pewne objawy choroby, ale nadające się do leczenia ambulatoryjnego
2	Stan wymagający leżenia w łóżku, ale nie dłużej niż 6h
3	Stan wymagający leżenia w łóżku dłużej niż 6h
4	Osoba niezdolna do wstania z łóżka

W trakcie leczenia zasadniczym elementem jest ocena wstępnej odpowiedzi oraz ryzyko wystąpienia remisji. Przeprowadzenie dalszych badań zależy od wstępnych wyników, na przykład: objawów pozaszpikowych, poprzednich chorób, przynależności do grupy wysokiego ryzyka lub wyników badania minimalnej choroby resztkowej [1].

2.5. Epidemiologia ostrej białaczki limfoblastycznej

2.5.1. Epidemiologia ostrej białaczki limfoblastycznej w Polsce

W Polsce białaczki stanowią 30% wszystkich nowotworów wieku dziecięcego, a ostra białaczka limfoblastyczna stanowi 75%-80% ogółu białaczek u dzieci poniżej 18 roku życia [1] oraz około 20% wszystkich przypadków ostrych białaczek u osób dorosłych [24]; standaryzowany współczynnik

zachorowalności w grupie wiekowej 0-17 lat wynosi 37 na milion dzieci; odsetek zgonów z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej systematycznie spada [22].

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie, białaczka limfatyczna [17] (zwana inaczej białaczką limfoblastyczną lub limfocytową [142]) 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 w wieku do 19 lat i 2,2/100 000 u dziewczynek w wieku do 19 lat [17]. Liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną jest wysoka w pierwszych latach życia, potem stopniowo maleje i wzrasta ponownie po 40 roku życia. Według najnowszych danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce w 2010 roku na białaczkę limfatyczną zachorowało 904 mężczyzn (w tym do 19 lat: 132 chłopców), a standaryzowany współczynnik zachorowalności w populacji mężczyzn wyniósł 4,1 na 100 000 osób [17]. Standaryzowany współczynnik zachorowalności na białaczkę limfatyczną w populacji kobiet w 2010 roku wyniósł 2,4 na 100 000 osób, co daje 710 nowych przypadków zachorowania na białaczkę limfatyczną (w tym do 19 roku życia: 81 dziewczynek) [17].

Standaryzowany współczynnik zgonów z powodu białaczki limfoblastycznej w populacji męskiej i żeńskiej w wieku do 19 roku życia w Polsce w 2010 roku wyniósł odpowiednio 0,6/100 000 oraz (24 przypadki) oraz 0,4/100 000 (17 przypadków) [17]. Ponadto, według danych epidemiologicznych z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2010 roku z powodu białaczki limfatycznej zmarło 689 mężczyzn. Standaryzowany współczynnik umieralności na białaczkę limfatyczną u mężczyzn w 2010 roku wyniósł 2,5 na 100 000 osób [17]. Liczba zgonów w 2010 roku z powodu białaczki limfatycznej w populacji kobiet wyniosła 527. Standaryzowany współczynnik umieralności wśród kobiet w 2010 roku wyniósł 1,2 na 100 000 osób [17].

Obecnie w Polsce liczba dzieci diagnozowanych i leczonych w I linii w związku z ostrą białaczką limfoblastyczną nie jest mniejsza niż w latach poprzednich. Zwiększyła się liczba dzieci kwalifikowanych do przeszczepów w związku z diagnozowaniem u nich MRD(+). Taka kwalifikacja, a wcześniejsza diagnostyka MRD, jest konsekwencją uruchomienia dostępnego dla wszystkich placówek medycznych ośrodka diagnostycznego w Zabrze, gdzie diagnozowane są wszystkie dzieci po I linii leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej. Wcześniej część dzieci nie była poddawana kwalifikacji, co wiązało się z szybkim nawrotem choroby i kolejnymi liniami leczenia [119].

W 2010 roku w Polsce nawroty choroby zaobserwowano u około 20% dzieci spośród 250 przypadków chorych dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną w Polsce; II linią terapii leczonych było około 50 dzieci, z czego połowa (25 dzieci) leczona była potem III linią terapii [119]. Inne źródła podają, że rocznie około 80 pacjentów jest leczonych I linią terapii a 23 pacjentów – III linią [120].

2.5.2. Epidemiologia ostrej białaczki limfoblastycznej na świecie

W Stanach Zjednoczonych, w grupie poniżej 15 roku życia, ostre białaczki stanowią 30% zachorowań, a wśród dzieci i młodzieży poniżej 20 roku życia – 25% [6]. W 2010 szacowana liczba nowych przypadków białaczki w Stanach Zjednoczonych wyniosła 43 050 przypadków, z czego 5 330 zachorowań dotyczy ostrej białaczki limfoblastycznej (3 150 w populacji męskiej i 2 180 w populacji żeńskiej) [22]. Według danych amerykańskiego Narodowego Instytutu Zdrowia (ang. *National Institute of Health, NIH*), standaryzowany współczynnik zachorowalności na ostrą białaczkę limfoblastyczną dla całej populacji wynosi 1,5/100 000 ludności rocznie. Współczynnik ten jest wyższy u płci męskiej i wynosi 1,7/100 000 ludności w porównaniu do płci żeńskiej, u której jego wartość osiąga 1,3/100 000 ludności [3]. Bez względu na grupę wiekową, ostro białaczka limfoblastyczna częściej występuje wśród chłopców i mężczyzn, a różnice te widoczne są szczególnie wyraźnie w okresie dojrzewania [3].

Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych w 2010 roku 57% przypadków nowych zachorowań na ostrą białaczkę limfoblastyczną dotyczyło płci męskiej. W roku 2007 u osób w wieku 0-19 lat odnotowano 74% wszystkich nowych przypadków ostrej białaczki limfoblastycznej i jedynie 2,4% przypadków przewlekłej białaczki limfoblastycznej. Częstość występowania ostrej białaczki limfoblastycznej jest dwa razy wyższa u osób w wieku 15-19 lat niż częstość występowania ostrej białaczki szpikowej [22].

Według danych programu SEER (ang. *Surveillance Epidemiology and End Results*) w 2012 roku w Stanach Zjednoczonych u 6 050 mężczyzn i kobiet (3 450 mężczyzn i 2 600 kobiet) zdiagnozowano ostrą białaczkę limfocytową (zwaną również ostrą białaczką limfoblastyczną lub limfatyczną). Ponadto 1 440 mężczyzn i kobiet zmarło z powodu tego schorzenia [135].

Tabela 6. Współczynnik zapadalności na ostrą białaczkę limfocytową w Stanach Zjednoczonych (w przeliczeniu na 100 000 osób) [135].

Rasa	Mężczyźni	Kobiety
Wszystkie	1,9	1,4
Biała	2,0	1,6
Czarna	1,2	0,7
Azjatycka	1,5	1,2
Amerykańska	1,5	1,0
Hiszpańska	2,6	2,3

W Stanach Zjednoczonych współczynnik zapadalności na ostrą białaczkę limfocytową wyniósł 1,9/ 100 000 mężczyzn i 1,4/100 000 kobiet (ogółem) [135]. Największy współczynnik zapadalności na ostrą białaczkę limfocytową zauważono w przypadku rasy hiszpańskiej, a najniższy wśród rasy czarnej [135].

Ponadto, standaryzowany w zależności od wieku współczynnik zapadalności na ostrą białaczkę limfocytową w Stanach Zjednoczonych wyniósł 1,6/100 000 (ogółem) u mężczyzn i kobiet na rok.

Tabela 7. Współczynnik zgonów z powodu ostrej białaczki limfocytowej w Stanach Zjednoczonych (w przeliczeniu na 100 000 osób) [135].

Rasa	Mężczyźni	Kobiety
Wszystkie	0,6	0,4
Biała	0,6	0,4
Czarna	0,4	0,2
Azjatycka	0,4	0,2
Amerykańska	0,4	0,4
Hiszpańska	0,8	0,7

W Stanach Zjednoczonych współczynnik zgonów z powodu ostrej białaczki limfocytowej wyniósł 0,6/100 000 mężczyzn oraz 0,4/100 000 kobiet [135]. Najwyższy współczynnik zgonów zanotowano wśród rasy hiszpańskiej, najniższy wśród rasy: czarnej, azjatyckiej oraz amerykańskiej [135].

Z kolei, standaryzowany w zależności od wieku współczynnik zgonów z powodu białaczki limfocytowej w Stanach Zjednoczonych wyniósł 0,5/100 000 (ogółem) u kobiet i mężczyzn na rok [135].

Białaczka jest jednym z 10 najczęściej występujących typów nowotworów we wszystkich rasach i narodowościach. Podczas gdy łączna częstość występowania wszystkich nowotworów jest o 4,4% wyższa u rasy czarnej niż u białej, współczynnik częstości występowania białaczki jest znacznie wyższy u rasy białej niż u innych ras [22]. 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. Różnica ta jest szczególnie widoczna u dzieci w wieku 0-4 lat - współczynniki zachorowalności wynoszą 6,9/100 000 u dzieci rasy białej, natomiast u dzieci Afroamerykanów – jedynie 2,6/100 000 [3].

Odnotowuje się również geograficzne zróżnicowanie częstości zachorowań na ostrą białaczkę limfoblastyczną u dzieci [3], [5]. Do grupy państw, w których zachorowalność jest wysoka, zalicza się: USA, Australię, Niemcy, Kostarykę, oraz Danię i Szwecję, w których u dzieci w wieku 0-4 lat odnotowuje się odpowiednio 7,1/100 000 i 6,3/100 000 nowych przypadków. W większości krajów europejskich zachorowalność waha się w granicach 23-29% diagnozowanych nowotworów. Najniższą zachorowalność obserwuje się w Nigerii – 1,1/100 000, Indiach – 1,9/100 000, a wśród krajów europejskich w Bułgarii – 2,4/100 000 [3].

Nie wiadomo, co jest powodem odnotowywanych różnic. Przypuszcza się, iż dzieci w krajach wysoko rozwiniętych i wśród rasy białej są w większym stopniu i częściej narażone na działanie czynników



środowiskowych, które zwiększają ryzyko wystąpienia białaczki. W Europie i w Stanach Zjednoczonych ostra białaczka limfoblastyczna jest najczęściej występującym nowotworem u dzieci [6], natomiast w krajach Afryki Północnej i Zachodniej choroba ta zajmuje drugie miejsce [3]. Na niską wartość współczynników zachorowalności może mieć także wpływ gorsza diagnostyka i rejestracja chorych w krajach słabiej rozwiniętych [5].

Szczyt zachorowań na ostrą białaczkę limfoblastyczną obserwuje się między 2 a 5 rokiem życia dziecka [3]. W Stanach Zjednoczonych diagnozuje się wtedy aż 6,2/100 000 przypadków rocznie [3]. 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 [22]. Wysoki współczynnik zachorowalności zmniejsza się w grupie wiekowej 8-10 lat do 20 przypadków na 1 milion [6], natomiast 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 [3].

2.6. Ostra białaczka limfoblastyczna jako choroba rzadka

Na podstawie przedstawionej liczebności pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną w Polsce (rozdział 2.5. Epidemiologia ostrej białaczki limfoblastycznej), analizowaną jednostką chorobową można zakwalifikować do grona chorób rzadkich.

Nie ma powszechnie przyjętej międzynarodowej definicji choroby rzadkiej i ultrazadkiej. Ogólnie choroby te definiuje się jako występujące w populacji z częstością odpowiednio nie większą niż 5/10 000 osób i 1/50 000 osób. Jest to kryterium przyjęte w Unii Europejskiej [15], [18]. W Wielkiej Brytanii termin ten oznacza chorobę, której występowanie nie przekracza 1 przypadku na 50 000 osób [31]. Natomiast w Polsce obowiązuje definicja choroby rzadkiej przedstawiona przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) 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 ≤ 5 przypadków na 10 000 osób** [45].

Szacuje się, że obecnie zidentyfikowanych jest około 7 000 chorób rzadkich, które mogą dotyczyć w przybliżeniu 30-40 milionów (6-8%) mieszkańców Unii Europejskiej [15]. Około 80% chorób rzadkich ma podłoże genetyczne, ale innym powodem może być również oddziaływanie czynników środowiskowych podczas ciąży lub późniejszych lat życia, a nowe przypadki chorób są regularnie opisywane w literaturze medycznej [29], [136]. W Polsce szacuje się, że na choroby rzadkie łącznie

cierpi 1,3-2,6 miliona pacjentów [29]. Choroby rzadkie często prowadzą do zgonu: 35% osób z chorobami rzadkimi umiera w pierwszym roku życia, a 12% w wieku do 15 roku życia [28].

Rzadkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych [19], [136]. Unia Europejska wspiera optymalną profilaktykę, diagnozowanie i leczenie rzadkich chorób w Europie przez tworzenie sieci, organizowanie wspólnych szkoleń, a także dzielenie się doświadczeniem i wiedzą. W czerwcu 2009 roku Rada Unii Europejskiej zaleciła państwom członkowskim ustanowienie i realizację planu lub strategii w dziedzinie chorób rzadkich, których celem będzie ukierunkowanie i zorganizowanie działań w dziedzinie rzadkich chorób w ramach istniejącego systemu zdrowotnego i socjalnego [15].

W Polsce w dniu 21 lipca 2008 roku został powołany przez Ministra Zdrowia Zespół ds. Chorób Rzadkich [132]. Zespół ma charakter opiniodawczo-doradczy. W skład Zespołu wchodzi przedstawiciele: Ministerstwa Zdrowia, Narodowego Funduszu Zdrowia, Agencji Oceny Technologii Medycznych, Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego, a także przedstawiciele środowisk lub organizacji pozarządowych zrzeszających osoby cierpiące na choroby rzadkie, przemysłu farmaceutycznego i naukowców. Prace Zespołu służą dążeniu do zapewnienia dostępu do informacji, diagnostyki, terapii i opieki dla chorych na choroby rzadkie. W oparciu o rekomendacje Zespołu Minister Zdrowia podejmuje decyzję o zakwalifikowaniu świadczenia jako gwarantowanego i objęcia odpowiednim mechanizmem finansowania: wykazy leków refundowanych, programy lekowe i inne [32], [132].

W czerwcu 2009 roku Rada Unii Europejskiej zaleciła państwom członkowskim ustanowienie i realizację Planu lub Strategii w dziedzinie chorób rzadkich, najlepiej nie później niż przed końcem 2013 roku, których celem będzie ukierunkowanie i zorganizowanie działań w dziedzinie rzadkich chorób w ramach istniejącego systemu zdrowotnego i socjalnego, wraz z celami i mechanizmami ich monitorowania; a także przyjęcie zaleceń europejskiego projektu na rzecz opracowania krajowych planów zwalczania rzadkich chorób [30].

Unia Europejska w kwietniu 2000 roku wprowadziła Rozporządzenie nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 w sprawie sierocych produktów leczniczych [19]. Rozporządzenie to określiło wspólnotową procedurę oznaczania produktów leczniczych jako sieroce i zapewniło zachęty dla prac badawczo-rozwojowych dotyczących tych leków a także wprowadziło czasową ochronę rynkową producentów leków sierocych. Na mocy tego rozporządzenia powstał Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (*The Committee for Orphan Medicinal Products*) przy

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra[®] (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierociego (Evoltra[®]) stosowanego w chorobie rzadkiej.

Europejskiej Agencji Rejestracyjnej. Regulacje Unii Europejskiej wspierają ułatwienie dostępu dla chorych do leków sierocych [27].

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób rzadkich są określane zwyczajową nazwą „leków sierocych” (ang. *orphan drugs*). Genezę nazwy „sieroce” stanowi fakt bardzo małej liczby chorych, co powodowało, iż chorzy ci nie znajdowali się w obszarze atrakcyjnym inwestycyjnie z punktu widzenia firm farmaceutycznych. Z finansowego punktu widzenia, prowadzenie badań nad danym produktem przy stosunkowo nielicznej grupie chorych wiązało się z niską stopą zwrotu, co mogło zniechęcać do działań w tym obszarze [136].

Z punktu widzenia dopuszczenia do obrotu przez Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (*The Committee for Orphan Medicinal Products*) lek jest kwalifikowany jako sierocy, jeśli:

- stosuje się go u < 5/10 000 osób w populacji,
- jest stosowany w przewlekłych chorobach: zagrażających życiu lub mogących prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych, gdy przychody ze sprzedaży nie pokryją kosztów inwestycyjnych bez dodatkowego wsparcia,
- nie ma skutecznych technologii opcjonalnych lub jeśli takie technologie są, ale nie przynoszą satysfakcjonujących korzyści zdrowotnych [29].

Oceniany produkt leczniczy Evoltra[®] w dniu 2 lutego 2002 roku został oznaczony jako lek sierocy (ang. *orphan medical product*), stosowany w populacji dzieci i młodzieży w leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych (postać nawrotowa, oporna lub po zastosowaniu co najmniej dwóch wcześniejszych cykli terapii) [143]. Mając zatem na uwadze charakter schorzenia i niewielką liczbę chorych dotkniętych chorobą, produkt leczniczy Evoltra[®] można zaklasyfikować jako lek sierocy, mający priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjnych.

2.7. Rokowanie w ostrej białaczce limfoblastycznej

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 [47]. Rocznie w Polsce pierwszy nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej rozpoznaje się u 20-30 dzieci [34] (według danych z 2009 u 30-40 dzieci [33]). Około 75% nawrotów choroby pojawia się w ciągu 3 lat od momentu postawienia diagnozy [6].

Leczenie dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną określa się dla poszczególnych pacjentów indywidualnie, biorąc pod uwagę ryzyko związane z zastosowaną terapią oraz potencjalne korzyści, które mogą się z nią wiązać. Istotną rolę odgrywa podział pacjentów na grupy w zależności od parametrów klinicznych, cytogenetycznych i immunofenotypowych, charakteryzujących rozpoznawaną odmianę białaczki i będących też podstawą rokowań na przyszłość. Pozwala to ograniczyć do minimum toksyczne skutki terapii u pacjentów zakwalifikowanych do grupy niskiego ryzyka, a u pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka zastosować radykalne leczenie, łącznie z przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych, jeśli jest to możliwe.

W tabeli poniżej zebrano czynniki prognostyczne w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci [6].

Tabela 8. Czynniki prognostyczne w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci [6].

Czynniki i cechy korzystne	Czynniki i cechy niekorzystne
<ul style="list-style-type: none"> wiek 1 – 9,99 lat, liczba białych krwinek poniżej 50 000/μl, immunofenotyp – komórki nowotworowe wywodzące się z prekursorowych komórek B, zaburzenia genetyczne, hiperdiploidia, translokacja t(12;21) z fuzją genów TEL-AML1, potrójna trisomia obejmująca trisomię chromosomów 4, 10 i 17, odpowiedź kliniczna na zastosowane leczenie: brak MRD (ang. <i>Minimal Residual Disease</i>, minimalnej choroby resztkowej), (<0,01%) już w 8 dniu trwania i w momencie zakończenia indukcji remisji. 	<ul style="list-style-type: none"> wiek poniżej 1 roku i powyżej 10 lat, ilość białych krwinek powyżej 50 000/μl, immunofenotyp – komórki nowotworowe wywodzące się z prekursorowych komórek T, zaburzenia genetyczne, hipodiploidia, poniżej 45 chromosomów, translokacja t(4;11) z mutacją MLL-AF4, translokacja t(9;22) z genem fuzyjnym BCR-ABL, odpowiedź kliniczna na zastosowane leczenie: brak indukcji remisji (szpik M3, >25% komórek blastycznych) oraz obecna minimalna choroba resztkowa w momencie zakończenia indukcji remisji.

Bardzo ważnym parametrem w ocenie ryzyka rozwoju choroby jest poziom białych krwinek w momencie diagnozy ostrej białaczki limfoblastycznej. Jest to niezależny czynnik prognostyczny, który został uznany przez amerykański *National Cancer Institute* za standardowe kryterium w ocenie ryzyka przy diagnozie ostrej białaczki limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B. Innym kryterium oceny ryzyka w terapii polegającej na indukcji remisji jest występowanie nacieków w obrębie Centralnego Układu Nerwowego i zaburzeń genetycznych w komórkach blastycznych [6].

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 [6].



Odpowiedź na zastosowaną terapię w oparciu o badanie komórek szpiku kostnego jest kolejnym elementem oceny ryzyka w rozwoju choroby.

Chorzy, którzy szybko odpowiadają na terapię remisją szpikową ($M1 < 5\%$ ilość komórek blastycznych) ocenianą na podstawie morfologii, to jest do 8 dnia od jej rozpoczęcia, uzyskują bardzo dobre wyniki leczenia, w przeciwieństwie do chorych, u których odpowiedź jest powolna. W skrajnych przypadkach, gdy pacjent nie odpowiada na indukcję remisji, lub u którego w okresie 4-6 tygodni trwania terapii obserwuje się wyraźną morfologię komórek nowotworowych w szpiku – uznaje się, że ma on bardzo złe rokowanie. Dlatego, jeśli tylko uzyskana zostanie remisja, pacjent powinien być poddany przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. Sytuacja taka zdarza się u 1% pacjentów [6]. Po stwierdzeniu remisji rutynowo przeprowadza się badanie na obecność nawet bardzo małej liczby komórek nowotworowych w szpiku kostnym określanej mianem minimalnej choroby resztkowej. Minimalną chorobę resztkową monitoruje się przy zastosowaniu nowoczesnych technik molekularnych, dokonując pomiaru ilości blastów w próbkach szpiku kostnego. Metoda ta jest bardzo czuła i pozwala wykryć 0,1-0,01% tych komórek nawet przy morfologii M1 szpiku kostnego. Rokowania u dzieci, u których nie odnotowano minimalnej choroby resztkowej w 8 dniu od rozpoczęcia terapii były bardzo dobre. Natomiast u dzieci, u których po 29 dniach, czyli po zakończeniu terapii, komórki nowotworowe wciąż były obecne w szpiku kostnym, obserwowano bardzo dużą częstość nawrotów. Obecne badania prowadzone są w tym kierunku, by dzieci z chorobą resztkową od razu po zakończeniu terapii były poddawane dalszemu leczeniu [6].

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 [4]. Chromosom Philadelphia lub gen BCR-ABL stwierdzany u 20-30% osób dorosłych i 5% dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną jest związany z niekorzystnym czynnikiem prognostycznym; całkowitą remisję uzyskuje się u 56-70% chorych a średni czas jej trwania wynosi 7-9 miesięcy. Średni czas przeżycia chorych to 11 miesięcy [48].

Tabela 9. Grupy ryzyka u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną [1].

Grupa standardowego ryzyka (SR)	Grupa pośredniego ryzyka (IR)	Grupa wysokiego ryzyka (HR)
PB 8. Dzień: <1 000 blastów/ μ l oraz Wiek >1 do <6 lat oraz Wstępna WBC <20 000/ μ l oraz Jeśli dostępna FC MRD <0,1% lub szpik M1/M2 w 15 dniu oraz Szpik nie M2/M3 w 33 dniu	Wszyscy pacjenci, którzy nie kwalifikują się do grupy standardowego (SR) lub wysokiego (HR) ryzyka, są chorymi pośredniego ryzyka.	IR oraz jeśli dostępna FC MRD >10% lub szpik M3 w 15 dniu SR jeśli dostępna FC MRD >10% PB w 8 dniu: >1 000 blastów/ μ l Szpik M2 lub M3 w 33 dniu Translokacja t(9,22) [BCR/ABL] lub t(4; 11) [<LL/AF4] Hipodiploidalność <44
<u>Musza być spełnione wszystkie kryteria</u>		<u>Musi być spełnione przynajmniej jedno kryterium</u>

W przypadku identyfikacji zaburzeń chromosomalnych i określenia genetycznego podtypu ostrej białaczki limfoblastycznej zastosowanie odpowiedniego rodzaju terapii daje bardzo dobre rokowania, które w większości wskazują na 5-letni czas przeżycia u więcej niż 70% pacjentów. 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) [20].

Tabela 10. Rokowania w zależności od podtypu genetycznego ostrej białaczki limfoblastycznej [3], [6], [14].

Podtyp genetyczny	Częstość występowania [%]	Rodzaj terapii/prognoza	Oczekiwany czas przeżycia [%]
Hypodiploidia <44-45 chromosomów	5-6% [14]	Niekorzystna prognoza [14]	39**
Hiperdiploidia >50 chromosomów	27-29 [3] 30 [6]	Dobra prognoza przy chemioterapii [3]; zwłaszcza jeśli dotyczy trisomii 4, 10 i 17 chromosomu [6]	80-90*
Translokacja t(9;22)	3-4 [3] około 5 [6]	Niepowodzenie leczenia przy leukocytozie >25 x 10 ⁹ /l [3] Niekorzystna prognoza [6]	20-35*
Translokacja t(4;11)	4-8 [3]	Niepowodzenia leczenia [3] Niekorzystna prognoza [6]	10-30*
Translokacja t(12;21)	20-25 [3] 15-25 [6]	Dobra prognoza [3], [6]	85-90*
Translokacja t(1;19)	5-6 [3] 5 [6]	Lepsza prognoza przy terapii intensywnej [3] Nieaktualny prognostyk [6]	70-80*
Translokacja t(8;14)	2 [3]	Dobra prognoza przy krótkiej intensywnej chemioterapii [3]	70-85*
Rearanżacja t(1;14)	3-4 [3]	Brak informacji [3]	60-70*
Rekombinacja TAL dic (9;12)	1 [3]	Wrażliwość na chemioterapię [3]	80-90*

* 5-letni; ** 8-letni.

Na podstawie obserwacji przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych stwierdzono stałą tendencję wzrostu zachorowań na ostrą białaczkę limfoblastyczną oraz spadku śmiertelności z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej [22].

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra[®] (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierociego (Evoltra[®]) stosowanego w chorobie rzadkiej.

W Stanach Zjednoczonych w latach 1999-2006 zanotowano 5-letni czas przeżycia u 55,3% osób z białaczkami - czyli u około 20% więcej chorych niż w latach 70. XX wieku. Wśród pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną obserwuje się 5-letni czas przeżycia u 66,4% ogółu chorej populacji oraz u 89% dzieci poniżej 15 lat i 90,8% dzieci poniżej 5 roku życia. Przeżycie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną wzrasta; dla porównania, w latach 60. XX wieku 5-letni czas przeżycia u dzieci w wieku poniżej 15 lat cierpiących na ostrą białaczkę limfoblastyczną wynosił jedynie 3% [22].

2.8. Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej

2.8.1. Leczenie

Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej obejmuje 5 faz:

- leczenie indukujące remisję,
- wczesną intensyfikację,
- leczenie konsolidujące,
- profilaktykę zmian w ośrodkowym układzie nerwowym,
- leczenie reindukujące i postępowanie podtrzymujące remisję [1].

Szczegółowe omówienie metody leczenia w każdej z powyższych faz zostało przedstawione w rozdziale z polskimi wytycznymi praktyki klinicznej (patrz rozdz. 2.9.1).

2.8.2. Leczenie w populacji pacjentów z grupy wysokiego ryzyka

Zgodnie z *Children's Oncology Group* do grupy wysokiego ryzyka zaliczani są pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną, którzy mają źle rokujące wyniki, a szanse osiągnięcia okresu 5-letniego przeżycia wynoszą mniej niż 45%. Są to chorzy z następującymi genetycznymi podtypami białaczki:

- translokacją t(9;22),
- hipodiploidią,
- rearanzacją genu MLL ze słabą wczesną odpowiedzią na indukcję remisji chemioterapią i, u których terapia zawiodła (M3 >25% blastów w szpiku kostnym i minimalna choroba resztkowa > 1% w momencie zakończenia terapii indukcyjnej).

U tych pacjentów szczególnie wskazane jest przeprowadzenie allogenicznego przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych w czasie pierwszej remisji. Dodatkowo, aby zwiększyć szanse powodzenia leczenia u chorych z t(9;22), stosuje się inhibitor kinazy tyrozynowej w połączeniu z intensywną wieloczynnikową chemioterapią [6].

2.8.3. Leczenie w przypadku wznowy schorzenia

Dzieci z nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej leczy się według protokołu stosowanego w większości krajów europejskich. Obecnie jest to protokół BFM ALL REZ 2002 w modyfikacji Polskiej Pediatricznej Grupy Leczenia Białaczek i Chłoniaków [33], [34]. Zgodnie z jego zaleceniami pacjentów z pierwszym nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej kwalifikuje się do jednej z czterech grup ryzyka w zależności od:

- lokalizacji wznowy (szpikowa, pozaszpikowa oraz mieszana – rozpoznanie i określenie miejsca wznowy przedstawiono w tabeli poniżej);
- czasu wystąpienia wznowy w odniesieniu do protokołu leczenia pierwszego rzutu (bardzo wczesna: pojawiająca się przed upływem 18 miesięcy od rozpoznania i poniżej 6 miesięcy od zakończenia pierwotnego leczenia; wczesna: występująca po 18 miesiącach od rozpoznania i przed upływem 6 miesięcy od zakończenia pierwotnego leczenia; późna: pojawiająca się po upływie co najmniej 6 miesięcy od zakończenia pierwotnego leczenia);
- w zależności od czasu wystąpienia wznowy, lokalizacji, immunofenotypu oraz obecności rearanzacji bcr/abl, pacjentów kwalifikuje się do grup ryzyka S1-S4 (określenie grup leczniczych przedstawiono w tabeli poniżej) [34].

Tabela 11. Rozpoznanie i określenie miejsca wznowy [34].

Wyniki badania szpiku kostnego		<5% blastów	5-25% blastów	>25% blastów
Wznowa pozaszpikowa	Nie	Bez wznowy	Wymagająca kontroli	Izolowana wznowa szpikowa
	Tak	Izolowana wznowa pozaszpikowa	Mieszana wznowa szpikowa	

Tabela 12. Określenie grup ryzyka S1-S4 [34].

Czas	Immunofenotyp: nie-T-komórkowy			Immunofenotyp: komórek prekursorowych limfocytów T		
	Lokalizacja wznowy					
	Pozaszpikowa izolowana	Szpikowa mieszana	Szpikowa izolowana	Pozaszpikowa izolowana	Szpikowa mieszana	Szpikowa izolowana
Bardzo wczesna	S2	S4	S4	S2	S4	S4
Wczesna	S2	S2	S3	S2	S4	S4
Późna	S1	S2	S2	S1	S4	S4

S1- najlepsze rokowanie; S4 – najgorsze rokowanie.

W leczeniu chorych ze wznową ostrej białaczki limfoblastycznej duże znaczenie przypisuje się naświetlaniu ośrodkowego układu nerwowego w celu zapobiegania wznowie następczej. Obowiązuje ono nie tylko u pacjentów ze wznową w ośrodkowym układzie nerwowym, ale także wszystkich chorych z izolowaną lub mieszaną wznową szpikową. Dawkowanie radioterapii zależy od wieku i

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra[®] (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierocgo (Evoltra[®]) stosowanego w chorobie rzadkiej.

poprzedniego obciążenia naświetlaniem. Krótki odstęp w stosunku do poprzedniego naświetlania uznaje się za czynnik niekorzystny [33], [34].

Leczenie wczesnej wznowy w obrębie szpiku kostnego polega na intensywnej chemioterapii w celu indukcji ponownej remisji, po której powinno nastąpić allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych u pacjentów, dla których znaleziono odpowiedniego dawcę [33], [34].

Ze względu na bardzo złe rokowania u pacjentów, dla których nie znaleziono niespokrewnionego dawcy zalecana jest intensywna chemioterapia również z zastosowaniem nowoczesnych chemioterapeutyków – czasem takich, które są jeszcze na etapie badań klinicznych [6].

Leczeniem ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci w Polsce zajmuje się 15 ośrodków pediatrycznych [120]. Obecnie w Polsce w ramach Polskiej Grupy Pediatrycznej ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków u pacjentów nowo zdiagnozowanych stosuje się program leczenia ALL IC BFM 2002, oparty na strategii BFM (6-merkaptopuryna + metotreksat). W I wznowie choroby podawany jest protokół stosowany w większości krajów europejskich tj. ALL REZ BFM 2002 [33], [34], [110].

2.8.4. Wskazania do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych

Ustalając wskazania do transplantacji komórek krwiotwórczych szpiku lub krwi obwodowej, należy uwzględnić:

- rozpoznanie z uwzględnieniem fazy choroby, czasu trwania i poprzedniego leczenia;
- wiek i stan biologiczny;
- współistniejące choroby [49].

W tabeli poniżej przedstawiono wskazania do transplantacji szpiku w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci.

Tabela 13. Wskazania do transplantacji szpiku [34].

Kryteria kwalifikujące do allogenicznego przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych				Typy dawców komórek krwiotwórczych		
CR	Grupa ryzyka	Lokalizacja wznowy i poziom MRD (po bloku F2 lub przez protokołem II-IDA lub R2)	Podgrupa	MSD	MD	MMD
CR2	S2 BM	MRD<10 ⁻³	A	-	-	-
		MRD<10 ⁻³	B/C	+	-	-
		Bez wyniku MRD	A	+	-	-
		Bez wyniku MRD	B/C	+	+	-
		MRD≥10 ⁻³	A/B/C	+	+	-
	S2 IEM	OUN*, jedno jądro	D	-	-	-
		Obustronne zajęcie jąder	D	+	+	-
		S3		+	+	+
		S4		+	+	+
		>CR2		+	+	+

S2 BM – S2 z zajęciem szpiku; S2 IEM – S2 izolowana wznowa pozaszpikowa; *OUN HR – wskazanie do przeszczepu komórek krwiotwórczych.

Wspólną cechą nowotworów określanych mianem ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. *acute lymphoblastic leukemia, ALL*) jest duża skuteczność chemioterapii, dającej w niektórych odmianach, szczególnie u dzieci, możliwość wyleczenia. Dlatego wskazania do transplantacji szpiku w sytuacji uzyskania pierwszej remisji całkowitej są niewątpliwe tylko w grupie wysokiego ryzyka – leukocytoza powyżej 30 G/l, niekorzystny fenotyp (null, pre-T, pre-B), niekorzystny genotyp – *BCR/ABL* +, t(8:14), t(4:11), t(9:22), wiek powyżej 30 lat, długi czas do uzyskania remisji całkowitej (powyżej 4 tygodni). Prawdopodobieństwo wieloletniego przeżycia bez objawów choroby w takich przypadkach ocenia się na 18-26% przy optymalnej chemioterapii. U dorosłych ryzyko nawrotu jest zwykle wysokie i najczęściej istnieją wskazania do leczenia transplantacją.

W ostrej białaczce szpikowej po allotransplantacji od rodzeństwa prawdopodobieństwo powyżej 3-letniego przeżycia dla różnych grup wieku w pierwszej remisji wynosi 52%. Lepsze wyniki (do 80% przeżycia bez objawów choroby) uzyskuje się u dzieci, natomiast mniej korzystne (do 40%) w podgrupach z ekspresją *bcr/abl*. W drugiej remisji prawdopodobieństwo przeżycia powyżej 3 lat wynosi 40%, natomiast w przypadkach bez całkowitej remisji efekt nie przekracza 20% [49].

Autotransplantacja pozwala uzyskać wieloletnie przeżycie u ponad 43% leczonych w pierwszej remisji i 37% w drugiej remisji całkowitej, a przy niepełnej remisji u 15% [49].

W związku z zależnością powodzenia przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych od stopnia remisji choroby niezbędne jest zastosowanie u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną skutecznego schematu chemioterapii, umożliwiającego całkowitą remisję nowotworu.

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra[®] (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierociego (Evoltra[®]) stosowanego w chorobie rzadkiej.

2.8.5. Stratyfikacja pacjentów po leczeniu [1]

1. Wczesna reakcja na leczenie

Wczesna reakcja na leczenie jest najważniejszym czynnikiem stratyfikującym. Wartości graniczne służące do zdefiniowania stanu szpiku kostnego przedstawiają się następująco:

- M1 – <5% blastów w szpiku kostnym,
- M2 – 5%-25% komórek blastycznych,
- M3 – >25% komórek blastycznych [1].

2. Reakcja na prednizon

Reakcję na prednizon ocenia się na podstawie całkowitej liczby blastów w krwi obwodowej w ósmym dniu po 7 dniach podawania prednizonu w profazie i po 1 dawce metotreksatu dokanałowo. Pacjenci, u których liczba ABC w 8. dniu jest mniejsza niż 1000/ml w krwi obwodowej, należą do grupy chorych dobrze reagujących na terapię prednizonem. W zależności od konkretnych konstelacji innych czynników rokowniczych, można ich zaliczyć do grupy standardowego (SR), pośredniego (IR) lub wysokiego ryzyka (HR). Natomiast osoby, u których liczba blastów jest równa lub większa niż 1000/ml w krwi obwodowej, słabo reagują na terapię prednizonem i po zakończeniu protokołu I powinno się ich leczyć jak grupę wysokiego ryzyka, bez względu na inne czynniki [1].

3. Minimalna choroba resztkowa

Minimalna choroba resztkowa powinna być oceniana za pomocą cytometrii przepływowej, co najmniej 4-kolorowej. Pacjenci klasyfikowani do grupy standardowego ryzyka powinni wykazywać w 15 dobie w szpiku poniżej 0,1% komórek o immunofenotypie blastów, aby nadal być stratyfikowani do tej grupy. Pacjenci z minimalną chorobą resztkową badaną metodą cytometrii przepływowej powyżej 0,1 i poniżej 10% są przegrupowywani do grupy pośredniego ryzyka, a standardowego ryzyka z powyżej 10% są włączani do grupy wysokiego ryzyka. Pacjenci klasyfikowani pierwotnie jako pośrednie ryzyko z FC MRD powyżej 10% w 15 dobie są włączani do grupy wysokiego ryzyka, natomiast wszyscy inni pozostają jako pacjenci pośredniego ryzyka. Chorzy pierwotnie klasyfikowani jako wysokie ryzyko pozostają w tej grupie, niezależnie od stężenia MRD [1].

4. Szpik M3 z co najmniej 25% blastów w 15 dniu

Stan szpiku kostnego powinno się oceniać w 15 dniu terapii. U pacjentów zakwalifikowanych do grupy standardowego albo pośredniego ryzyka na podstawie wstępnej leukocytozy, wieku oraz odpowiedzi na terapię prednizonem w 8. dniu należy dokonać weryfikacji badania szpiku M3 w 15 dniu; chorych pierwotnie kwalifikowanych do grupy standardowego ryzyka zalicza się do grupy pośredniego ryzyka, a pierwotnie kwalifikowanych do grupy pośredniego ryzyka zalicza się do grupy wysokiego ryzyka [1].

5. Stan szpiku po 33 dniach terapii indukcyjnej

Jeśli w 33 dniu leczenia nie zostaną spełnione morfologiczne kryteria szpiku M1 (M1:< 5% blastów) oraz nie stwierdza się cech odnowy hematopoezy, to pacjenta kwalifikuje się do grupy wysokiego ryzyka [1].

2.9. Wytyczne praktyki klinicznej (ang. *practice guidelines*)

W celu uzyskania informacji o wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną przeszukano strony internetowe:

- Polskiej Unii Onkologii (PUO) [1], [33], [34],
- *European Society for Medical Oncology* (ESMO) [139],
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) [140],
- *The National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [39],
- *Spanish Society of Medical Oncology* (SEOM) [106],
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [138],
- *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) [113],
- *National Cancer Institute* (NCI) [131],
- *Alberta Health Services* [141],
- *World Health Organization* (WHO) [16].

Wytyczne dotyczące leczenia chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną odnaleziono jedynie na stronach internetowych Polskiej Unii Onkologii (PUO) [1], [33], [34], *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [138], *National Cancer Institute* (NCI) [131], *World Health Organization* (WHO) [16].

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra[®] (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierociego (Evoltra[®]) stosowanego w chorobie rzadkiej.

2.9.1. Polskie wytyczne praktyki klinicznej

Zalecenia postępowania terapeutycznego w przypadku ostrych białaczek limfoblastycznych (2011)

Obecnie w Polsce w ramach Polskiej Grupy Pediatrycznej ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków stosuje się program leczenia ALL IC BFM 2009 oparty na strategii BFM [1], który szczegółowo został opisany w tabeli poniżej.



Tabela 14. Program leczenia ALL IC BFM 2009 zalecany przez Polską Grupę Pediatryczną ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków [1].

Faza leczenia	Zastosowany protokół	Podawane leki i ich dawkowanie	Komentarz
Terapia indukcyjna	Protokół I' (5R-8CP-ALL) lub Protokół I (5R-T/IR/HR ALL)	Prednizon p.o./i.v. w dawce 60 mg/m ² /dobę (w dniach 1-36); Winkrystyna i.v. w dawce 1,5 mg/m ² /dobę (w dniach 8, 15, 22, 29), maksymalnie 2mg; Daunorubicyna p.i. (1 godzina) w dawce 30 mg/m ² /dobę (w dniach 8, 15, 22, 29); L-asparaginaza p.i. (1 godzina) w dawce 5000 j./m ² /dobę (w dniach 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33); Metotreksat IT w dniach 1, 15, (18), (26), 34; dawka zależna od wieku (<1 roku życia – 6 mg; ≥1 roku życia – 8 mg; ≥2 roku życia – 10 mg; ≥3 roku życia – 12 mg).	Protokoły I' i I różnią się liczbą dawek daunorubicyny; protokół I' wprowadza tylko 2 dawki, a protokół I 4 dawki. Každy składa się z 2 faz (I'/1, I'/2 oraz I/1, I/2). Protokół I' jest przeznaczony tylko dla terapii indukcyjnej pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną grupy standardowego ryzyka z prekursorowych limfocytów B. Protokół I stosuje się jako indukcję we wszystkich innych grupach.
Wczesna intensyfikacja	Protokół IB (5R/IR/HR) lub Protokół IB <i>Augmented</i> (IR/HR)	<u>Protokół IB:</u> Cyklofosfamid p.i. (1 godzina) w dawce 1 000 mg/m ² /dobę (w dniach 36, 64) [+ MESNA w dawce 400 mg/m ² i.v. x 3 o godzina 0, +4, +8]; Arabinozyd cytozyny i.v. w dawce 75 mg/m ² /dobę (w dniach 38-41, 45- 48, 52-55; 59-62); 6-merkaptopuryna p.o. w dawce 60 mg/ m ² /dobę (w dniach 36-63); Metotreksat IT w dniach 45, 59; dawka zależna od wieku (<1 roku życia – 6 mg; ≥1 roku życia – 8 mg; ≥2 roku życia – 10 mg; ≥3 roku życia – 12 mg). <u>Protokół IB <i>Augmented</i></u> Cyklofosfamid p.i. (1 godzina) w dawce 1 000 mg/m ² /dobę (w dniach 36, 64) [+ MESNA w dawce 400 mg/m ² i.v. x 3 o godzina 0, +4, +8]; Arabinozyd cytozyny i.v. w dawce 75 mg/m ² /dobę (w dniach 37-40, 44- 47, 65-68; 72-75); 6-merkaptopuryna p.o. w dawce 60 mg/ m ² /dobę (w dniach 36-49 i 64- 77); Metotreksat IT w dniach 37, 44, 51, 58; dawka zależna od wieku (<1 roku życia – 6 mg; ≥1 roku życia – 8 mg; ≥2 roku życia – 10 mg; ≥3 roku życia – 12 mg).	Wszyscy pacjenci są poddani wczesnej intensyfikacji.

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

Faza leczenia	Zastosowany protokół	Podawane leki i ich dawkowanie	Komentarz
		Winkrystyna i.v. w dawce 1,5 mg/m ² /dobę (w dniach 50, 57, 78, 85), maksymalnie 2mg; L-asparaginaza p.i. (ponad 1 godzina) w dawce 5 000 j./m ² /dobę (w dniach 50, 52, 54, 57, 59, 61, 78, 80, 82, 85, 87, 89), 12 dawek;	
Konsolidacja terapii	Protokół Mm (5R/IR PRE-B-ALL) lub Protokół M (5R/IR, T-ALL)	6-merkaptopuryna p.o. w dawce 25 mg/ m ² /dobę (w dniach 1-56); Metotreksat p.i. (24 godziny) 10% w 0,5 godziny, 90% w 23,5 godziny (w dniach 8, 22, 36, 50), dawkowanie w zależności od protokołu; Leukoworyna – <i>Rescue</i> w dawce 15 mg/m ² i.v. x 3 o godziny +42, +48 +54; Metotreksat IT w dniach 8, 22, 36, 50; dawka zależna od wieku (<1 roku życia – 6 mg; ≥1 roku życia – 8 mg; ≥2 roku życia – 10 mg; ≥3 roku życia – 12 mg).	Protokoły Mm i M różnią się wielkością dawki metotreksatu; w protokole Mm dawka wynosi 2g/m ² , a w protokole M dawka wynosi 5g/m ² .
Terapia reindukcyjna	Protokół II	Deksametazon p.o./i.v. w dawce 10 mg/m ² /dobę (w dniach 1-21); Winkrystyna i.v. w dawce 1,5 mg/m ² /dobę (w dniach 8, 15, 22, 29), maksymalnie 2 mg; Doksorubicyna p.i. (1 godzina) w dawce 30 mg/m ² /dobę (w dniach 8, 15, 22, 19); L-asparaginaza p.i. (1 godzina) w dawce 10 000 jm./m ² /dobę (w dniach 8, 11, 15, 18); Cyklofosfamid p.i. (1 godzina) w dawce 1 000 mg/m ² /dobę (w dniu 36) [+ MESNA w dawce 400 mg/m ² i.v. x 3 o godzina 0, +4, +8]; Arabinozyd cytozyny i.v. w dawce 75 mg/m ² /dobę (w dniach 38-41, 45-48); 6-tioguanina p.o. w dawce 60 mg/m ² /dobę (w dniach 36-49); Metotreksat IT w dniach (1), (18), 38, 55; dawka zależna od wieku (<1 roku życia – 6 mg; ≥1 roku życia – 8 mg; ≥2 roku życia – 10 mg; ≥3 roku życia – 12 mg).	-
Leczenie pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (HR)	Protokół I w dwóch fazach (indukcja terapii); 2 tygodnie przerwy; Błoki HR-1', HR-2', HR-3' (konsolidacja terapii), po między blokami zawsze 2 tygodnie przerwy	<u>Blok HR-1'</u> Deksametazon p.o./i.v. w dawce 20 mg/m ² /dobę (w dniach 1-5); Winkrystyna i.v. w dawce 1,5 mg/m ² /dobę (w dniach 1, 6), maksymalnie 2 mg;	Pacjentów zakwalifikowanych do grupy wysokiego ryzyka leczy się z zastosowaniem chemio- i radioterapii.



Faza leczenia	Zastosowany protokół	Podawane leki i ich dawkowanie	Komentarz
	<p>konieczne do poprawy stanu ogólnego (licząc od 6 dnia każdego bloku)</p> <p>Konsolidacja i reidnukcja: wszyscy pacjenci wysokiego ryzyka.</p>	<p>[wysoka dawka] Arabinozyd cytozyny i.v. (3-godziny) w dawce 2g/m² x 2 (w dniu 5);</p> <p>[wysoka dawka] Metotreksat p.i. (24 godziny) w dawce 5 g/m² (w dniu 1);</p> <p>Leukoworyna – <i>Rescue</i> w dawce 15 mg/m² i.v. x 3 o godziny +42, +48 +54;</p> <p>Cyklofosfamid p.i. (1 godzina) w dawce 200 mg/m²/dobę (w dniach 2-4) [+ MESNA w dawce 70 mg/m² i.v. x 3 o godzina 0, +4, +8];</p> <p>L-asparaginaza p.i. (2 godziny) w dawce 25 000 jm./m² (w dniu 6);</p> <p>Metotreksat/ Arabinozyd cytozyny/ Prednizon IT – 1 godzina przed rozpoczęciem podawania wysokiej dawki metotreksatu; dawki zależne od wieku (metotreksat: ≥3 roku życia – 12 mg, ≥2 a <3 roku życia – 10 mg, ≥1 a <2 roku życia – 8 mg, <1 roku życia – 6 mg; arabinozyd cytozyny: ≥3 roku życia – 30 mg, ≥2 a <3 roku życia – 26 mg, ≥1 a <2 roku życia – 20 mg, <1 roku życia – 16 mg; prednizon IT: ≥3 roku życia – 10 mg, ≥2 a <3 roku życia – 8 mg, ≥1 a <2 roku życia – 6 mg, <1 roku życia – 4 mg).</p> <p style="text-align: center;"><u>Blok HR-2'</u></p> <p>Deksametazon p.o./i.v. jak w bloku HR-1';</p> <p>Windezyina i.v. w dawce 3 mg/m²/dobę (maksymalnie 5 mg) x 2 (w dniach 1 i 6);</p> <p>DNR p.i. (24 godziny) w dawce 30 mg/ m²;</p> <p>[wysoka dawka] Metotreksat p.i. (24 godziny) jak w bloku HR-1';</p> <p>Leukoworyna – <i>Rescue</i> jak w bloku HR-1';</p> <p>Ifosfamid p.i. (1 godzina) w dawce 800 mg/m² x 5 (w dniach 2-4) [+ MESNA w dawce 300 mg/m² i.v. x 3 o godzina 0, +4, +8];</p> <p>L-asparaginaza p.i. jak w bloku HR-1';</p> <p>Daunorubicyna p.i. (24 godziny) w dawce 30 mg/m² (w dniu 5);</p> <p>Metotreksat/ Arabinozyd cytozyny/ Prednizon IT jak w bloku HR-1'</p> <p style="text-align: center;"><u>Blok HR-3'</u></p>	

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



Faza leczenia	Zastosowany protokół	Podawane leki i ich dawkowanie	Komentarz
		Deksametazon p.o./i.v. jak w bloku HR-1'; [wysoka dawka] Arabinozyd cytozyny i.v. (3-godziny) w dawce 2 000 mg/m ² x 4 (w dniach 1 i 2); L-asparaginaza p.i. jak w bloku HR-1'; VP-16 p.i. w dawce 100 mg/m ² (w dniach 3-5); Metotreksat/ Arabinozyd cytozyny/ Prednizon IT' jak w bloku HR-1'	
Leczenie podtrzymujące	SR/IR/HR	6-merkaptopuryna codziennie; Metotreksat raz w tygodniu.	Po 2 tygodniach od zakończenia ostatnich intensywnych etapów leczenia pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną, z wyjątkiem osób z grupy wysokiego ryzyka zakwalifikowanych do allogenicznego przeszczepu szpiku, muszą otrzymywać doustne leczenie podtrzymujące.

Całkowity czas trwania leczenia od rozpoczęcia indukcji do zakończenia leczenia podtrzymującego jest jednakowy dla wszystkich pacjentów leczonych w ten sposób i wynosi 104 tygodnie (24 miesiące). Ponieważ intensywne leczenie, wliczając okresy przerwy na odnowę hematopoezy, różni się nieco czasem trwania w poszczególnych ramionach i opcjach, czas trwania leczenia podtrzymującego również będzie się różnił [1].



Zalecenia postępowania terapeutycznego w przypadku pierwszej wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej (2011) [34]

Dzieci z nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej leczą się za pomocą protokołu BFM ALL REZ 2002 w modyfikacji Polskiej Pediatricznej Grupy Leczenia Białaczek i Chłoniaków. W 2012 roku zostanie wdrożony nowy protokół IntReALL 2010, który będzie realizowany w większości krajów europejskich (obecnie w trakcie rejestracji) [34].

Zalecenia dotyczące leczenia w przypadku wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci określone są w zależności od zakwalifikowania pacjenta do grupy rokowniczej (szczegółowy podział pacjentów przydzielanych do poszczególnych grup rokowniczych został omówiony w rozdział 2.8.3.). W tabeli poniżej opisano szczegółowo schematy poszczególnych bloków (F1, F2, R1, R2) stosowanych w ramach protokołu BFM ALL REZ 2002 w zależności od grupy rokowniczej.

Tabela 15. Program leczenia BFM ALL REZ 2002 [34].

Nazwa bloku	Podawane leki i ich dawkowanie
F1	Deksametazon (doustnie) w dawce 20 mg/m ² /dobę (w dniach 1-5); Winkrystyna (dożylnie) w dawce 1,5 mg/m ² /dobę (w dniach 1, 6); Metotreksat (36-godzinny wlew) w dawce 1 g/m ² (w dniu 1); Coli-Asparaginaza*, ** (6-godzinny wlew) w dawce 10 000 j./m ² (w dniu 4); Metotreksat (dokanałowo) w dawce zależnej od wieku (w dniu 1); Cytarabina (dokanałowo) w dawce zależnej od wieku (w dniu 1); Prednizon (dokanałowo) w dawce zależnej od wieku (w dniu 1).
F2	Deksametazon (doustnie) w dawce 20 mg/m ² /dobę (w dniach 1-5); Winkrystyna (dożylnie) w dawce 1,5 mg/m ² /dobę (w dniu 1); Cytarabina (3-godzinny wlew) w dawce 2 x 3 g/ m ² (w dniach 1-2); Coli-Asparaginaza* (6-godzinny wlew) w dawce 10 000 j./m ² (w dniu 4); Metotreksat (dokanałowo) w dawce zależnej od wieku (w dniu 5); Cytarabina (dokanałowo) w dawce zależnej od wieku (w dniu 5); Prednizon (dokanałowo) w dawce zależnej od wieku (w dniu 5).
R1	Deksametazon (doustnie) w dawce 20 mg/m ² /dobę (w dniach 1-5); Merkaptopuryna (doustnie) w dawce 100 mg/m ² /dobę (w dniach 1-5); Winkrystyna (dożylnie) w dawce 1,5 mg/m ² /dobę (w dniach 1 i 6); Metotreksat (36 godzinny wlew) w dawce 1 g/ m ² (w dniu 1); Cytarabina (3-godzinny wlew) w dawce 2 x 2 g/m ² (w dniu 5); Coli-Asparaginaza* (6-godzinny wlew) w dawce 10 000 j./m ² (w dniu 6); Metotreksat (dokanałowo) w dawce zależnej od wieku (w dniu 1); Cytarabina (dokanałowo) w dawce zależnej od wieku (w dniu 1); Prednizon (dokanałowo) w dawce zależnej od wieku (w dniu 1).
R2	Deksametazon (doustnie) w dawce 20 mg/m ² /dobę (w dniach 1-5); Tioguanina (doustnie) w dawce 100 mg/m ² /dobę (w dniach 1-5); Windezyzna (dożylnie) w dawce 3 g/m ² /dobę (w dniu 1); Metotreksat (36 godzinny wlew) w dawce 1 g/ m ² (w dniu 1); Ifosfamid (1 godzinny wlew) w dawce 400 mg/m ² /dobę (w dniach 1-5); Daunorubicyna (24 godzinny wlew) w dawce 35/ mg/m ² (w dniu 5);

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

Nazwa bloku	Podawane leki i ich dawkowanie
	Coli-Asparaginaza*** (6-godzinny wlew) w dawce 10 000 j./m ² (w dniu 1); Metotreksat (dokanałowo) w dawce zależnej od wieku (w dniu 1); Cytarabina (dokanałowo) w dawce zależnej od wieku (w dniu 1); Prednizon (dokanałowo) w dawce zależnej od wieku (w dniu 1).

* W razie reakcji alergicznej lub cichej inaktywacji wybrać alternatywne preparaty, zgodnie z wytycznymi protokołu.

**W przypadku zajęcia ośrodkowego układu nerwowego należy w 5. dniu powtórzyć dokanałową chemioterapie.

Zalecane postępowanie terapeutyczne w przypadku braku reakcji na leczenie (2009, 2011) [33], [34]

Brak odpowiedzi na leczenie stwierdza się u pacjentów, u których na początku 5. bloku (2. blok R2) nie uzyskano pełnej remisji. W takim przypadku można podjąć próbę zastosowania terapii ratującej - protokół **klofarabina**/etopozyd/cyklofosfamid (tzw. schemat Locatelli [124]) zalecany w wytycznych PUO z 2011 roku [34] lub protokołu IDA-FLAG zalecanego w wytycznych PUO z 2009 roku [33].

U pacjentów, których komórki nowotworowe wykazują obecność rearanżacji bcr/abl, można dodatkowo zastosować imatynib lub, w razie oporności, dasatinib lub nolatinib [34]. W niektórych przypadkach możliwe jest zastosowanie przeciwciał monoklonalnych, takich jak rytuksymab u pacjentów z ekspresją CD20 czy mylotarg skierowany przeciwko antygenowi CD33. W fazie prób klinicznych jest epratuzumab-s przeciwciało monoklonalne anty-CD19. W przypadku nawrotu po transplantacji komórek krwiotwórczych proponuje się chemioterapię skojarzoną z infuzją limfocytów dawcy [33], [34].

2.9.2. Światowe wytyczne praktyki klinicznej

Wytyczne ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO 2011) [16]

Podczas 18. międzynarodowego spotkania *Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines*, które odbyło się w Akrze w Ghanie w dniach 21-25 marca 2011 roku, dokonano przeglądu i aktualizacji wykazu podstawowych leków, stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży (*3rd Model List of Essential Medicines for Children*).

Lista rekomendowanych do stosowania leków w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży obejmuje następujące substancje: L-asparaginaza, busulfan, cyklofosfamid, cyklosporyna, arabinozyd cytozyny, daunorubicyna, deksametazon, doksorubicyna, etopozyd, hydrokortyzon, imatynib, leukoworyna, merkaptopuryna, metotreksat, metyloprednizolon, prednizon, tioguanina oraz winkrystyna.



Wytyczne National Cancer Institute (NCI 2012) [131]

Leczenie indukujące remisję u nowozdiagnozowanych chorych

U chorych z grupy wysokiego ryzyka stosuje się intensywniejszą terapię (cztery lub pięć leków), która może przynieść poprawę wskaźnika przeżycia wolnego od zdarzeń (nawrotu choroby). Terapia indukcyjna u tych chorych zazwyczaj składa się ze schematów zawierających: antracykliny (np. daunorubicyna) w połączeniu z winkrystyną, prednizonem/deksametazonem oraz L-asparaginazą. Dla chorych z grup o standardowym lub niskim ryzyku terapia składająca się z czterech leków nie jest konieczna, pod warunkiem zastosowania odpowiednich terapii postindukcyjnych (terapia konsolidacyjna i podtrzymująca). Terapia indukcyjna w grupie chorych wysokiego ryzyka jest również bardziej intensywna w porównaniu do schematów terapeutycznych w grupie standardowego ryzyka i zazwyczaj składa się z wyższych skumulowanych dawek wielu leków, zawierających antracykliny i/lub preparaty alkilujące.

Leczenie nawrotowej ostrej białaczki limfoblastycznej

U chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną B-komórkową wcześniejszy nawrót choroby jest gorszym czynnikiem prognostycznym niż nawrót późniejszy, jak również wznowy szpikowe rokują gorzej niż izolowane wznowy pozaszpikowe. Początkowe leczenie wznowy szpikowej ostrej białaczki limfoblastycznej składa się z terapii indukcyjnej do osiągnięcia drugiej remisji całkowitej i składa się z czterech leków (jest to terapia podobna do tej podawanej chorym z nowozdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną o wysokim ryzyku) lub alternatywnego schematu leczenia składającego się z wysokich dawek metotreksatu oraz wysokich dawek cytarabiny. W leczeniu chorych z licznymi nawrotami oraz oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną stosuje się schematy zawierające inne kombinacje leków (np. **klofarabina**, cyklofosfamid i etopozyd).

Leczenie wznowy pozaszpikowej - standardowym podejściem w leczeniu wznowy w jądrach jest zastosowanie chemioterapii połączonej z radioterapią. W leczeniu wznowy w ośrodkowym układzie nerwowym zastosowanie ma agresywna terapia systemowa i dooponowa terapia z radioterapią głowy lub na oś mózgowordzeniową (szczególnie u chorych, u których nie zastosowano radioterapii w trakcie trwania pierwszej remisji).

Wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2012) [138]

U chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną bez obecności chromosomu Philadelphia w wieku od 15 do 39 lat po rozważeniu badania mutacji genów rekomenduje się zastosowanie:

- allogenicznego przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych jeśli doszło remisji choroby,
- chemioterapii:

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra[®] (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierociego (Evoltra[®]) stosowanego w chorobie rzadkiej.

- nelarabiną w przypadku pacjentów z nawrotową, ostrą T-komórkową białaczką limfoblastyczną,
- **klofarabiną** w przypadku pacjentów będących przed nawrotową, B-komórkową białaczką limfoblastyczną do 21 roku życia,
- w przypadku późnego nawrotu choroby – powyżej 3 lat od wstępnej diagnozy:
 - protokół GRAALL-2003: daunorubicyna, winkrystyna, prednizon, asparaginaza, cyklofosfamid w przypadku pacjentów poniżej 60 roku życia,
 - protokół COG AALL-0434 z nelarabiną w przypadku t-komórkowej ostrej białaczki limfoblastycznej: daunorubicyna, winkrystyna, prednizon, asparaginaza, nelarabina dodawana w leczeniu skonsolidowanym,
 - protokół CCG-1961: daunorubicyna, winkrystyna, prednizon, asparaginaza w przypadku pacjentów do 21 roku życia,
 - protokół PETHEMA ALL-96: daunorubicyna, winkrystyna, prednizon, wysoka dawka metotreksatu i asparaginazy w przypadku pacjentów poniżej 50 roku życia (poziom dowodów 2A).



3. Analizowana populacja

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) w ramach niniejszej analizy do stosowania ocenianego leku sierocgo (klofarabina, Evoltra®) 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, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.**

Zdefiniowana populacja jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem [11] oraz pozytywnym stanowiskiem Rady Konsultacyjnej przy AOTM [123] i rekomendacją Prezesa AOTM [122] z 2012 roku.

Wskazania do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych u chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną (zwaną również limfocytową lub limfatyczną) omówiono w rozdziale 2.8.4.

4. Oceniana interwencja wnioskowana

Analizowaną interwencją wnioskowaną jest zastosowanie klofarabiny (Evoltra[®], Genzyme Europe B.V.) –w terapii skojarzonej (w ramach tzw. schematu Locatelli: klofarabina + cyklofosfamid + etopozyd) i dodatkowo w monoterapii – w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Chemioterapia według schematu Locatelli jest najczęściej stosowanym w praktyce klinicznej w Polsce schematem terapeutycznym z użyciem klofarabiny. Schemat Locatelli jest zalecany przez Polskie (PUO 2011) i światowe (NCI 2012) wytyczne praktyki klinicznej, które zalecają stosowanie klofarabiny w terapii skojarzonej w przypadku braku reakcji na leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży. Zastosowanie klofarabiny w monoterapii, jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym - jest to jednak schemat niestosowany w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

W 2004 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA), a w 2006 roku Europejska Agencja Leków (EMA) zaaprobowały klofarabinę do leczenia dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, opornych na terapię lub w nawrocie choroby jako III linię leczenia chemioterapeutycznego [26], [35], [36]. W Stanach Zjednoczonych i Kanadzie lek został zarejestrowanych pod nazwą Cloral[®], natomiast w Europie, Australii i Nowej Zelandii jako Evoltra[®] [35].

Oceniany produkt leczniczy Evoltra[®] w dniu 2 lutego 2002 roku został oznaczony jako lek sierocy (ang. *orphan medical product*), stosowany w populacji dzieci i młodzieży w leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych (postać nawrotowa, oporna lub po zastosowaniu co najmniej dwóch wcześniejszych cykli terapii) [143]. Mając zatem na uwadze charakter schorzenia i niewielką liczbę chorych dotkniętych chorobą, produkt leczniczy Evoltra[®] można zaklasyfikować jako lek sierocy, mający priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjnych.

Informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Evoltra[®] (klofarabina) przedstawiono w Aneksie niniejszego opracowania.



5. Komparatory – interwencje alternatywne (technologie opcjonalne)

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTM [144] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [134], komparatorem dla ocenianej interwencji wnioskowanej w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka.

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji wnioskowanej: klofarabiny (preparat Evoltra®), stosowanej 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: zarejestrowane wskazania i populację docelową dla leków, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, a także polskie wytyczne kliniczne, zalecenia ekspertów oraz sposób podania leków.

5.1. Potencjalne komparatory (technologie opcjonalne) dla produktu leczniczego Evoltra®

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 16. Zestawienie danych dotyczących wskazań, przeciwwskazań, mechanizmu działania, sposobu podania i dawkowania

Lek	Mechanizm działania	Wskazania	Przeciwwskazania	Sposób podania / dawkowanie
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



5.2. Podsumowanie wyboru komparatorów (technologii opcjonalnych)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted content]



6. Efekty zdrowotne

Punktami końcowymi podlegającymi ocenie w odniesieniu do skuteczności będą:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

7.1. Interwencja wnioskowana (Evoltra®, klofarabina) oraz analogiczne technologie medyczne wybrane na komparatory (refundowane technologie opcjonalne) w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, stanowisk Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

7.2. Rekomendacje dla interwencji wnioskowanej oraz analogicznych technologii medycznych wybranych na komparatory (refundowane technologie opcjonalne) w krajach europejskich, Australii i Kanadzie

7. Analiza rekomendacji agencji HTA dotyczących technologii medycznych stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży

7.1. Interwencja wnioskowana (Evoltra®, klofarabina) oraz analogiczne technologie medyczne wybrane na komparatory (refundowane technologie opcjonalne) w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, stanowisk Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

A. Klofarabina

Rada Konsultacyjna przy AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) oraz Prezes AOTM w wydanych w styczniu 2012 roku stanowiskach uważają za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Podanie klofarabiny we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi” z „programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” i finansowanie go w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, jedynie u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych [122], [123]. Swoje stanowisko Rada Konsultacyjna uzasadniła faktem, iż klofarabina daje możliwość uzyskania u znacznego odsetka pacjentów całkowitej remisji i dokonania przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych i stanowi terapię ratunkową w rozważanej grupie chorych. W związku z powyższym, lek ten powinien być łatwiej dostępny, niż ma to miejsce przy obecnym sposobie finansowania. Ponadto zawężenie stosowania klofarabiny do grupy chorych będących kandydatami do przeszczepu (jako terapii ratunkowej, dającej możliwość wyleczenia) jest klinicznie uzasadnione, natomiast finansowanie klofarabiny jako terapii paliatywnej nie jest celowe (uzyskiwana jest tylko krótkotrwała remisja, bez szans na wyleczenie, a toksyczność leku jest znaczna) [122], [123].

Tym samym, nieaktualnym staje się poprzednie stanowisko Rady Konsultacyjnej przy AOTM nr 41/12/2009 dotyczące niefinansowania ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii [2].

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.2. Rekomendacje dla interwencji wnioskowanej oraz analogicznych technologii medycznych wybranych na komparatory (refundowane technologie opcjonalne) w krajach europejskich, Australii i Kanadzie

Przeszukano bazy danych następujących agencji oceny technologii medycznych pod kątem rekomendacji wydanych dla preparatu Evoltra® i wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych):

[Redacted text block]

7.1. Interwencja wnioskowana (Evoltra®, klofarabina) oraz analogiczne technologie medyczne wybrane na komparatory (refundowane technologie opcjonalne) w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, stanowisk Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych



7.2. Rekomendacje dla interwencji wnioskowanej oraz analogicznych technologii medycznych wybranych na komparatory (refundowane technologie opcjonalne) w krajach europejskich, Australii i Kanadzie

[Redacted text block]

Tabela 17. [Redacted title]

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

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego 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]



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

Podsumowując (stan na 10.10.2012):

Klofarabina (produkt leczniczy Evoltra®):

- **jest rekomendowana do finansowania ze środków publicznych przez agencje zagraniczne: HAS (2006), SMC (2006) oraz AWMSG (2007)** w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej w dzieci i młodzieży do 21 roku życia 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; agencje SMC i AWMSG zaznaczają, że oceniany lek powinien być stosowany jedynie u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych i tylko przez specjalistów w zakresie hematoonkologii;
- następujące agencje oceny technologii medycznych nie oceniały do tej pory zasadności finansowania klofarabiny w analizowanym wskazaniu: PBAC, CADTH, NICE, IQWiG oraz SBU.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego 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]



8. Wybrane aspekty finansowania ocenianej interwencji wnioskowanej oraz komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) ze środków publicznych

Analizowany problem zdrowotny obejmuje finansowanie stosowania klofarabiny (w ramach terapii skojarzonej oraz alternatywnie w ramach monoterapii) ze środków publicznych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, 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.

W związku z faktem, że klofarabina stosowana w analizowanej populacji będzie stanowić postępowanie pomostowe do allotransplantacji szpiku, która jest jedyną metodą rokującą wyleczenie w tej grupie chorych [122], w niniejszej analizie przedstawiono także średni koszt tego zabiegu.

Dla utrzymania dostępu do nowoczesnej chemioterapii stosowanej w leczeniu choroby rzadkiej u dzieci i młodzieży wnioskowana jest zmiana dotychczasowego sposobu finansowania klofarabiny poprzez umieszczenie jej w Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii. Wnioskowany sposób refundacji jest rekomendowany przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [122].

8.1. Aktualny status finansowania klofarabiny (Evoltra®) ze środków publicznych

Klofarabina jest lekiem obecnym na rynku w Polsce i jest dostępna dla dzieci i młodzieży w ramach chemioterapii niestandardowej w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ICD-10: C91.0) [111]. Terapia klofarabiną jest bezpłatna dla pacjenta.

Finansowanie klofarabiny w ramach świadczenia „chemioterapia niestandardowa” jest możliwe, ponieważ substancja ta nie znajduje się w Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii, ani w Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych [114], [115].

Zgodnie z opisem „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” okres leczenia w programie każdorazowo może wynosić maksymalnie 3 miesiące lub 3 cykle trwania leczenia [116]. O przerwaniu leczenia w ramach programu albo o jego kontynuacji decyduje lekarz prowadzący terapię.

Akceptacja finansowania klofarabiny w programie chemioterapii niestandardowej przez dyrektora oddziału wojewódzkiego NFZ następuje na podstawie wniosku składanego przez świadczeniodawcę.

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra[®] (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierocgo (Evoltra[®]) stosowanego w chorobie rzadkiej.

Warunkiem niezbędnym do rozliczenia świadczenia „chemioterapia niestandardowa” jest uzyskanie pisemnej akceptacji dyrektora Oddziału NFZ oddzielnie dla każdego wniosku świadczeniodawcy, po spełnieniu warunków zawartych w rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych odnośnie danej substancji czynnej [116].

W przypadku braku rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dyrektor oddziału wojewódzkiego NFZ może udzielić warunkowej akceptacji na finansowanie wnioskowanego świadczenia w programie chemioterapii niestandardowej. Warunkowa akceptacja na finansowanie świadczenia w programie chemioterapii niestandardowej może być udzielana do momentu wydania rekomendacji przez Prezesa Agencji Technologii Medycznych [116].

Schemat dawkowania klofarabiny w programie „chemioterapia niestandardowa” określa świadczeniodawca, przy czym niezbędna jest jego akceptacja przez dyrektora oddziału wojewódzkiego NFZ.

W Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych dla substancji czynnych finansowanych pod nazwą „chemioterapia niestandardowa” (kod: 5.08.04.0000000) brak jest wyceny punktowej jednostki substancji czynnej [105]. Wycena punktowa w ramach świadczenia „chemioterapia niestandardowa” określana jest dla każdego wniosku osobno, na podstawie ceny brutto danego leku, wskazanej przez świadczeniodawcę, określonej na podstawie faktury zakupu leku [116].

Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych w rekomendacji nr 2/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r. [122], [123] zmieniają swoje stanowisko przedstawione w [2] i zalecają usunięcie świadczenia gwarantowanego „Podanie klofarabiny we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi” z „programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” i finansowanie go w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii, jedynie u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.



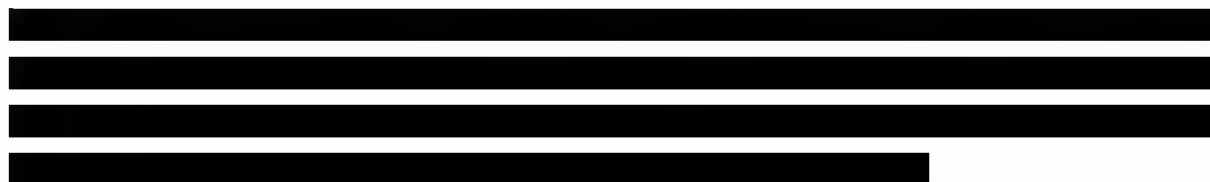
8.2. Możliwy scenariusz finansowania klofarabiny (Evoltra®) ze środków publicznych

Podmiot odpowiedzialny, firma Genzyme Europe B.V., wnioskuje o finansowanie stosowania klofarabiny ze środków publicznych w terapii 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, na rynku szpitalnym, w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii, z zastrzeżeniem do stosowania jedynie u pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. Wnioskowany sposób refundacji jest zgodny z rekomendacją Prezesa AOTM [122].

Zmiana dotychczasowego sposobu finansowania klofarabiny poprzez umieszczenie jej w Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii pozwoli na utrzymanie dostępu dla dzieci i młodzieży do nowoczesnej chemioterapii stosowanej w leczeniu choroby rzadkiej.

Świadczenia gwarantowane w chemioterapii finansowane w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii są udzielane przy zastosowaniu leków, w skład których wchodzi substancje czynne o znaczeniu podstawowym albo wspomagającym w leczeniu rozpoznanych określonych według ICD-10. Wykaz substancji czynnych stosowanych w chemioterapii z rozpoznaniem określa Zarządzenie Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. [117].

Finansowanie klofarabiny w Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii zapewni jej stosowanie wyłącznie przez doświadczone zespoły, w ściśle określonych wskazaniach i sytuacjach klinicznych (terapia III rzutu dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfoblastyczną z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych).



Finansowanie stosowania produktu leczniczego Evoltra® ze środków publicznych w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej, z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii jest więc najbardziej uzasadnioną strategią

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

refundacyjną, zalecaną w opinii Rady Konsultacyjnej przy Agencji Oceny Technologii Medycznych [123] oraz Prezesa AOTM [122].

8.3. Kalkulacja kosztu stosowania produktu leczniczego Evoltra®

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu klofarabiny ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii, płatnik publiczny ponosił będzie koszt produktu leczniczego Evoltra® maksymalnie na poziomie jego ceny hurtowej brutto [107].

Proponowana przez Podmiot odpowiedzialny, firmę Genzyme Europe B.V., cena producenta netto preparatu Evoltra® (1 fiolka po 20 ml = 20 mg klofarabiny) [redacted] Kalkulacje ceny hurtowej brutto preparatu Evoltra® przedstawiono w tabeli poniżej.

W kalkulacjach wykorzystano informacje dotyczące marży hurtowej (wynoszącej 7%, 6% oraz 5% ceny hurtowej w kolejnych latach począwszy od 2012 r.) [102] oraz stawki podatku od towarów i usług (8%) [108], [109].

Na podstawie informacji o cenie producenta netto produktu leczniczego Evoltra® uzyskanej od Podmiotu odpowiedzialnego, określono koszt 1 mg oraz proponowaną wycenę punktową jednostki klofarabiny. Przyjęto, że jednostką będzie mg substancji czynnej.

Tabela 18. Kalkulacja ceny hurtowej brutto produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina; 1 fiolka po 20 mg).

Kategoria	Wartość parametru
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

W przypadku podjęcia finansowania klofarabiny w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii 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, płatnik publiczny ponosił będzie koszt 1 mg klofarabiny na poziomie [REDACTED]

8.3.1. Koszt stosowania produktu leczniczego klofarabina (Evoltra®) w terapii skojarzonej (cyklofosfamid + etopozyd)

Najczęściej stosowanym w Polsce schematem terapeutycznym z użyciem klofarabiny jest chemioterapia według **tzw. schematu Locatelli** [124]. Obejmuje on: klofarabinę (w dawce 40 mg/m²), cyklofosfamid (400 mg/m²) oraz etopozyd (150 mg/m²), stosowane przez 5 kolejnych dni [118], [124] we wlewie dożylnym.

Schemat Locatelli jest zalecany przez Polskie (PUO 2011) i światowe (NCI 2012) wytyczne praktyki klinicznej, które zalecają stosowanie klofarabiny w terapii skojarzonej (w tzw. schemacie Locatelli: klofarabina + cyklofosfamid + etopozyd) w przypadku braku reakcji na leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży [34], [131].

W poniższej tabeli przedstawiono koszt pozostałych substancji czynnych, wchodzących w skład schematu terapeutycznego wg. Locatelli, finansowanych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii [104], [114].

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

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

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



Tabela 19. Koszt innych niż klofarabina substancji czynnych wchodzących w skład tzw. schematu terapeutycznego Locatelli (cyklofosfamid + etopozyd) w 2012 r.

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

Średni ważony koszt 1 mg cyklofosfamidu i etopozydu w 2013 i 2014 r. obliczono z uwzględnieniem marży hurtowej równej odpowiednio 6% i 5% [102].

Koszt jednego cyklu farmakoterapii klofarabiną podawaną według schematu Locatelli (klofarabina 40 mg/m², cyklofosfamid 400 mg/m², etopozyd 150 mg/m²) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej przedstawiono poniżej.

Tabela 20. Koszt 1 cyklu leczenia klofarabiną III rzutu ostrej białaczki limfoblastycznej z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą.

Substancja czynna	Dawka	Dawka na cykl*	Koszt 1 cyklu w 2012 r.	Koszt 1 cyklu w 2013 r.	Koszt 1 cyklu w 2014 r.

Koszt jednego cyklu leczenia pacjentów według schematu Locatelli będzie wynosił

8.3.2 Koszt stosowania produktu leczniczego klofarabina (Evoltra®) w monoterapii

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, zalecana dawka leku Evoltra® (klofarabina) stosowanego w monoterapii wynosi 52 mg/m² powierzchni ciała pacjenta, podawana we wlewie dożylnym przez 5 kolejnych dni. Charakterystyka produktu leczniczego Evoltra® dopuszcza możliwość zmniejszenia dawki o 25% u pacjentów, u których występuje duża toksyczność (tj. do 39 mg/m² pc.) [11].

W poniższej tabeli przedstawiono koszt jednego cyklu monoterapii z zastosowaniem klofarabiny 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, u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

Tabela 21. Koszt 1 cyklu leczenia klofarabiną III rzutu ostrej białaczki limfoblastycznej z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą.

Substancja czynna	Dawka	Dawka na cykl*	Koszt 1 cyklu w 2012 r.	Koszt 1 cyklu w 2013 r.	Koszt 1 cyklu w 2014 r.

Koszt 1 cyklu leczenia maksymalną dawką klofarabiny (52 mg/m² pc.) w monoterapii

8.4. Aspekty kosztowe finansowania wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) ze środków publicznych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Tabela 22. [Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 23 [Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

Tabela 24.

8.5. Koszty przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych

Celem chemioterapii z zastosowaniem klofarabiny jest doprowadzenie do całkowitej remisji choroby nowotworowej, umożliwiającej podjęcie próby wyleczenia poprzez allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych.

Koszt transplantacji macierzystych komórek krwiotwórczych jest uzależniony od tego, czy przeszczep zostanie wykonany od dawcy rodzinnego () czy od dawcy niespokrewnionego ().

Tabela 25. Wycena punktowa oraz cena jednego zabiegu dla płatnika publicznego przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

9. Podsumowanie

- I. Opracowanie zostało sporządzone w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych leku sierociego Evoltra® (klofarabina) we wskazaniu: leczenie dzieci i młodzieży chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (co najmniej drugi nawrót choroby, białaczka oporna na leczenie po zastosowaniu co najmniej dwóch linii terapii lub w przypadku braku innych opcji na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi) u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.
- II. Oceniany produkt leczniczy Evoltra® w dniu 2 lutego 2002 roku został oznaczony jako lek sierocy (ang. *orphan medical product*), stosowany w populacji dzieci i młodzieży w leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych (postać nawrotowa, oporna lub po zastosowaniu co najmniej dwóch wcześniejszych cykli terapii) [143]. Mając zatem na uwadze charakter schorzenia i niewielką liczbę chorych dotkniętych chorobą, produkt leczniczy Evoltra można zaklasyfikować jako lek sierocy, mający priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjnych.

W ślad za definicją chorób rzadkich zalecaną w Unii Europejskiej schorzenie uznaje się w Polsce za chorobę rzadką, jeśli dotyka ona nie więcej niż 5 na 10 000 osób [45]. Rzadkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych.

- III. Ze względu na niewielką liczbę dowodów naukowych, która jest typowa dla leków stosowanych w chorobach rzadkich, niniejsza analiza została przeprowadzona w oparciu o najlepsze dostępne dowody naukowe.
- IV. Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawia się następująco:
 - (P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) będą stanowiły dzieci i młodzież z ostrą białaczką limfoblastyczną (co najmniej drugi nawrót choroby lub białaczka oporna na leczenie), kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (populacja zgodna z zarejestrowanym wskazaniem [11] oraz z pozytywnym stanowiskiem Rady Konsultacyjnej przy AOTM [123] i rekomendacją Prezesa AOTM [122] z 2012 roku);
 - (I) ocenianą interwencją wnioskowaną jest zastosowanie sierociego produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierocznego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

długotrwałej odpowiedzi, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, w terapii skojarzonej (w ramach tzw. schemat Locatelli: klofarabina + cyklofosfamid + etopozyd). Chemioterapia według schematu Locatelli jest najczęściej stosowanym w praktyce klinicznej w Polsce schematem terapeutycznym z użyciem klofarabiny. Schemat Locatelli jest zalecany przez Polskie (PUO 2011) i światowe (NCI 2012) wytyczne praktyki klinicznej, które zalecają stosowanie klofarabiny w terapii skojarzonej w przypadku braku reakcji na leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży. Dodatkowo: zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina) w monoterapii, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym - jest to jednak schemat niestosowany w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej;

[REDACTED]

V. **Polskie (PUO 2011) i światowe (NCI 2012) wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie klofarabiny w terapii skojarzonej (w tzw. schemacie Locatelli: klofarabina + cyklofosfamid + etopozyd) w przypadku braku reakcji na leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży [34], [131] (stan na 10.10.2012).**

VI. **Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych w stanowisku nr 3/2012 [123] oraz Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych w rekomendacji nr 2/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r. [122] zmieniają swoje stanowisko przedstawione w [2] i zalecają usunięcie świadczenia gwarantowanego „Podanie klofarabiny we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie**

chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi” z „programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” i **finansowanie klofarabiny w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, jedynie u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.**

Trzy światowe Agencje Oceny Technologii Medycznych (francuska *Haute Autorité de Santé (HAS)* [126], szkocka *Scottish Medicines Consortium (SMC)* [128], walijska *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)* [130]) **rekomendują stosowanie klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów pediatrycznych (≤ 21 lat), z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych przez lekarzy specjalistów w dziedzinie hematologii dziecięcej**

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wydał pozytywną opinię dotyczącą stosowania preparatu Evoltra® w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów pediatrycznych (≤ 21 lat), z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli [26], [143]. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła stosowanie klofarabiny w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej w dniu 28 grudnia 2004 roku [36]. Nie zidentyfikowano żadnych negatywnych opinii i negatywnych rekomendacji odnośnie stosowania klofarabiny wydanych przez światowe Agencje Oceny Technologii Medycznych.

VIII. W chwili obecnej (październik 2012 r.) klofarabina w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ICD-10: C91.0) jest finansowana ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” (kod programu: 03.0000.087.02) [111].

Dla utrzymania dostępu do nowoczesnej chemioterapii stosowanej w leczeniu choroby rzadkiej u dzieci i młodzieży wnioskowana jest zmiana dotychczasowego sposobu finansowania klofarabiny

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

poprzez umieszczenie jej w Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii. Wnioskowany sposób refundacji jest rekomendowany przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [122]. Podmiot odpowiedzialny, firma Genzyme Europe B.V., wnioskuje o finansowanie ze środków publicznych stosowania klofarabiny (Evoltra®) w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii,

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych w Rekomendacji nr 2/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r. rekomenduje podjęcie finansowania klofarabiny w analizowanym wskazaniu w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii [122].

Finansowanie stosowania produktu leczniczego Evoltra® ze środków publicznych w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej, z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii jest więc najbardziej zasadną strategią refundacyjną.

Podsumowując, zastosowanie klofarabiny może pomóc pacjentowi uzyskać na tyle dobry stan zdrowia, że będzie możliwe wykonanie przeszczepu. Dane z dostępnych badań klinicznych pokazują, że wyniki terapii klofarabiną pozwalają na uzyskanie remisji, w następstwie której pacjenci mogą zostać poddani przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych. Bez możliwości leczenia klofarabiną jedynym sposobem terapii ostrej białaczki limfoblastycznej z nawrotem lub opornej na leczenie jest leczenie paliatywne. Biorąc pod uwagę wyniki badań klinicznych oraz brak skutecznych terapii alternatywnych wydaje się uzasadnione zwiększenie dostępności do stosowania klofarabiny dla chorych z analizowanej populacji.

10. Bibliografia

- [1] Kowalczyk J. Ostra białaczka limfoblastyczna. W: Krzaklewski M [red]. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica 2011.
- [2] Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTM numer 41/12/2009 z dnia 08.06.2009 w sprawie finansowania klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży.
- [3] Seferyńska I., Biliński P., Warzocha K. Epidemiologia ostrych białaczek. Acta Haematol Pol. 2005; 36(3):269-281.
- [4] Bogusławska-Jaworska J. i Kowalczyk J. R. Ostre białaczki u dzieci. Onkologia kliniczna, tom II, wyd. II rozszerzone, Warszawa 2006: 1423-1450.
- [5] Kowalczyk J.R., Dudkiewicz E., Balwierz W., et al. Incidence of childhood cancers in Poland in 1995-1999. Med Sci Monit. 2002; 8:Cr587-590.
- [6] O'Brien M.M., Lacayo N.J. Acute leukemia in children. Dis Mon. 2008; 54:202-25.
- [7] Greaves M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. Nat Rev Cancer. 2006;6:193-203.
- [8] Steliarova-Foucher E., Stiller C., Lacour B., et al. International Classification of Childhood Cancer, Third Edition. Cancer 2005; 103:1457-67.
- [9] Conter V., Rizzari C., Sala A., et al. Acute Lymphoblastic Leukemia. Orphanet Encyclopedia. December 2004.
- [10] Bogusławska-Jaworska J., Kowalczyk J. R. Leczenie wspomagające w nowotworach układu krwiotwórczego u dzieci. Onkologia kliniczna, tom II, wyd. II rozszerzone, Warszawa 2006: 1499-1518.
- [11] Charakterystyka produktu leczniczego Evoltra®.
- [14] Vrooman LM., Silverman LB. Childhood acute lymphoblastic leukemia: update on prognostic factors. Curr Opin Pediatr. 2009; 21 (1): 1-8.
- [15] Zalecenia Rady Unii Europejskiej z dnia 8 czerwca 2009 roku w sprawie działań w dziedzinie rzadkich chorób (2009/C 151/02).
- [16] WHO 2011, 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, Ghana.
- [17] Centrum Onkologii, Raport na podstawie danych, <http://85.128.14.124/krn/> (stan na: 10.10.2012).
- [18] European Medicines Agency 2007. Orphan drugs and rare diseases at a glance.
- [19] Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych (Dz. Rz. WE L Nr 18 z 22 stycznia 2000 r. str. 1; Dz. Urz. EU Polskie Wydanie specjalne, Rozdz. 15, t 5, str.21).
- [20] Bulsa J., Sędek Ł., Sonta-Jakimczyk D., et al. Analiza zmian immunofenotypu komórek białaczkowych przy diagnozie oraz wznowie w dziecięcej ostrej białaczce limfoblastycznej oraz ich wpływu na wykrywanie minimalnej choroby resztkowej. Med.Wieku Rozw.2008; T.12, nr 4 cz.2, 1045-1050.
- [21] Jędrzejczak W. Omówienie klasyfikacji WHO nowotworów układów krwiotwórczego i limfoidalnego W: Krzaklewski M [red]. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica 2009.
- [22] The Leukemia & Lymphoma Society. Facts 2010-2011.
- [23] International Classification of Childhood Cancer (ICCC), <http://seer.cancer.gov/iccc/> (stan na: 10.10.2012).

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra[®] (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierociego (Evoltra[®]) stosowanego w chorobie rzadkiej.

- [24] Hołowiecki J. Nowotwory z limfoidalnych komórek prekursorowych. Ostre białaczki limfoblastyczne. W: Krzaklewski M [red]. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica 2009.
- [25] AOTM, Agencja Oceny Technologii Medycznych, www.aotm.gov.pl/, (stan na: 10.10.2012).
- [26] European Medicines Agency, www.ema.europa.eu (stan na: 10.10.2012).
- [27] Zimmermann A., Zimmermann R. Sieroce produkty lecznicze. Farm. Pol. 2009, tom 65, nr 15, 15-18.
- [28] Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”. Choroby ultraradkie, Warszawa, 12 marca 2010, <http://www.czd.pl/pliki/null/organizacjasystemu-chorobyrazadkie.pdf> (stan na: 10.10.2012).
- [29] www.orpha.net (stan na: 10.10.2012).
- [30] Stowarzyszenie Przedstawicieli Producentów Leków Sierocych. Narodowe plany w dziedzinie chorób rzadkich w Unii Europejskiej, http://www.lekisieroce.pl/attachments/Narodowe_plany_w_Europie_Raport.pdf, (stan na: 10.10.2012).
- [31] Hughes D.A., Tunnage B., Yeo S.T. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? QJM. 2005 Nov;98(11):829-36.
- [32] Ministerstwo Zdrowia - Rzecznik Prasowy. Dzień Chorób Rzadkich. 28 lutego 2011. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=016927> (stan na: 10.10.2012).
- [33] Chybicka A. Zalecenia w zakresie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w pierwszej wznowie ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. W: Krzaklewski M [red]. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica 2009.
- [34] Gorceżyńska E, Chybicka A. Pierwsza wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. W: Krzaklewski M [red]. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica 2011.
- [35] Korycka A. Perspektywy leczniczego zastosowania nowych analogów nukleozydów purynowych. Acta Haematologica Polonica 2008, 39, br 4, str. 727–741.
- [36] FDA, United States Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/> (stan na: 10.10.2012).
- [37] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, www.health.gov.au, (stan na: 10.10.2012).
- [38] CEDAC, The Canadian Expert Drug Advisory Committee, www.cadth.ca, (stan na: 10.10.2012).
- [39] NICE, The National Institute for Health and Clinical Excellence, www.nice.org.uk (stan na: 10.10.2012).
- [40] HAS, Haute Autorité de Santé <http://www.has-sante.fr>, (stan na: 10.10.2012).
- [41] IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. www.iqwig.de, (stan na: 10.10.2012).
- [42] SMC, Scottish Medicines Consortium, www.scottishmedicines.org.uk, (stan na: 10.10.2012).
- [43] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, www.wales.nhs.uk/(stan na: 10.10.2012).
- [44] SBU, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, www.sbu.se/en, (stan na: 10.10.2012).
- [45] Załącznik 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 programu zdrowotne (lekowe).
- [46] Kowalczyk J. Ostra białaczka limfoblastyczna. W: Chybicka A., Sawicz-Birkowska K. (red.) Onkologia i hematologia dziecięca, wydawnictwo lekarskie PZWL 2008 wyd. I tom 1.
- [47] Zajac-Spychała O, Derwich K, Konatkowska B, et al. Immunofenotyp blastów w chwili rozpoznania i we wznowie ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci – badanie jednośrodkowe. Onkol. Pol. 2010, 13, 3: 127-130.
- [48] Wrzesień-Kuś A, Wierzbowska A, Robak T, Biologia i leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej Pf+/BCR-ABL+ u dorosłych. Acta Haematologica Polonica 2003, 34, nr 1, str 21-33.



- [49] Hołowiecki J. Przeszczepianie szpiku i komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej. Krzaklewski M (red) Onkologia kliniczna, Borgis 2006, wyd. II tom 1, ss. 133-185.
- [50] Gassas A, Kashif Ishaqi M, Afzal S, et al. Outcome of haematopoietic stem cell transplantation for paediatric acute lymphoblastic leukaemia in third complete remission: a vital role for graft-versus-host-disease/graft-versus-leukaemia effect in survival. Br J Haematol. 2008 Jan;140(1):86-9.

[Redacted text block containing multiple lines of obscured text]

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra[®] (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierociego (Evoltra[®]) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[REDACTED]

- [102] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- [103] The WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, http://www.whocc.no/atc_ddd_index/, (stan na: 10.10.2012).
- [104] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r.
- [105] Katalog substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 28/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.
- [106] SEOM, Spanish Society of Medical Oncology, <http://www.seom.org/>, (stan na: 10.10.2012).
- [107] Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie interpretacji art. 9 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz 696, z późn. zm.), zwanej dalej „ustawą o refundacji”.
- [108] Paragraf 2 artykułu 41, rozdziału 1, działu VIII Ustawy z dnia 11 marca 2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2004 r., Nr 54, poz. 535, z późn. zm.), oraz załącznik 3 ww. ustawy, z pozycjami 72, 79, 83, 84, 86, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106 i 107.
- [109] Ustawa z dnia 26 listopada 2010 r. o zmianie niektórych ustaw związanych z realizacją ustawy budżetowej.
- [110] Informator o umowach na rok 2012 zawartych przez Narodowy Fundusz Zdrowia ze świadczeniodawcami tytułem finansowania leczenia szpitalnego i ambulatoryjnego.

- [111] Wykaz Terapeutycznych Programów Zdrowotnych. Załącznik nr 4 do zarządzenia nr 28/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.
- [112] Zarządzenie Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie chemioterapie.
- [113] ASCO, American Society of Clinical Oncology, <http://www.asco.org/>, (stan na: 10.10.2012).
- [114] Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapie. Załącznik nr 1n do zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r.
- [115] Katalog leków refundowanych stosowanych w programach lekowych. Załącznik nr 1m do zarządzenia nr 27/2012 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku.
- [116] Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapie niestandardowej. Załącznik do zarządzenia nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r.
- [117] Zarządzenie Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r.
- [118] FDA 2011, Briefing Package for Oncologic Drugs Advisory Committee (ODAC) Meeting <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM242026.pdf> (stan na: 10.10.2012).
- [120] Materiały otrzymane od firmy Genzyme Polska Sp. z o.o.
- [122] Rekomendacja nr 2/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 16 stycznia 2012 r. w sprawie zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej realizowanego w ramach programu chemioterapie niestandardowej podanie klofarabiny we wskazaniu "leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi".
- [123] Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 3/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r. w sprawie zmiany sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi przy wykorzystaniu klofarabiny (Evoltra®)”.
- [124] Locatelli F, Testi AM, Bernardo ME, et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single-course re-induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol. 2009 Nov;147(3):371-8.

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra[®] (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierocego (Evoltra[®]) stosowanego w chorobie rzadkiej.

[132] <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m101&ms=&ml=pl&mi=126&mx=0&mt=&my=152&ma=011118>, (stan na: 10.10.2012).

[133] Katalog grup - załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r.

[134] Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

[135] <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/alyl.html>, (stan na: 10.10.2012).

[136] Ofierska-Sujkowska G., Jagodzińska-Kalinowska K., Matusiewicz W. et al. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze ocena dostępności do leczenia w Polsce, Lek w Polsce, Vol 22, Numer 3 12 (251).

[138] NCCN, National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Acute Lymphoblastic Leukemia. Version I.2012,

[139] ESMO, European Society for Medical Oncology, <http://www.esmo.org/>, (stan na: 10.10.2012).

[140] SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <http://www.sign.ac.uk/>, (stan na: 10.10.2012).

[141] Alberta Health Services, <http://www.albertahealthservices.ca/>, (stan na: 10.10.2012).

[142] American Cancer Society, <http://www.cancer.org/Cancer/Leukemia-AcuteLymphocyticALLinAdults/DetailedGuide/leukemia-acute-lymphocytic-what-is-all>, (stan na: 10.10.2012).

[143] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa – product leczniczy Evoltra[®], http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000613/WC500031192.pdf, (stan na: 10.10.2012).

[144] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych; www.aotm.gov.pl, (stan na: 10.10.2012).

11. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ostrej białaczki limfoblastycznej na podstawie cech morfologicznych komórek krwi i szpiku kostnego [8], [9].	15
Tabela 2. Klasyfikacja białaczek wywodzących się z limfopoezy według WHO [21].	15
Tabela 3. Obowiązkowe badania diagnostyczne niezbędne do biologicznej charakterystyki ostrej białaczki limfoblastycznej [1].	21
Tabela 4. Skala Karnofsky'ego pozwalająca ocenić ogólny stan pacjenta w zakresie 0-100% [10].	23
Tabela 5. Skala Zubrod-WHO pozwalająca na ogólną ocenę stanu pacjenta w pięciopunktowej skali 0-4 [10].	23
Tabela 6. Współczynnik zapadalności na ostrą białaczkę limfocytową w Stanach Zjednoczonych (w przeliczeniu na 100 000 osób) [135].	25
Tabela 7. Współczynnik zgonów z powodu ostrej białaczki limfocytowej w Stanach Zjednoczonych (w przeliczeniu na 100 000 osób) [135].	26
Tabela 8. Czynniki prognostyczne w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci [6].	30
Tabela 9. Grupy ryzyka u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną [1].	32
Tabela 10. Rokowania w zależności od podtypu genetycznego ostrej białaczki limfoblastycznej [3], [6], [14].	32
Tabela 11. Rozpoznanie i określenie miejsca wznowy [34].	34
Tabela 12. Określenie grup ryzyka S1-S4 [34].	34
Tabela 13. Wskazania do transplantacji szpiku [34].	36
Tabela 14. Program leczenia ALL IC BFM 2009 zalecany przez Polską Grupę Pediatryczną ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków [1].	40
Tabela 15. Program leczenia BFM ALL REZ 2002 [34].	44
Tabela 16. Zestawienie danych dotyczących wskazań, przeciwwskazań, mechanizmu działania, sposobu podania i dawkowania [redacted].	54
Tabela 17. [redacted].	60
Tabela 18. Kalkulacja ceny hurtowej brutto produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina; 1 fiołka po 20 mg).	67
Tabela 19. Koszt innych niż klofarabina substancji czynnych wchodzących w skład tzw. schematu terapeutycznego Locatelli (cyklofosfamid +etopozyd) w 2012 r.	69
Tabela 20. Koszt 1 cyklu leczenia klofarabiną III rzutu ostrej białaczki limfoblastycznej z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą.	70
Tabela 21. Koszt 1 cyklu leczenia klofarabiną III rzutu ostrej białaczki limfoblastycznej z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą.	71
Tabela 22. [redacted].	72



Tabela 23. [redacted]
[redacted]
[redacted] 72

Tabela 24. [redacted]
[redacted] 73

Tabela 25. Wycena punktowa oraz cena jednego zabiegu dla płatnika publicznego przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. 73

12. Aneks

12.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Evoltra® [11]

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 rybonukleotydu wraz z obniżeniem puli komórkowych trifosforanów deoksyrybonukleotydu (dNTP),
- przerwanie integralności błony mitochondriów z uwolnieniem cytochromu C i innych czynników proapoptotycznych prowadząc do zaprogramowanej śmierci komórek nawet w przypadku limfocytów nie dzielących się.

Klofarabina musi najpierw przeniknąć lub zostać przetransportowana do komórek docelowych, gdzie ulega sekwencyjnej fosforylacji do mono i difosforanów za pośrednictwem kinaz wewnątrzkomórkowych a na końcu do aktywnego koniugatu klofarabina 5'-trifosforan. Klofarabina wykazuje duże powinowactwo do jednego z aktywujących enzymów fosforylujących – kinazy deoksycytydowej, która przekracza powinowactwo naturalnego substratu deoksycytydyny. 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 rybonukleotydu jest podobne lub większe niż takie powinowactwo trifosforanów deoksyadenozyny.

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

Wskazania: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na prawdopodobne uzyskanie długotrwałej odpowiedzi. Pacjenci powinni być w wieku ≤ 21 lat w momencie rozpoznania białaczki.

Dawkowanie i sposób podawania:

Zalecana dawka 52 mg/m² 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. Należy ją dopiero ustalić,
- 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 ≥ 2 x górnej granicy normy),
- pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby – należy klofarabinę stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny $>1,5$ x górnej granicy normy oraz AspAT i AlAT >5 x górnej granicy normy), gdyż wątroba jest potencjalnym narządem docelowym dla działania toksycznego,
- zmniejszenia dawki u pacjentów z toksycznością 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 ACN 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 ACN $<0,5 \times 10^9/l$ również zaleca się zmniejszyć dawkę o 25% w kolejnym cyklu,

- pacjentów z toksycznością 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.

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

Działania niepożądane: Działania niepożądane dotyczące zastosowania produktu leczniczego Evoltra® zostały szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Genzyme Europe B.V., 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/ data przedłużenia pozwolenia: 29 maja 2006 roku/ 24 marzec 2011.

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierocego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.

12.2. Charakterystyka Produktów Leczniczych – komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych)

[Redacted]

[Redacted]

[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]

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierociego (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 text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego 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]

[Redacted text block]

Zastosowanie produktu leczniczego Evoltra® (klofarabina), podawanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi. Analiza problemu decyzyjnego dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej.



[Redacted text block]

[Redacted text line]

[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]

[Redacted text block 6]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]